



ФГБУ «Гематологический научный центр Министерства здравоохранения России»

Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови

Том II



2012 год



ББК 54.11
П78

Научный редактор: д. м. н., профессор, академик РАМН
В. Г. Савченко, главный внештатный гематолог-трансфузиолог
Министерства здравоохранения РФ, генеральный директор
ФГБУ «Гематологический научный центр Министерства здра-
воохранения РФ»

П78 Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник
алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний
системы крови / Под ред. В. Г. Савченко. — М.: Практика,
2012. — 1056 с.

ISBN 978-5-89816-116-3

Сборник отражает многолетний опыт работы большого коллектива Гематологического научного центра МЗ РФ, основанный на длительной кооперации и взаимодействии со всеми гематологическими центрами РФ. В нем представлены выверенные практические рекомендации по диагностике заболеваний системы крови, оптимальные подходы к выбору терапевтической тактики при разных заболеваниях системы крови, отражены все этапы программной терапии гемобластозов с детализацией сложных клинических ситуаций, приведены методы и необходимые временные параметры молекулярно-генетического мониторинга остаточной популяции опухолевых клеток на фоне лечения, описаны протоколы сопроводительной терапии гематологических заболеваний, лечения критических состояний, даны жесткие рекомендации по терапии инфекционных осложнений, возникающих в ходе лечения.

Книга предназначена для студентов медицинских вузов, врачей-гематологов, терапевтов, реаниматологов, химиотерапевтов, клинических бактериологов и микологов, организаторов здравоохранения.

ISBN 978-5-89816-116-3

© Коллектив авторов, 2012 (текст)

© Издательский дом «Практика»,
2012 (оформление)

Собирать камни легче, чем разбрасывать. Приобретать навыки проще, чем глубокие знания. Движение вперед в совершенствовании методов диагностики и лечения заболеваний системы крови неизбежно приводит к расширению границ непознанного. Это заставляет нас искать новые пути и решения и никогда не успокаиваться, говоря себе: «Я знаю, как надо».

Рутинная практика действует в рамках познанного, что мешает развитию. Издаваемые алгоритмы диагностики и протоколы лечения позволяют создать общее интеллектуальное пространство, являющееся единственным условием преемственности и развития профессиональной школы.

Содержание

Авторский коллектив	7
Сокращения и единицы измерения	9
Раздел I	
Хронические миелопролиферативные заболевания	17
Протокол диагностики и терапии хронического миелолейкоза ХМЛ-2011	19
Протоколы обследования и лечения больных «классическими» Ph-негативными хроническими миелопролиферативными заболеваниями	67
Раздел II	
Миелодиспластические синдромы и апластическая анемия	83
Алгоритмы обследования и лечения больных с различными формами миелодиспластических синдромов	85
Терапия миелодисплазии гипометилирующими препаратами	115
Протокол программного лечения больных апластической анемией: комбинированная иммуносупрессивная терапия	135
Раздел III	
Острые лейкозы	151
Клинический протокол ОМЛ-01.10 по лечению острых миелоидных лейкозов взрослых	153
Унифицированный протокол лечения больных ОМЛ в возрасте моложе 60 лет	207
Протокол дифференцированного лечения острых миелоидных лейкозов у больных старше 60 лет	235
Протокол лечения острого промиелоцитарного лейкоза AIDA	265
Протокол лечения Ph-негативных острых лимфобластных лейкозов взрослых «ALL-2009»	287
Лечение рецидивов и резистентных форм острых лейкозов	343
Протокол лечения острых лейкозов у беременных	359

Раздел IV	
Лимфопролиферативные заболевания	383
Алгоритмы дифференциальной диагностики лимфом	385
Алгоритмы диагностики лимфаденопатий	417
Протокол диагностики и лечения лимфомы Ходжкина	453
Протокол лечения хронического лимфолейкоза: дифференцированная терапия в зависимости от возраста и коморбидности больных	467
Протокол диагностики и лечения волосатоклеточного лейкоза	497
Протокол диагностики и лечения множественной миеломы	515
Протокол лечения больных экстранодальной лимфомой из клеток маргинальной зоны	579
Протокол лечения фолликулярной лимфомы у больных из группы высокого риска	595
Протокол терапии лимфомы из клеток мантийной зоны у пациентов моложе 65 лет	619
Протокол лечения нодальной диффузной В-крупноклеточной лимфомы взрослых	641
Лечение взрослых больных первичной диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомой желудка по модифицированной программе NHL-BFM-90	659
Лечение взрослых больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой с первичным поражением костей по модифицированной программе NHL-BFM-90	679
Протокол диагностики и лечения первичной кожной диффузной В-крупноклеточной лимфомы	701
Протокол терапии лимфомы Беркитта взрослых по программе ЛБ-М-04	719
Протокол интенсивного лечения анаплазированной Т-крупноклеточной АЛК-позитивной лимфомы у взрослых	735
Раздел V	
Неопухолевые заболевания	751
Аутоиммунные гемолитические анемии	753
Болезнь Гоше: диагностика, лечение и мониторинг	773
Протоколы лечения порфирий	787

Раздел VI	
Инфекционные осложнения	825
Антимикробная терапия	827
Протокол лечения и профилактики кандидоза и аспергиллеза у взрослых больных лейкозами, лимфомами и депрессиями кроветворения	855
Протокол мониторинга вирусологического статуса больных заболеваниями системы крови как группы высокого риска внутрибольничного инфицирования гемотрансмиссивными вирусными инфекциями	881
Раздел VII	
Сопроводительная терапия	901
Рекомендации по обеспечению венозного доступа	903
Протокол инфузионной терапии у пациентов с гемобластозами	947
Рекомендации по искусственному питанию больных гемобластозами	957
Функциональный контроль гемостаза в гематологической клинике	1001
Острая дыхательная недостаточность у больных в гематологической клинике	1011
Протокол выполнения плевральной пункции	1033
Протокол выполнения люмбальной пункции	1041

Авторский коллектив

Аль-Ради Л. С.	к. м. н.
Барях Е. А.	к. м. н.
Буланов А. Ю.	к. м. н.
Виноградова М. А.	к. м. н.
Виноградова О. Ю.	д. м. н.
Воробьев В. И.	
Галстян Г. М.	д. м. н.
Гармаева Т. Ц.	к. м. н.
Горенкова Л. Г.	
Городецкий В. М.	д. м. н., профессор, член-корр. РАМН
Гусарова Г. А.	к. м. н.
Давидян Ю. Р.	к. м. н.
Звонков Е. Е.	д. м. н.
Илюшкина Е. А.	
Карпова И. В.	к. б. н.
Клясова Г. А.	д. м. н., профессор
Ковригина А. М.	д. б. н.
Кохно А. В.	к. м. н.
Кравченко С. К.	к. м. н.
Красильникова Б. Б.	к. м. н.
Кузнецов С. В.	
Куликов С. М.	к. т. н.
Лазарева О. В.	к. м. н.
Лорие Ю. Ю.	к. м. н.
Лукина Е. А.	д. м. н., профессор
Магомедова А. У.	д. м. н.
Мангасарова Я. К.	
Махиня С. А.	к. м. н.
Меликян А. Л.	д. м. н.
Менделеева Л. П.	д. м. н.
Михайлова Е. А.	д. м. н., профессор

Моисеева Т. Н.	К. м. н.
Морозова А. К.	
Нестерова Е. С.	
Никитин Е. А.	К. м. н.
Никулина О. Ф.	К. м. н.
Паровичникова Е. Н.	д. м. н.
Покровская О. С.	К. м. н.
Пустовойт Я. С.	К. м. н.
Савченко В. Г.	д. м. н., профессор, академик РАМН
Соколов А. Н.	К. м. н.
Соколова М. А.	К. м. н.
Судариков А. Б.	д. б. н.
Судейкина Н. Н.	
Сысоева Е. П.	К. м. н.
Троицкая В. В.	К. м. н.
Туркина А. Г.	д. м. н., профессор
Филатов Ф. П.	д. м. н.
Хорошко Н. Д.	д. м. н., профессор
Цветаева Н. В.	К. м. н.
Челышева Е. Ю.	К. м. н.
Шулутко Е. М.	К. м. н.
Яцков К. В.	

Сокращения и единицы измерения

АА	апластическая анемия
АВ	атриовентрикулярный
АД	артериальное давление
АДГ	антидиуретический гормон
АИГА	аутоиммунная гемолитическая анемия
АККЛ	анаплазированная Т-крупноклеточная лимфома
АКШ	аортокоронарное шунтирование
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АПФ	ангиотензин-превращающий фермент
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АТГ	антитимоцитарный глобулин
АТФ	аденозинтрифосфат
АЧН	абсолютное число нейтрофилов
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
БАЛ	бронхоальвеолярный лаваж
БК	бластный криз
БЛРС	β -лактамазы расширенного спектра
БМО	большой молекулярный ответ
БРВ	безрецидивная выживаемость
БСВ	бессобытийная выживаемость
ВБПЗ	выживаемость без прогрессирования заболевания
в/в	внутривенно(ный)
ВГВ	вирус гепатита В
ВГС	вирус гепатита С
ВДП	время до прогрессирования заболевания
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВКЛ	волосатоклеточный лейкоз
в/м	внутримышечно(ный)
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВП	вариегатная порфирия

ВПГ	вирус простого герпеса
ВЭБ	вирус Эпштейна—Барр
ВЭП	врожденная эритропоэтическая порфирия
г., гг.	год, годы
Г-КСФ	гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГК	глюкокортикоиды
ГНЦ	Гематологический научный центр
Гр	грэй
ГЭБ	гематоэнцефалический барьер
ГЭК	гидроксиэтилированные крахмалы
ДБККЛ	диффузная В-крупноклеточная лимфома
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
дл	децилитр
ДМСО	диметилсульфоксид
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДО	длительность ответа
ед	единица
ЕК	естественные киллеры
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЗФТ	заместительная ферментная терапия
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИГХ	иммуногистохимия
ИдМТ	идеальная масса тела
ИЛ	интерлейкин
ИМТ	индекс массы тела
ИП	истинная полицитемия
ИТК	ингибиторы тирозинкиназы
ИФ	интерферон
ИФА	иммуноферментный анализ
КАИ	катетер-ассоциированные инфекции
КАИК	катетер-ассоциированная инфекция кровотока
КАТ	катетер-ассоциированные тромбозы
кг	килограмм
кДа	килодальтон
ккал	килокалория
КОЕ	колониеобразующая единица

КОК	комбинированные оральные контрацептивы
КТ	компьютерная томография
КТГ	кардиотокография
КЦВ	катетеризация центральных вен
л	литр
ЛАП	лимфаденопатия
ЛБ	лимфома Беркитта
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ЛЖ	левый желудочек
ЛКМЗ	лимфома из клеток мантийной зоны
ЛМЗ	лимфома из клеток маргинальной зоны
ЛП	люмбальная пункция
ЛТ	лучевая терапия
ЛФК	лечебная физкультура
ЛХ	лимфома Ходжкина
м ²	квадратный метр
мг	миллиграмм
МГНГ	моноклональная гаммапатия неясного генеза
МДС	миелодиспластический синдром
МДС-Н	миелодиспластический синдром неклассифицируемый
МДЦ	малые дозы цитарабина
МЕ	международная единица
мес	месяц
мин	минута
МинЦО	минимальный цитогенетический ответ
мкг	микрограмм
мл	миллилитр
млн	миллион
мм	миллиметр
мм ³	кубический миллиметр
ММ	множественная миелома
мм рт. ст.	миллиметр ртутного столба
ммоль	микромоль
МНН	международное непатентованное название
МНО	международное нормализованное отношение
МОБ	минимальная остаточная болезнь

мОсм	миллиосмоль
МПЗ	миелопролиферативные заболевания
МПИ	Международный прогностический индекс
МПК	минимальная подавляющая концентрация
мРНК	матричная РНК (информационная РНК)
мс	миллисекунда
МТА	миелотоксический агранулоцитоз
МЦ	менструальный цикл
МЦО	малый цитогенетический ответ
мэкв	миллиэквивалент
НКП	наследственная копропорфирия
НМГ	низкомолекулярные гепарины
НПВС	нестероидные противовоспалительные средства
НТЖ	насыщение трансферрина железом
НФГ	нефракционированный гепарин
об	оборот
ОВ	общая выживаемость
ОДН	острая дыхательная недостаточность
ОЖСС	общая железосвязывающая способность сыворотки
ОКБ	областная клиническая больница
ОЛ	острый лейкоз
ОЛЛ	острый лимфобластный лейкоз
ОМЛ	острый миелобластный лейкоз
ОО	основной обмен
ОП	острые порфирии
ОПЛ	острый промиелоцитарный лейкоз
ОПН	острая почечная недостаточность
ОПП	острая перемежающаяся порфирия
ОРЗ	острое респираторное заболевание
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ОРИ	остаточный риск трансфузионного инфицирования
ОЦК	объем циркулирующей крови
ПБГ	порфобилиноген
ПГО	полный гематологический ответ
ПДБКЛЖ	первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома желудка
п/з	поле зрения

п/к	подкожно(ный)
ПК-ДБКЛ	первичная кожная диффузная В-крупноклеточная лимфома
ПКП	поздняя кожная порфирия
ПЛК	первичная лимфома костей
ПМО	полный молекулярный ответ
ПМФ	первичный миелофиброз
ПНГ	пароксизмальная ночная гемоглобинурия
ПНЭО	примитивная нейроэктодермальная опухоль
ПП	парентеральное питание
ППП	полное парентеральное питание
ПР	полная ремиссия
ПТИ	протромбиновый индекс
ПХТ	полихимиотерапия
ПЦО	полный цитогенетический ответ
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
РА	рефрактерная анемия
РАИБ	рефрактерная анемия с избытком бластов
РАИБт	рефрактерная анемия с избытком бластов в трансформации
РАКС	рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами
РИФ	реакция иммунофлюоресценции
РНК	рибонуклеиновая кислота
РТПХ	реакция «трансплантат против хозяина»
РЦМД	рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией
РЦМД-КС	рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией и кольцевыми сидеробластами
с	секунда
СВПВ	синдром верхней полой вены
СГК/СКК	стволовые гемопоэтические/кроветворные клетки
СЗП	свежезамороженная плазма
СКВ	системная красная волчанка
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СЛЦ	свободные легкие цепи
см	сантиметр
СМЖ	спинномозговая жидкость

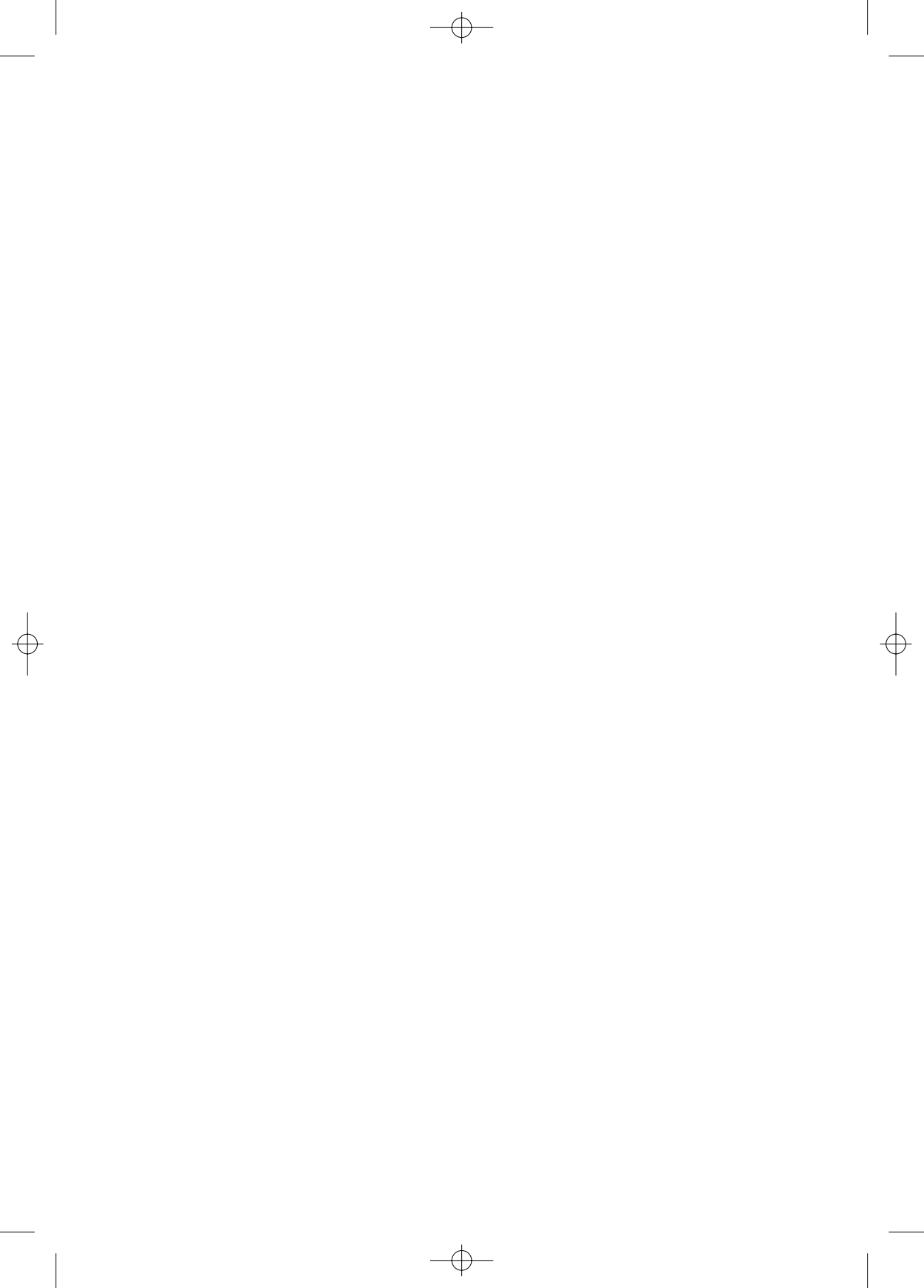
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
сут	сутки
СЦИ	стандартное цитогенетическое исследование
ТВ	тромбиновое время
ТГ	триглицериды
ТГСК/ТСКК	трансплантация гемопоэтических стволовых клеток / стволовых кроветворных клеток
ТКМ	трансплантация костного мозга
ТН	торговое название
тРНК	транспортная РНК
ТТГ	тиреотропный гормон
ТУРП	трансуретральная резекция предстательной железы
ТЭГ	тромбоэластография
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФА	фаза акселерации
ФГДС	фиброэзофагогастродуоденоскопия
ФДГ	фтордезоксиглюкоза
ФДК	фолликулярные дендритические клетки
ФКС	фиброколоноскопия
ФЛ	фолликулярная лимфома
ФНО	фактор некроза опухолей
ФНП	факторы неблагоприятного прогноза
ХЛЛ	хронический лимфолейкоз
ХМЛ	хронический миелолейкоз
ХММЛ	хронический миеломоноцитарный лейкоз
ХММЛ-МДС	ХММЛ с признаками миелодисплазии
ХММЛ-МПЗ	ХММЛ, протекающий как миелопролиферативное заболевание
ХОБЛ	хронические обструктивные болезни легких
ХФ	хроническая фаза
ЦВД	центральное венозное давление
ЦВК	центральный венозный катетер
ЦМВ	цитомегаловирус
ЦНС	центральная нервная система
ч	час

ЧМН	черепно-мозговые нервы
ЧМТ	черепно-мозговая травма
ЧР	частичная ремиссия
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЧЦО	частичный цитогенетический ответ
ЩФ	щелочная фосфатаза
ЭГДС	эзофагогастродуоденоскопия
ЭДТА	этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭКГ	электрокардиография (электрокардиограмма, электрокардиографический)
ЭКО	экстракорпоральное оплодотворение
ЭП	энтеральное питание
ЭПО	эритропоэтин
ЭПП	эритропоэтическая протопорфирия
ЭТ	эссенциальная тромбоцитемия
ЭхоКГ	эхокардиография
эЭПО	эндогенный эритропоэтин
ААА	ароматические аминокислоты
АТРА	полностью транс-ретиноевая кислота
β_2 -М	β_2 -микроглобулин
ВСАА	аминокислоты с разветвленной цепью
СРБ	С-реактивный белок
DNMT	ДНК-метилтрансфераза
DSM	Руководство по диагностике и статистике психических болезней
δ -АЛК	δ -аминолевулиновая кислота
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ESMO	European Society for Medical Oncology
FAB	франко-американо-британская группа
FDA	Food and Drug Administration
$F_{I O_2}$	фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой смеси
FISH	флюоресцентная гибридизация in situ
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
HBcAg	ядерный антиген вируса гепатита В
HBеAg	е-антиген вируса гепатита В
HBsAg	поверхностный антиген вируса гепатита В

HLA	антигены главного комплекса гистосовместимости человека (human leukocyte antigens)
HR	отношение рисков (hazard ratio)
Ig	иммуноглобулины
IPI	International Prognostic Index
IPSS	International Prognostic Scoring Sistem
MIPI	Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index
NYHA	классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации
p50	парциальное давление кислорода, при котором оксигемоглобин диссоциирует на 50%
P_aO_2	парциальное давление кислорода в артериальной крови
PCO_2	парциальное давление углекислого газа
pH	водородный показатель ($pH = -\lg[H^+]$)
QTcF	интервал QT, скорректированный по Fridericia
SD	стандартное отклонение (standard deviation)
$T_{1/2}$	период полувыведения (полужизни)
TRAP	тарtrat-устойчивая кислая фосфатаза

Раздел I

**ХРОНИЧЕСКИЕ
МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ**



**А. Г. Туркина, Е. Ю. Чельшева,
Г. А. Гусарова, О. Ю. Виноградова,
О. В. Лазарева, С. В. Кузнецов,
Н. Д. Хорошко**

**Протокол диагностики
и терапии хронического
миелолейкоза ХМЛ-2011**

Руководитель протокола

А. Г. Туркина
тел. +7 (495) 612-4402
turkianna@yandex.ru

Координаторы

Г. А. Гусарова
тел. +7 (495) 612-4402
galina1966@bk.ru

Е. Ю. Челышева
тел. +7 (495) 612-43-32
denve@bk.ru

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Выражаем благодарность и признательность за совместную работу нашим глубокоуважаемым коллегам: д. м. н., профессору К. М. Абдулкадырову, к. м. н. В. А. Шуваеву, д. б. н. И. С. Мартынкевич, к. м. н. С. В. Волошину и к. м. н. А. В. Шмидту (ФГУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии» ФМБА РФ, Санкт-Петербург).

Введение

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — редкое заболевание. Заболеваемость составляет приблизительно 1:100 000 населения. Пик заболеваемости приходится на возраст 30—50 лет, около 30% составляют больные старше 60 лет. У детей ХМЛ встречается редко, составляя не более 2—5% числа всех лейкозов. В Российской Федерации в настоящее время, по данным Всероссийского регистра, насчитывается около 5000 больных ХМЛ.

Патогенетически ХМЛ представляет собой клональный миелопролиферативный процесс, развивающийся в результате злокачественной трансформации в ранних гемопоэтических предшественниках [1]. Уникальная особенность ХМЛ — наличие специфического маркера в опухолевых клетках: транслокации $t(9;22)$, так называемой филадельфийской хромосомы (*Ph'-хромосомы*) и, соответственно, химерного онкогена *BCR-ABL*. Продукция *BCR-ABL*-зависимой тирозинкиназы (протеин p210) играет ключевую роль в лейкозной трансформации клеток при ХМЛ. Эта тирозинкиназа обладает повышенной активностью и регулирует сигналы, ответственные за клеточный рост, активацию, дифференцировку, адгезию и апоптоз. Выявление *Ph*-хромосомы либо гена *BCR-ABL* является обязательным для установления диагноза ХМЛ.

Внедрение в течение последнего десятилетия в клиническую практику специфических ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) привело к изменению прогноза у больных ХМЛ. Целенаправленное, так называемое «таргетное» воздействие, нацеленное на блокирование активности *BCR-ABL*-зависимой тирозинкиназы, позволяет значительно уменьшить опухолевую массу.

Применение ИТК привело к существенному повышению эффективности лечения, увеличению выживаемости больных ХМЛ с 3—4 лет до ≥ 15 лет, снижению частоты прогрессирования заболевания до продвинутой фаз. При этом подавляющее большинство пациентов способны вести обычную повседневную жизнь и трудовую деятельность.

Достижение цитогенетических и молекулярных ответов сделало обязательной оценку эффективности терапии с помощью цитогенетического и молекулярно-генетического исследования [2, 3]. Сроки достижения этих ответов, их полнота лежат в основе принятия решений о возможном изменении тактики лечения.

Стандартом терапии первой линии в настоящее время является иматиниб мезилат (Гливек®). Применение иматиниба в клинической практике в течение последних 8 лет позволило значительно повысить выживаемость больных ХМЛ. Общая выживаемость через 8 лет (согласно результатам международного исследования IRIS [4]) составляет 85%, выживаемость без прогрессирования до фазы акселерации (ФА) и бластного криза (БК) — 92%. Частота прогрессирования болезни при длительной терапии иматинибом на 5—8-м году составляет не более 0,5%. При

получении большого молекулярного ответа (снижение транскрипта *BCR-ABL* более чем в 1000 раз по сравнению с исходным диагностическим уровнем) к 12-му месяцу терапии в случае продолжения терапии прогрессирования заболевания в дальнейшем не отмечается. Вопрос об оптимальной длительности этого многолетнего лечения и возможности полной эрадикации опухолевого клона при ХМЛ в настоящее время остается открытым.

Однако у части пациентов (15—20%) с ХМЛ при терапии иматинибом клинически значимый эффект не достигается либо бывает потерян, то есть развивается *первичная* или *вторичная резистентность*. Также важной проблемой является *непереносимость* терапии иматинибом: токсичность 3—4-й степени и длительная токсичность 2-й степени (по шкале NCIC CTC). Токсичность терапии иматинибом у части пациентов не позволяет оптимизировать его дозу. Вынужденные перерывы в лечении при явлениях токсичности и нарушение принципа непрерывного и постоянного воздействия на опухолевый клон могут привести к снижению эффективности терапии и способствовать прогрессированию заболевания.

Второе поколение ингибиторов тирозинкиназ (ИТК2) — это препараты, которые более активны в отношении воздействия на *BCR-ABL*-положительные клетки и способны преодолевать ряд биологически обусловленных механизмов резистентности к иматинибу [5, 6]. По данным международных многоцентровых клинических испытаний, применение ИТК2 позволяет значительно улучшить прогноз у пациентов с резистентностью к иматинибу и/или его непереносимостью. В настоящее время есть обоснованные показания к переходу на терапию ИТК2 у ряда больных ХМЛ с неэффективностью или непереносимостью терапии иматинибом (около 25% от общего числа больных). В Российской Федерации с 2008 г. в качестве препаратов второй линии при терапии ХМЛ зарегистрированы ИТК2 *нилотиниб* и *дазатиниб*. С 2011 г. эти лекарственные средства зарегистрированы в нашей стране также в качестве препаратов первой линии.

Учитывая ограниченный опыт использования ИТК2 в отечественной практике и их высокую стоимость, важно тщательно оценить эффективность применения новых препаратов. Регулярный контроль результатов терапии с помощью цитогенетических и молекулярно-генетических методов является обязательным условием достижения максимальной эффективности лечения.

В данном протоколе представлен алгоритм диагностики и терапии больных ХМЛ ингибиторами тирозинкиназ первого и второго поколения, а также алгоритмы контроля эффективности терапии и мониторинга минимальной остаточной болезни. В основу рекомендаций легли собственный многолетний опыт ведения больных ХМЛ [7—12], актуальные рекомендации Европейской организации по лечению лейкозов (ELN) [13] и Национальной онкологической сети (NCCN) США.

Основными задачами данной схемы лечения являются:

1. Внедрение научно обоснованного алгоритма диагностики и терапии ХМЛ с достижением максимального терапевтического эффекта и оптимизации финансовых затрат.
2. Максимальное подавление опухолевой массы у больных ХМЛ при своевременном и адекватном использовании ИТК1 и ИТК2.
3. Оценка эффективности терапии с учетом данных цитогенетического и молекулярного мониторинга.
4. Улучшение качества оказания медицинской помощи каждому больному с целью увеличения продолжительности жизни, улучшения ее качества, полной социальной и трудовой реабилитации.

1. Диагностика хронического миелолейкоза

Предположить наличие ХМЛ возможно на основании следующих клинико-гематологических данных: лейкоцитоз, миелоцитарный сдвиг, эозинофильно-базофильная ассоциация, анемия, тромбоцитоз или тромбоцитопения, гепато- и спленомегалия. Цитогенетические и молекулярно-генетические исследования крови и костного мозга, выявляющие Ph-хромосому и/или слитный ген *BCR-ABL*, позволяют окончательно подтвердить или отвергнуть диагноз ХМЛ [14]. Важно понимать, что в случае отсутствия молекулярно-генетических маркеров заболевания диагноз ХМЛ не может быть подтвержден, даже при сходной клинической картине заболевания. Дальнейшая таргетная терапия ИТК обоснована только при наличии мишени воздействия.

1.1. Диагностика ХМЛ

Обязательные исследования

- Жалобы, анамнез, объективный статус (размеры печени и селезенки).
- Клинический анализ крови.
- Стернальная пункция с подсчетом миелограммы.
- Цитогенетическое исследование костного мозга (G-banding). При отсутствии Ph-хромосомы (возможны скрытые транслокации) либо недостаточном количестве метафаз показано исследование методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH).
- Количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени с оценкой результата по международной шкале IS — белок p210; в отсутствие p210 и клинических признаков ХМЛ и/или одно-временном подтверждении диагноза цитогенетическим методом показано определение более редких транскриптов p190 и p 230.

Исследования по показаниям

- Цитохимическое исследование бластных клеток (только в фазе бластного криза).
- Иммунофенотипирование бластных клеток (только в фазе бластного криза).

- Определение мутаций киназного домена *BCR-ABL* методом прямого секвенирования (при диагностике — только у пациентов с дебютом в фазе акселерации или бластного криза).
- HLA-типирование: у пациентов с дебютом в фазе акселерации или бластного криза; у детей и подростков моложе 20 лет; у больных с неблагоприятными прогностическими факторами (группа высокого риска ХМЛ).
- Ультразвуковое исследование (брюшной полости — печени, селезенки, почек, поджелудочной железы; щитовидной железы; органов малого таза).
- Трепанобиопсия с гистологическим исследованием костного мозга (с определением клеточности и степени фиброза).
- Биохимические маркеры крови (общий билирубин + фракции, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевая кислота, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза, электролиты — калий, натрий, кальций, фосфор, магний).
- Определение групповой принадлежности крови (AB0, резус-фактор).
- ЭКГ стандартная в 12 отведениях.
- Рентгенография грудной клетки.
- Исследование крови на HBsAg, IgG-антитела к вирусу гепатита С, ВИЧ типов 1 и 2, реакция Вассермана.
- Анализ мочи по Нечипоренко, Зимницкому, проба Реберга (по показаниям).
- Эзофагогастродуоденоскопия.
- Консультации врачей-специалистов (кардиолога, эндокринолога, гинеколога и т. п.).

Цитогенетические и молекулярно-цитогенетические исследования костного мозга являются основными методами диагностики. Выявление Ph-хромосомы и/или слитного гена *BCR-ABL* позволяют подтвердить или отвергнуть диагноз ХМЛ на 100%. У небольшой части (5—7%) больных ХМЛ могут наблюдаться варианты маскированные и сложные транслокации, которые не диагностируются при стандартном цитогенетическом исследовании (СЦИ). FISH и молекулярно-генетическое исследование крови с помощью ПЦР позволяют установить диагноз ХМЛ, если из-за вариантных транслокаций или отсутствия митозов с помощью СЦИ выявить Ph-хромосому не удалось. Эти методы могут быть применены и тогда, когда биологический материал для СЦИ не удается доставить в цитогенетическую лабораторию в необходимые сроки из-за транспортных обстоятельств.

1.2. Диагностика фаз и определение групп риска хронического миелолейкоза

В течении ХМЛ выделяют три фазы, отражающие степень прогрессирования заболевания:

- *хроническую фазу (ХФ);*

- фазу акселерации (ФА);
- терминальную фазу бластной трансформации, или *бластный криз (БК)*.

Заболевание может быть впервые диагностировано на любом этапе своего течения. У 90% больных на момент диагноза выявляется *хроническая фаза* ХМЛ; ее устанавливают на основании отсутствия каких-либо признаков фазы акселерации или бластного криза. При развитии резистентности к терапии показаны повторное обследование и повторная оценка фаз с целью исключения или подтверждения прогрессирования и перехода заболевания в продвинутые фазы.

Больным с ХФ ХМЛ в дебюте болезни до начала терапии обязательно должна быть определена *группа риска*, которая рассчитывается на основании прогностически значимых характеристик и определяет риск прогрессирования ХМЛ: низкий, промежуточный либо высокий. Совокупность критериев, характеризующих группы риска по системам J. E. Sokal, EURO и ГНЦ РАМН, представлена в *Приложении 1*.

Фаза акселерации устанавливается при наличии у больного хотя бы одного из следующих признаков:

- 15—29% бластных клеток в периферической крови / костном мозге;
- сумма бластов и промиелоцитов $\geq 30\%$ (при этом бластов $< 30\%$);
- количество базофилов в крови $\geq 20\%$;
- тромбоцитопения $< 100 \times 10^9/\text{л}$, не связанная с терапией.

Бластный криз диагностируется при наличии в крови или в костном мозге $\geq 30\%$ бластных клеток или при появлении экстрамедуллярных очагов кроветворения (кроме печени и селезенки).

2. Терапия хронического миелолейкоза

Цель применения ИТК в современной терапии ХМЛ — максимальное подавление Ph-положительного опухолевого клона и восстановление нормального кроветворения.

2.1. Терапия первой линии

В период обследования, до получения результатов цитогенетического исследования, подтверждающих наличие Ph-хромосомы в клетках костного мозга, больному в качестве симптоматической терапии для коррекции лейкоцитоза и тромбоцитоза может назначаться гидроксимочевина (Гидреа, Литалир; капсулы по 500 мг) по 10—40 мг/кг/сут в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов (Приложение 6).

После подтверждения диагноза ХМЛ должна быть как можно быстрее начата терапия ИТК1 **иматинибом** (Гливек®). Лечение может проводиться в амбулаторных условиях, прием иматиниба можно начинать при любом числе лейкоцитов.

Режим приема иматиниба — ежедневно, длительно. Начальная доза не зависит от пола, массы тела, роста, расы пациента и составляет 400 мг

в сутки при ХФ и 600 мг в сутки при ФА и БК у взрослых. Дозы иматиниба при различных фазах болезни на момент диагноза представлены в табл. 1.

Таблица 1. Дозы иматиниба

Доза	ХМЛ — ХФ	ХМЛ — ФА и БК
Повышение дозы (+2)	800 мг/сут	—
Повышение дозы (+1)	600 мг/сут	800 мг/сут
Стартовая доза	400 мг/сут	600 мг/сут при ФА 800 мг/сут при БК (de novo)
Снижение дозы (–1)	300 мг/сут	400 мг/сут
Снижение дозы (–2)	—	300 мг/сут

Показанием к повышению дозы иматиниба являются *неудача терапии* или *субоптимальный ответ*. Определения этих понятий в соответствии с критериями международной организации European Leukemia Net 2009 г. приведены в табл. 3.

Снижение дозы иматиниба показано при развитии токсических эффектов (табл. 9–11).

2.2. Оценка эффективности терапии

Результаты терапии оцениваются по данным *гематологического, цитогенетического и молекулярного методов* исследования (табл. 2). В зависимости от степени подавления опухолевого клона выделяют различные виды ответа.

Учитывая сроки достижения гематологического, цитогенетического и молекулярного ответа, согласно критериям международной организации European Leukemia Net 2009 г. пациентов можно четко разделить на три группы в соответствии с характеристикой ответа на терапию иматинибом: *оптимальный*, *субоптимальный* или *неудача терапии* (табл. 3) [13, 15].

Оптимальный ответ свидетельствует о благоприятном прогнозе и безрецидивной выживаемости пациентов в течение 7–8 лет. При оптимальном ответе лечение иматинибом продолжают в прежней дозе.

Вообще, достижение полного цитогенетического ответа (ПЦО) и большого молекулярного ответа (БМО) расценивается как ранний благоприятный прогностический признак длительной выживаемости без прогрессирования (при условии продолжения постоянной терапии) [16]. Однако в настоящее время эти результаты не являются показанием к прекращению терапии ИТК, так как за пределами чувствительности методов могут оставаться опухолевые клетки, которые при прекращении лечения или длительных перерывах в терапии могут стать источником резистентных клонов.

Таблица 2. Виды ответа при терапии ИТК

Вид ответа	Определение
Гематологический	
Полный (ПГО)	• Лейкоциты менее $10 \times 10^9/\text{л}$ • Базофилы менее 5% • В лейкоцитарной формуле отсутствуют миелоциты, промиелоциты, миелобласты • Тромбоциты менее $450 \times 10^9/\text{л}$ • Селезенка не пальпируется
Цитогенетический¹	
Полный (ПЦО)	• Ph-хромосома в метафазах не определяется ($\text{Ph}^+ 0\%$)
Частичный (ЧЦО)	• Ph-хромосома в 1—35% метафаз ($\text{Ph}^+ 1—35\%$)
Малый (МЦО)	• Ph-хромосома в 36—65% метафаз ($\text{Ph}^+ 36—65\%$)
Минимальный (МинЦО)	• Ph-хромосома в 66—95% метафаз ($\text{Ph}^+ 66—95\%$)
Отсутствие (нет ЦО)	• Ph-хромосома более чем в 95% метафаз ($\text{Ph}^+ > 95\%$)
Молекулярный²	
Полный (ПМО)	• Транскрипт мРНК <i>BCR-ABL</i> не определяется с помощью количественной ПЦР в реальном времени и/или точечной (nested) ПЦР при анализе образцов крови достаточного объема
Большой (БМО)	• Отношение <i>BCR-ABL</i> к <i>ABL</i> или другому контрольному гену менее 0,1% по международной шкале (IS)

¹ При неинформативном СЦИ определение ПЦО может быть основано на результатах FISH (анализ не менее 200 ядер).

² Для стандартизации необходим пересчет каждого результата в международную шкалу (IS). С целью исключения внутрилабораторной вариабельности изменение уровня *BCR-ABL* менее чем на 1 lg нуждается в подтверждении при повторном анализе.

Субоптимальный ответ означает, что у больного отмечается выраженный благоприятный эффект от терапии, но шансы на достижение оптимального ответа снижены. Возможно как продолжение лечения иматинибом в прежней дозе, так и увеличение дозы до 600—800 мг в сутки. При выявлении у больного *субоптимального ответа* и одновременном наличии *факторов предостережения* оправдан ранний переход на ИТК2 (нилотиниб или дазатиниб) [15].

Неудача терапии предполагает низкую вероятность длительной безрецидивной выживаемости, в связи с чем необходим переход на лечение ИТК2 (нилотиниб или дазатиниб).

Факторы предостережения — биологические признаки агрессивного течения заболевания, требующие более тщательного наблюдения за больным.

Для оценки эффективности терапии, раннего выявления необходимости смены терапии, а также оценки токсичности необходимо прово-

дить своевременный мониторинг гематологических, цитогенетических и молекулярно-генетических показателей (табл. 2 и 3). Рекомендуемая частота обследования больных представлена в табл. 4.

Таблица 3. Определение вида ответа на терапию иматинибом в качестве первой линии у больных с впервые выявленным ХМЛ в хронической фазе

Период, число месяцев от начала терапии	Характеристика ответа			
	Оптимальный	Субоптимальный	Неудача	Предостережение
Диагностика				Высокий риск ДХА в Ph ⁺ -клетках
3	ПГО Ph ⁺ < 65%	Ph ⁺ > 95%	Нет ПГО	
6	Ph ⁺ ≤ 35%	Ph ⁺ 35—95%	Ph ⁺ > 95%	
12	Ph ⁺ 0%	Ph ⁺ 1—35%	Ph ⁺ > 35%	Нет БМО
18	БМО	Нет БМО	Ph ⁺ > 0%	
В любое время	Стабильный БМО и дальнейшее снижение уровня транскрипта	Потеря БМО, мутации <i>BCR-ABL1</i>	Потеря ПГО, ПЦО, мутации <i>BCR-ABL2</i>	Повышение уровня транскрипта <i>BCR-ABL</i> , ДХА в Ph ⁺ -клетках

БМО — большой молекулярный ответ (уровень транскрипта *BCR-ABL* < 0,1%); ДХА — дополнительные хромосомные aberrации; ПГО — полный гематологический ответ; ПЦО — полный цитогенетический ответ.

¹ Мутации в киназном домене *BCR-ABL*, при которых сохраняется чувствительность к иматинибу.

² Мутации в киназном домене *BCR-ABL*, которые обуславливают резистентность к иматинибу.

Таблица 4. Частота обследования больных ХМЛ, получающих ИТК

Исследование	Периодичность мониторинга
Клинический анализ крови	При постановке диагноза, затем каждые 15 дней до достижения и подтверждения ПГО, далее — как минимум каждые 3 месяца или по мере необходимости
Стандартное цитогенетическое исследование костного мозга (при невозможности СЦИ показано исследование FISH)	При постановке диагноза, на 3-м и 6-м месяцах, затем каждые 6 месяцев до достижения и подтверждения ПЦО, затем 1 раз в 12 месяцев при сохранении ПЦО, а также <i>всегда при неудаче лечения</i> (первичная или вторичная резистентность) и при возникновении необъяснимой цитопении
Количественная ПЦР в реальном времени (измерение уровня <i>BCR-ABL</i>)	При постановке диагноза, затем <i>каждые 3 месяца</i> до достижения и подтверждения БМО, затем каждые 6 месяцев
Мутационный анализ <i>BCR-ABL</i>	При <i>субоптимальном ответе</i> или <i>неудаче лечения</i> ; также <i>всегда</i> при переходе на другие ИТК или другую терапию

БМО — большой молекулярный ответ; ПГО — полный гематологический ответ; ПЦО — полный цитогенетический ответ.

2.3. Терапия второй линии

При неудаче терапии и/или непереносимости иматиниба (в разделе 2.4 указаны основные виды токсичности при терапии ИТК) больные должны быть переведены на терапию ИТК2 (нилотиниб или дазатиниб). При субоптимальном ответе возможны следующие варианты: продолжение терапии иматинибом в прежней дозе, повышение дозы иматиниба на один уровень или переход на терапию ИТК2. Конкретные рекомендации по тактике действий при субоптимальном ответе на терапию иматинибом будут выработаны после получения результатов проводящихся в настоящее время сравнительных клинических исследований.

2.3.1. Обследование перед переходом на терапию второй линии (ИТК2)

Обязательные исследования

- Жалобы, анамнез, объективный статус (размеры печени и селезенки).
- Клинический анализ крови.
- Стернальная пункция с подсчетом миелограммы.
- Цитогенетическое исследование костного мозга (G-banding). При отсутствии Ph-хромосомы (возможны скрытые транслокации) либо недостаточном количестве метафаз показано исследование FISH.
- Количественная ПЦР (с оценкой результата по международной шкале IS).
- Определение мутаций киназного домена *BCR-ABL* методом прямого секвенирования (всем пациентам с цитогенетической и гематологической резистентностью при ХФ, ФА и БК).
- HLA-типирование пациентам и их сиблингам — у кандидатов для проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).
- Анализ сопутствующей патологии.
- Биохимические маркеры крови (общий билирубин, АСТ, АЛТ, моче-вая кислота, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, ЛДГ, щелочная фосфатаза, глюкоза, липаза, электролиты — калий, натрий, кальций, фосфор, магний).
- ЭКГ стандартная в 12 отведениях, с измерением интервала QTcF (интервал QT, скорректированный по Fridericia).
- ЭхоКГ.
- Рентгенография органов грудной клетки.
- Анализ мочи по Нечипоренко, Зимницкому, проба Реберга (по показаниям).
- Ультразвуковое исследование (брюшной полости — печени, селезенки, почек, поджелудочной железы; щитовидной железы; органов малого таза).

Исследования по показаниям

- Цитохимическое исследование бластных клеток (только в фазе БК).
- Иммунофенотипирование бластных клеток (только в фазе БК).

- При цитопении — трепанобиопсия с гистологическим исследованием костного мозга и определением клеточности и степени фиброза.
- При анемии — обследование, направленное на исключение независимых причин, ее вызывающих (дефицит железа, витамина В₁₂/фолиевой кислоты, снижение выработки эритропоэтина, гемолиз, анемия хронических заболеваний).
- Эзофагогастродуоденоскопия.
- Консультации врачей-специалистов (кардиолога, эндокринолога, гинеколога и др.).

Особое внимание следует уделить оценке сопутствующей патологии пациента, в первую очередь — заболеваний или состояний, являющихся относительными противопоказаниями к назначению нилотиниба или дазатиниба (см. ниже). Кроме того, важно учесть одновременный прием препаратов, являющихся индукторами, ингибиторами или субстратами изофермента CYP3A4 цитохрома P450 (Приложение 2), так как эти лекарственные средства могут снижать или повышать концентрацию ИТК в плазме. Желательно отменить или заменить указанные препараты, а при невозможности отмены — проводить более тщательный мониторинг токсичности и эффективности сочетанной терапии.

Результаты обследования должны послужить основой для коррекции состояний, требующих вмешательства, и сопроводительной терапии.

Беременность и кормление грудью являются противопоказаниями к терапии ИТК2.

2.3.2. Характеристика и принципы выбора ИТК2

Нилотиниб и дазатиниб — препараты второй линии при неудаче или непереносимости терапии ИТК1 иматинибом. Они активны в отношении большинства мутантных типов онкобелка BCR-ABL (за исключением мутации T315I).

Нилотиниб (Тасigna®) — мощный высокоселективный ингибитор BCR-ABL-тирозинкиназы. Нилотиниб синтезирован на основе молекулы иматиниба, он обладает значительно большим сродством к BCR/ABL-тирозинкиназе по сравнению с иматинибом. Выпускается в виде капсул по 200 мг. Показан к применению больным с ХФ и ФА в дозе 800 мг/сут. Режим дозирования: по 400 мг 2 раза в сутки с интервалом примерно 12 часов, строго *натощак*. Пища значительно увеличивает биодоступность препарата (до 80%), что ведет к неконтролируемому увеличению концентрации нилотиниба в плазме и может стать причиной токсических явлений. Поэтому рекомендуется принимать нилотиниб не ранее чем через 2 часа после еды, а пищу употреблять не ранее чем через 1 час после приема препарата. Капсулы следует запивать достаточным количеством воды, воду можно пить и в «голодные» промежутки. При необходимости (токсичность) доза нилотиниба может быть снижена до 400 мг 1 раз в сутки. При недостаточной эффективности препарата в ХФ и ФА увеличение дозы не предусматривается, рекомендуется переход на альтернативную терапию. Данные по эффективности нилотиниба в фазе

БК ограничены, поэтому он не зарегистрирован для использования в данной фазе заболевания.

Дазатиниб (Спрайсел) является препаратом широкого спектра действия, взаимодействующим со многими тирозинкиназами и другими белками. Дазатиниб ингибирует следующие тирозинкиназы: BCR-ABL, семейство Src (SRC, LCK, YES, FYN), c-KIT, EphA2 и PDGFR β . In vitro ингибирует рост клеточных линий с гиперэкспрессией *BCR-ABL*, активацией альтернативных онкогенных путей, включающих киназы семейства SRC (LYN, HCK), и гиперэкспрессией гена лекарственной полирезистентности. Дазатиниб выпускается в виде таблеток по 20, 50, 70 и 100 мг. Рекомендуемая доза дазатиниба для ХФ составляет 100 мг один раз в сутки, для ФА и БК — 140 мг один раз в сутки. Дазатиниб принимают независимо от приема пищи. При явлениях токсичности доза дазатиниба больным в ХФ может быть снижена до 80 мг/сут, а для больных в ФА и БК предусмотрено поэтапное снижение доз до 100 мг/сут и 80 мг/сут. При недостаточной эффективности препарата больным в ХФ возможно повышение дозы до 140 мг/сут. Дазатиниб показан к применению больными ХМЛ в фазе БК в дозе 140 мг/сут.

Дозы ИТК2 приведены в табл. 5.

Согласно результатам клинических испытаний, при резистентности к иматинибу или его непереносимости нилотиниб и дазатиниб имеют сопоставимую эффективность, обладая при этом различными механизмами действия (высокоселективный у нилотиниба и мультитаргетный у дазатиниба). Описана различная чувствительность к нилотинибу и дазатинибу клеток с отдельными мутациями (при этом клетки с мутацией T315I резистентны ко всем ИТК). Различается профиль негематологической токсичности нилотиниба и дазатиниба, вследствие чего определяющими факторами служат сопутствующие заболевания и риск развития побочных эффектов при терапии ИТК2 [17].

Таблица 5. Дозы нилотиниба и дазатиниба

Доза	Нилотиниб	Дазатиниб	
	ХФ и ФА	ХФ	ФА и БК
Повышение дозы	Не предусмотрено	140 мг $\times$ 1 р/сут	—
Стартовая доза	800 мг/сут (400 мг $\times$ 2 р/сут)	100 мг $\times$ 1 р/сут	140 мг $\times$ 1 р/сут
Снижение дозы (–1)	400 мг $\times$ 1 р/сут	80 мг $\times$ 1 р/сут	100 мг $\times$ 1 р/сут
Снижение дозы (–2)	—	—	80 мг $\times$ 1 р/сут

Сопутствующие заболевания

Необходимо отметить, что абсолютных противопоказаний к использованию как нилотиниба, так и дазатиниба с точки зрения сопутствующей патологии нет. Однако относительным противопоказанием к тера-

пии могут быть те сопутствующие заболевания, для которых после назначения ИТК2 возможно обострение клинической симптоматики.

Относительные противопоказания к терапии дазатинибом

- Артериальная гипертензия, хронические обструктивные заболевания легких, бронхиальная астма, пневмония, травма стенки грудной клетки (факторы, влияющие на частоту развития плевральных выпотов при терапии дазатинибом).
- Желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, постоянный прием антиагрегантов (дазатиниб обладает антиагрегантным эффектом, что может увеличить риск развития кровотечений).
- Аутоиммунные нарушения (фактор, влияющий на частоту развития плевральных выпотов, + иммуносупрессивное действие дазатиниба).

Относительные противопоказания к терапии нилотинибом

- Активный панкреатит в анамнезе (при терапии нилотинибом в редких случаях отмечено развитие панкреатита; может наблюдаться повышение уровня амилазы, липазы).
- Декомпенсированный сахарный диабет (на фоне терапии нилотинибом возможно появление гипергликемии).

Оба препарата, нилотиниб и дазатиниб, следует применять крайне осторожно у пациентов с удлинённым интервалом QT, а также с клинически выраженной сердечной недостаточностью, дисфункцией левого желудочка, аритмиями [18].

Мутации киназного домена *BCR-ABL*

Частота выявления клинически значимых мутаций *BCR-ABL* при субоптимальном ответе и неудаче терапии составляет 16—20% у больных в ХФ и 30—46% — в ФА и БК ХМЛ. Чувствительность мутантных клонов к нилотинибу и дазатинибу определена по результатам длительных экспериментов *in vivo*, а также по данным многолетних наблюдений [19, 20].

Мутации, обуславливающие низкую чувствительность к ИТК2

- F317L/V, T315A, V299L: при выявлении этих мутаций предпочтительней терапия *нилотинибом*.
- Y253H, E255K/V, F359V/C: при выявлении этих мутаций предпочтительней терапия *дазатинибом*.

Абсолютное противопоказание к терапии всеми ИТК (иматиниб, нилотиниб, дазатиниб) — мутация *T315I*. При выявлении данной мутации рекомендуется решить вопрос о поиске HLA-идентичного донора и выполнении алло-ТГСК. В качестве альтернативного лечения при невозможности проведения алло-ТГСК рекомендуются терапия гидроксимочевинной, курсы малых доз цитарабина, курсы полихимиотерапии, интерферонотерапия, экспериментальная терапия.

Для оценки эффективности и токсичности терапии ИТК2, как и при терапии иматинибом, необходимо проводить своевременный мониторинг ответа в соответствии со стандартными критериями (табл. 6). Данные критерии предложены международной организацией European

Таблица 6. Критерии ответа на терапию ИТК2 в качестве второй линии

Характеристика ответа			
Период терапии, число месяцев	Субоптимальный	Неудача	Предостережение
До лечения			Гематологическая резистентность к иматинибу, ДХА, Ph ⁺ -мутации
3	Ph ⁺ 36—65%	Ph ⁺ > 95% Новые мутации <i>BCR-ABL</i> ¹	Ph ⁺ 66—95%
6	Ph ⁺ 1—35%	Ph ⁺ 66—95% Новые мутации <i>BCR-ABL</i> ¹	Ph ⁺ 36—65%
12	Менее БМО	Ph ⁺ > 35% Новые мутации <i>BCR-ABL</i> ¹	

БМО — большой молекулярный ответ (уровень транскрипта *BCR-ABL* < 0,1%); ДХА — дополнительные хромосомные аномалии.

¹ Мутации в киназном домене *BCR-ABL*, обуславливающие низкую чувствительность к ИТК.

Leukemia Net в качестве предварительной схемы оценки ответа на терапию.

Уровень транскрипта *BCR-ABL* после трех месяцев терапии имеет прогностическое значение: при соотношении *BCR-ABL/ABL* < 1% вероятность достижения БМО в более поздние сроки составляет 86%, если это соотношение от 1 до 10% — 55%, а при соотношении более 10% вероятность достижения БМО равна 4%.

В отсутствие ПГО к трем месяцам и хотя бы МЦО к шести месяцам терапии ИТК2 констатируется резистентность к терапии. Необходимо выполнить мутационный анализ, чтобы исключить появление новых мутантных клонов. Пациент должен быть переведен на другую терапию: другой ИТК2, алло-ТГСК, экспериментальные средства, гидроксимочевину, интерферон α. Однако у больных в поздней ХФ ХМЛ (с длительной предлеченностью до терапии иматинибом) можно ожидать ответ на терапию ИТК2 в более поздние сроки.

Упрощенная схема выбора терапии в зависимости от характеристики ответа и фазы ХМЛ отображена в табл. 7.

2.4. Коррекция токсичности ингибиторов тирозинкиназы

Для сохранения принципа максимального и постоянного воздействия на опухолевый клон важно свести к минимуму побочные эффекты терапии с учетом длительного, часто пожизненного, приема препаратов. Токсичность терапии ИТК разделяют на *гематологическую* и

Таблица 7. Рекомендации по лечению больных ХМЛ

Фаза ХМЛ / Линия терапии / Характеристика ответа	Рекомендация
Хроническая фаза	
Первая линия	Иматиниб, 400 мг в сутки
Вторая линия	
Непереносимость иматиниба	Нилотиниб или дазатиниб
Субоптимальный ответ на иматиниб	- Лечение иматинибом в прежней дозе - Повышение дозы иматиниба - Переход на нилотиниб или дазатиниб
Неудача терапии иматинибом	- Нилотиниб или дазатиниб - Алло-ТКМ (алло-ТГСК) — у пациентов с мутацией T315I и при прогрессировании до ФА или БК
Третья линия	
Субоптимальный ответ на ИТК2	- Продолжить применение нилотиниба или дазатиниба с учетом мутационного статуса - Проведение алло-ТКМ (алло-ТГСК) — у больных с предостерегающими факторами и риском алло-ТКМ менее 2 баллов по шкале EBMT или высоким риском ХМЛ по Sokal
Неудача лечения	- Смена нилотиниба на дазатиниб или наоборот с учетом мутационного статуса - Алло-ТКМ (алло-ТГСК) - Химиотерапия и/или интерферон - Клинические исследования
Фаза акселерации или бластный криз в дебюте заболевания	
Первая линия	
Фаза акселерации	Иматиниб, 600 мг в сутки
Бластный криз	Иматиниб, 800 мг в сутки, ± химиотерапия
Возврат в хроническую фазу	- Продолжение приема иматиниба в прежней дозе, мониторинг, тактика по алгоритму хронической фазы - Алло-ТКМ (алло-ТГСК)
Хроническая фаза не достигнута	
Фаза акселерации	- Нилотиниб, 800 мг в сутки, или дазатиниб, 140 мг/сут, ± химиотерапия - Алло-ТКМ (алло-ТГСК)
Бластный криз	- Дазатиниб, 140 мг/сут, в отсутствие мутаций резистентности к дазатинибу, ± химиотерапия - Алло-ТКМ (алло-ТГСК)

Таблица 7 (окончание). Рекомендации по лечению больных ХМЛ

Фаза ХМЛ / Линия терапии / Характеристика ответа	Рекомендация
Фаза акселерации или бластный криз в дебюте заболевания	
Вторая линия	
Непереносимость иматиниба Неудача терапии иматинибом	• Нилотиниб или дазатиниб ± химиотерапия • Нилотиниб или дазатиниб ± химиотерапия • Алло-ТКМ (алло-ТГСК)
Третья линия	• Смена нилотиниба на дазатиниб или наоборот с учетом мутационного статуса • Алло-ТКМ (алло-ТГСК) • Химиотерапия или клинические исследования
Прогрессирование в фазу акселерации или бластный криз на фоне терапии иматинибом	
Первая линия	
Фаза акселерации	• Нилотиниб, 800 мг в сутки, или дазатиниб, 140 мг/сут, ± химиотерапия, затем алло-ТКМ (алло-ТГСК)
Бластный криз	• Дазатиниб, 140 мг/сут, в отсутствие мутаций резистентности к дазатинибу, ± химиотерапия, затем алло-ТКМ (алло-ТГСК)
Возврат в хроническую фазу	• Продолжение приема ИТК2 в прежней дозе, алло-ТКМ (алло-ТГСК)
Хроническая фаза не достигнута	
Фаза акселерации	• Смена нилотиниба на дазатиниб или наоборот с учетом мутационного статуса • Химиотерапия • Алло-ТКМ (алло-ТГСК) • Клинические исследования
Бластный криз	• Химиотерапия • Алло-ТКМ (алло-ТГСК) • Клинические исследования

негематологическую. Степень выраженности нежелательных явлений оценивают в соответствии с *критериями токсичности NCIC CTCAE* (Приложение 7).

2.4.1. Гематологическая токсичность

Частота встречаемости гематологических нежелательных явлений при терапии ИТК представлена в табл. 8.

При нейтропении и тромбоцитопении 1—2-й степени в любой фазе ХМЛ снижение дозы ИТК и перерывы в лечении не требуются.

Таблица 8. Гематологические явления 3—4-й степени (%) при терапии иматинибом, нилотинибом и дазатинибом

	Иматиниб	Нилотиниб		Дазатиниб		
	ХФ	ХФ	ФА	ХФ (100 мг)	ФА (140 мг)	БК (140 мг)
Нейтропения	15,4	28	37	36	58	79
Тромбоцитопения	8,5	28	37	23	63	85
Анемия	4	8	23	13	47	52

При 3—4-й степени нейтропении и тромбоцитопении в ХФ ХМЛ необходима временная отмена ИТК с проведением клинического анализа крови один раз в неделю:

- После восстановления абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) до уровня выше $1,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов — до уровня выше $50 \times 10^9/\text{л}$ возобновляют терапию.
- Если перерыв в лечении составит менее 2 недель, лечение возобновляют в прежней дозе, при перерыве более 2 недель — в сниженной на один уровень дозе (см. дозы иматиниба в табл. 2 и дозы ИТК2 в табл. 5).
- При терапии в редуцированной дозе и стабильных показателях крови возможно возвращение к стандартной дозировке.
- При длительных повторных цитопениях необходимо исключить прогрессирование заболевания, возможно кратковременное применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

При 3—4-й степени нейтропении и тромбоцитопении в ФА и БК ХМЛ:

- В течение первых 4 недель лечения ИТК терапия не должна прерываться. При глубокой тромбоцитопении с геморрагическим синдромом показаны трансфузии тромбоконцентрата.
- Если миелосупрессия сохраняется после одного месяца терапии, показано выполнение стеральной пункции с подсчетом миелограммы для исключения прогрессирования заболевания.
- При числе бластов $< 5\%$, снижении клеточности костного мозга необходимо прервать терапию. Клинический анализ крови проводят 1 раз в неделю. После восстановления АЧН до уровня выше $0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов — до уровня выше $50 \times 10^9/\text{л}$ возобновляют терапию. При повторном возникновении миелосупрессии доза препарата должна быть снижена на два уровня (–2; рис. 1). При длительных и/или повторных эпизодах нейтропении и отсутствии бластоэ в крови и костном мозге возможно применение Г-КСФ.
- При выявлении более 5% бластов и гиперклеточном костном мозге нужно обсудить вопрос об изменении тактики терапии:
 - при терапии иматинибом — переход на терапию ИТК2;
 - при терапии нилотинибом в ФА переход на терапию дазатинибом



Рисунок 1. Модификация доз ИТК в зависимости от степени цитопении у больных в ФА и БК ХМЛ.

- проведение другой терапии (химиотерапия, экспериментальное лечение).

2.4.2. Негематологическая токсичность

Профили негематологической токсичности иматиниба, нилотиниба и дазатиниба различаются [21]. Наиболее распространенные нежелательные явления при терапии каждым ИТК подробно представлены в аннотациях к препаратам. Общая тактика ведения больных при разных проявлениях негематологической токсичности на фоне ИТК представлена в табл. 9. Оценка степеней токсичности выполняется по шкале NCIC CTC (Приложение 7).

При негематологической токсичности следует *дифференцировать* побочные эффекты терапии ИТК от возможных клинических проявлений сопутствующих заболеваний и при необходимости выполнять дообследование пациента для исключения другой патологии. Необходим подбор адекватной симптоматической терапии для купирования явлений токсичности, так как в интересах пациента — продолжать лечение в расчетной дозе, с минимальными перерывами в терапии.

Таблица 9. Общая тактика при негематологической токсичности ИТК

Степень токсичности	Тактика терапии
Степень 1	Перерывы в лечении и снижение дозы не требуются
Степень 2	
Длительность < 7 дней	Перерывы в лечении и снижение дозы не требуются
Длительность > 7 дней, при оптимальной симптоматической терапии, при повторном возникновении токсичности	Отменить лечение; после уменьшения проявлений токсичности до 1-й степени возобновить лечение. При перерыве менее 28 дней можно возобновить лечение в прежней дозе. При длительности перерыва более 28 дней показано снижение дозы на один уровень. В отсутствие признаков усугубления токсичности при лечении сниженной дозой в течение 1 месяца — возврат к стандартной дозе
Степень ≥ 3	Отменить лечение; после уменьшения проявлений токсичности до 1-й степени возобновить лечение сниженной на один уровень дозой. В отсутствие признаков усугубления токсичности при лечении сниженной дозой в течение 1 месяца — возврат к стандартной дозе. При длительности токсичности более 28 дней, повторных эпизодах того же вида токсичности — обсудить вопрос о переводе на другую терапию

Следует подчеркнуть, что перерывы в лечении допустимы только при токсичности 3—4-й степени, а также при длительных и/или многократных эпизодах токсичности 2-й степени. Только в этих случаях можно констатировать непереносимость лечения и решать вопрос либо о снижении дозы применяемого ИТК, либо о переходе на терапию другим ИТК, так как профиль негематологической токсичности у препаратов разный и перекрестная непереносимость минимальная [22].

Тактика при отдельных видах негематологической токсичности

Ниже приводятся рекомендации по купированию наиболее частых явлений негематологической токсичности.

- **Тошнота.** Развитие этого осложнения наиболее часто отмечается при терапии иматинибом и обусловлено его раздражающим действием на желудок. Поэтому следует полностью исключить прием препарата натощак, рекомендовать принимать его с обильным количеством пищи, запивать большим объемом воды. В связи с местным раздражающим действием последний прием иматиниба должен быть не позднее чем за 2 часа до сна, особенно у больных с эзофагитом в анамнезе. При назначении иматиниба в дозе 800 мг/сут дозу препарата делят на два приема по 400 мг.
 - Нилотиниб и дазатиниб вызывают тошноту редко. Необходимо помнить, что нилотиниб надо принимать вне приема пищи, кото-

рая может вызвать изменения концентрации препарата. Если степень токсичности, несмотря на все предпринятые мероприятия, составляет ≥ 2 , то целесообразно назначение противорвотных препаратов: церукала, ондансетрона и др. Однако следует учитывать, что противорвотные средства могут удлинять интервал QT. Антацидные препараты снижают эффективность дазатиниба.

- *Задержка жидкости с развитием отеков* в значительной степени зависит от дозы ИТК. Рекомендуется ограничить содержание соли в рационе, уменьшить объем употребляемой жидкости. В более тяжелых случаях назначают диуретики, препараты подбирают индивидуально.
- *Накопление жидкости в серозных полостях (плевральной, перикардальной, брюшной)*, не связанное со злокачественным процессом, — клинически значимое и относительно часто встречающееся при применении *дазатиниба* нежелательное явление [23]. Механизмы этого явления недостаточно изучены, предполагаемая причина — активное ингибирование дазатинибом рецептора фактора роста, вырабатываемого тромбоцитами, — PDGFR β . Наиболее часто встречаются выпоты в плевральную полость. Поэтому пациенты должны быть предупреждены о том, что в случае появления у них симптомов плеврального выпота (одышка, кашель, тахикардия), необходимы срочный осмотр врача и дополнительная диагностика: перкуторное определение границ легких, аускультация легких, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, УЗИ плевральных полостей.
 - Особенность данного нежелательного явления: развитие плеврального выпота *не совпадает* с началом применения дазатиниба. Появление выпотов у больных в ХФ ХМЛ может отмечаться и через 2,5—5 лет терапии, причем даже у больных с ранее хорошей переносимостью дазатиниба.
 - Существует несколько классификаций степеней плеврального выпота. *Классификация Национального института рака США* базируется на клинической симптоматике и применяемой терапии. Кроме того, объем накопленной жидкости может быть оценен по рентгенологическим критериям в зависимости от занимаемого объема плевральной полости (табл. 10).
 - Следует отметить, что оценка степени плеврального выпота этими двумя способами может не совпадать: к примеру, при бессимптомных выпотах объем накопленной жидкости может быть значительным, соответствующим 2—3-й степени по доле от объема плевральной полости. На практике чаще всего используется первая из указанных классификаций степени плеврального выпота.
 - При небольших бессимптомных выпотах (1-й степени) лечение можно не прерывать при условии регулярного врачебного наблюдения и контроля за объемом выпота с помощью УЗИ или рентгенографии.
 - При плевральном выпоте 2-й степени тактика ведения пациентов следующая: приостановка лечения, снижение дозы препарата, назначение больному диуретиков и/или короткого курса глюкокор-

Таблица 10. Классификация степеней плеврального выпота*

Степень	Клинические симптомы и применяемая терапия
1	Бессимптомный
2	Клинически выраженный, требующий применения мочегонных средств или не более двух плевральных пункций
3	Клинически выраженный, требующий ингаляции кислорода, более двух плевральных пункций и/или установления плеврального дренажа, плевродеза
4	Угрожающий жизни, сопровождающийся нарушением гемодинамики или требующий искусственной вентиляции легких
5	Смерть

* CTCAE 4.03 2010-06-14: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.

тикоидов (например, преднизолон по 0,5—1,0 мг/кг в течение 5—7 сут). После уменьшения выпота до $\leq$ 1-й степени терапия может быть возобновлена.

- При тяжелых формах 3—4-й степени (у 4% больных) показаны торакоцентез и ингаляция кислорода. Проведение торакоцентеза необходимо при угрожающих жизни состояниях (смещение средостения, выраженная одышка в покое), а также с диагностической целью, когда причина плеврального выпота недостаточно ясна.
- Наиболее сложно определить тактику ведения при повторных плевральных выпотах у больных с оптимальным ответом на терапию, особенно когда снижение дозы дазатиниба представляется рискованным с точки зрения потери ответа на лечение. В таких случаях приходится решать, что лучше для больного: длительная симптоматическая терапия (например, прием диуретиков) и продолжение приема дазатиниба либо повторные перерывы в терапии вплоть до исчезновения выпота, которые, однако, могут повлечь за собой увеличение риска рецидива. На наш взгляд, при хорошем ответе на терапию разумнее попробовать снизить дозу препарата, а сам по себе факт появления плеврального выпота не ухудшает прогноз. Если же ответ на лечение недостаточен (субоптimalен), то есть показания к переводу пациента на альтернативный ИТК.
- **Кровотечения.** При терапии дазатинибом следует обратить внимание на возможность развития кровотечений, связанных как с тромбоцитопенией, так и с антиагрегантным действием этого препарата. Наиболее часто наблюдаются кровотечения из желудочно-кишечного тракта (у 4% больных). В большинстве случаев с кровотечением удастся справиться с помощью приостановки приема препарата и трансфузий компонентов крови. У 8 из 2182 больных ($< 1\%$) отмечались кровоизлияния в головной мозг. Случаи смерти из-за кровотечений различной локализации в клинических исследованиях были единичными.

- *Судороги* возникают у части больных в ночное время или после физической нагрузки. Возможной причиной может быть снижение уровня электролитов (калий, кальций, магний), требующее восполнения их дефицита. Возможен кратковременный перерыв (3—5 дней) в приеме ИТК, который часто уменьшает клинические проявления.
- *Боли в костях и суставах* обычно возникают в течение первого месяца лечения, частота их уменьшается через 1—2 месяца терапии. Кратковременный (на 5—7 дней) перерыв в приеме препарата и короткий курс НПВС могут купировать эти явления.
- *Кожные высыпания*, как правило, умеренно выражены и обычно купируются при назначении антигистаминных препаратов, хлорида кальция и/или при местной обработке глюкокортикоидными мазями. При более выраженном дерматите возникает необходимость прервать прием ИТК и назначить системные глюкокортикоиды в дозе 1 мг/кг *per os* с постепенным снижением дозы до 20 мг/сут. У больных с большим количеством базофилов ($> 30\%$) в крови причиной появления уртикарных высыпаний может быть высвобождение гистаминаподобных субстанций из базофильных гранул; по мере снижения количества базофилов интенсивность сыпи уменьшается.
- *Диарея* купируется диетой с исключением продуктов, усиливающих моторику кишечника, назначением симптоматических антидиарейных средств (сорбенты, лоперамид).
- *Гепатотоксичность*. Повышение уровня печеночных аминотрансфераз может наступить в различные сроки после начала лечения ИТК. Необходимо исключить вирусные гепатиты, отменить гепатотоксичные (алкоголь, консервы, лекарственные препараты с гепатотоксическим действием). Также применяют гепатопротекторы (Гептрал, Урсофальк) внутрь, в тяжелых случаях — внутривенно в сочетании с мероприятиями дезинтоксикации. В тяжелых случаях возможно назначение преднизолона в дозе 60—50—40 мг/сут в течение 3 дней. После разрешения гепатотоксичности 2-й степени дозу препарата целесообразно снизить. При повторном развитии гепатотоксичности выше 2-й степени необходимо провести более тщательное исследование функции печени; показано обсуждение вопроса о переходе на терапию другими ИТК.
- *Постепенное увеличение массы тела*. Небольшое увеличение веса может быть обусловлено задержкой жидкости, в части случаев — улучшением общего самочувствия на фоне регрессии симптомов интоксикации и нормализации аппетита. Пациентов с избыточным весом необходимо предупреждать о возможности его увеличения при приеме ИТК и рекомендовать ограничение соли, низкокалорийную диету и увеличение уровня физических нагрузок.
- *Удлинение интервала QTcF*. Все ИТК способны удлинять интервал QT на ЭКГ. При значительном удлинении QT существует риск развития жизнеугрожающих аритмий. При оценке интервала QT следует обязательно использовать значения, скорректированные с учетом ЧСС, например QTcF (интервал QT, скорректированный по Fridericia). Слу-

чаи удлинения QTcF встречаются крайне редко — менее чем у 1% больных. Однако больные с изначальным удлинением QTcF, а также пациенты с сопутствующей сердечной патологией должны оставаться в зоне внимания с точки зрения мониторинга изменений на ЭКГ. Сопутствующее лечение таким пациентам следует подбирать так, чтобы исключить синергизм разных групп препаратов, также способных удлинять интервал QTcF.

- Алгоритм ведения пациентов с удлинением QTcF приведен в табл. 11.
- «Лабораторная» токсичность — отклонения от нормы биохимических показателей, которые наиболее часто отмечаются при терапии нилотинибом.
 - Гипербилирубинемия — наиболее частое лабораторное отклонение, встречающееся при лечении нилотинибом (69% — токсичность всех степеней, 7% — токсичность 3—4-й степени). Данное явление связано с нарушением конъюгации непрямого билирубина, поэтому повышение происходит преимущественно или только за счет непрямого билирубина. Достоверно чаще встречается у пациентов с полиморфизмом гена (TA₇)/(TA₇), характерного для синдрома Жильбера. Если гемолиз как причина непрямого гипербилирубинемии исключен, активность амилазы и липазы не повышена, а степень токсичности составляет 1—2, лечение нилотинибом следует *продолжить в прежней дозе*. По мнению большинства ис-

Таблица 11. Тактика ведения больных при удлинении интервала QTcF при терапии ИТК

Удлинение QTcF	Тактика терапии
> 480 мс	• Временно прекратить прием ИТК, если длительность интервала QT > 480 мс. • Определить содержание K⁺ и Mg⁺⁺ в сыворотке. При дефиците восполнить их уровень до нормы. • Проанализировать принимаемые пациентом сопутствующие препараты и исключить средства, удлиняющие QT. • Если QT остается > 480 мс, повторять ЭКГ по клиническим показаниям, как минимум один раз в сутки, пока QTcF не будет < 480 мс. • Терапия ИТК может быть возобновлена в той же дозе, если причина увеличения QT установлена и устранена, а QTcF в течение 2 недель возвратился к значению < 450 мс и отклоняется от исходного на ≤ 20 мс. • Если при повторном определении значение QTcF отклоняется от исходного на > 20 мс или составляет 450—480 мс, доза ИТК должна быть снижена на 1 уровень. • При возобновлении приема ИТК в той же или уменьшенной дозе после временного прекращения лечения из-за увеличения QTcF до > 480 мс необходимо провести ЭКГ на 2, 3 и 8-й день после возобновления лечения. • В случае повторного увеличения QTcF до > 480 мс прекратить прием препарата; показана смена терапии.

следователей, даже токсичность 3-й степени не является поводом к прекращению терапии и снижению дозы. При длительной гипербилирубинемии целесообразно назначение холеретиков (Урсофальк, Урсосан).

- *Бессимптомное повышение активности амилазы и/или липазы.* При лечении нилотинибом часто наблюдается *бессимптомное* повышение активности амилазы или липазы. Явления панкреатита (абдоминальные симптомы в сочетании с лабораторными изменениями) отмечались лишь у 3 (< 1%) пациентов во 2-й фазе клинических исследований. При 1—2-й степени выраженности данных явлений необходимо наблюдение в динамике (повторные биохимические тесты, оценка клинической картины). При развитии токсичности 3—4-й степени следует прекратить терапию нилотинибом и провести КТ брюшной полости с контрастированием для исключения патологии поджелудочной железы, а при выявлении признаков панкреатита — его лечение. При нормальной КТ-картине после уменьшения симптомов до ≤ 1-й степени следует возобновить лечение нилотинибом в сниженной дозе (400 мг/сут). При повторном бессимптомном повышении активности амилазы и липазы лечение нилотинибом по решению врача может быть отменено или продолжено.
- При *гипергликемии* любой степени коррекция должна начинаться сразу при ее выявлении: гипогликемическая диета, назначение сахароснижающих средств (в основном при наличии сахарного диабета как сопутствующего заболевания).
- *Гипофосфатемия.* Диета: увеличение в рационе богатых фосфором молочных и рыбных продуктов, резкое сокращение потребления глюкозы; назначение внутрь препаратов, содержащих фосфаты (Остеогенон, Витрум, пищевые добавки).
- *Гипокальциемия.* Диета с включением продуктов с повышенным содержанием кальция (молочные продукты), при необходимости — назначение препаратов кальция внутрь.
- При *гипомагниемии и гипокалиемии* в связи с опасностью удлинения интервала QT требуется коррекция дефицита этих электролитов в виде назначения комбинированных препаратов калия и магния (Панангин, Аспаркам) внутрь. При изолированной гипомагниемии назначают препараты магния (Магнерот) внутрь, при тяжелом дефиците — магния сульфат внутривенно. При тяжелой изолированной гипокалиемии используют Панангин или 4% раствор калия хлорида внутривенно.

2.5. Лекарственные взаимодействия при терапии ИТК

Метаболизм всех трех ИТК осуществляется преимущественно в печени с участием ферментов, относящихся к системе цитохрома P450: в основном CYP3A4, в меньшей степени — других изоферментов, таких как CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9.

Одновременный прием препаратов, активирующих или подавляющих активность цитохрома Р450, может приводить к изменению концентрации ИТК, что следует учитывать в клинической практике. Если больной ХМЛ принимает одновременно несколько препаратов в качестве сопутствующей терапии и при этом наблюдается неэффективность лечения либо тяжелая токсичность терапии, можно заподозрить наличие лекарственных взаимодействий, влияющих на уровень ИТК в крови. Поэтому, чтобы эффективность терапии была максимальной, при малейшем усилении токсичности важно исключить или свести к минимуму одновременный прием препаратов, активирующих или подавляющих систему цитохрома Р450, отдавая предпочтение аналогам с другими путями метаболизма.

При одновременном приеме препаратов, **повышающих активность изофермента Р450 СYP3A4**, может наблюдаться *снижение концентрации ИТК* в плазме, что уменьшает эффективность их воздействия. К данной группе препаратов относятся такие средства, как фенитоин, карбамазепин и фенobarбитал. Например, у больного, получавшего Дифенин, отмечалось снижение концентрации иматиниба в четыре раза.

Соответственно, **ингибиторы изофермента Р450 СYP3A4** могут приводить к *повышению концентрации ИТК* в плазме, что выражается клинически в усилении проявлений токсичности терапии. К наиболее мощным ингибиторам относятся эритромицин, кетоконазол, ритонавир и саквинавир. *Грейпфрутовый сок* также является мощным ингибитором данного фермента, поэтому больных следует предупредить о необходимости избегать его употребления.

Особые меры предосторожности необходимы при совместном использовании препаратов, обладающих неуточненным взаимодействием с данным ферментом.

Перечень препаратов — ингибиторов и индукторов цитохрома Р450 — представлен в *Приложении 2*.

Кроме того, все ИТК могут удлинять **интервал QT**, в связи с чем не рекомендуется их применение одновременно с другими препаратами, вызывающими удлинение интервала QT. Перечень этих препаратов можно найти в *Приложении 3*, а также на сайте <http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists>.

2.6. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Показаниями к проведению аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у больных в ХФ ХМЛ служат резистентность к терапии ИТК второго поколения, выявление мутации Т315I. Факторами, ограничивающими использование алло-ТГСК у больных ХМЛ, являются достаточно высокая ранняя летальность и поздние осложнения (хроническая реакция «трансплантат против хозяина») [24].

Пациентам в ФА и БК ХМЛ рекомендуется проведение алло-ТГСК (от родственного либо неродственного донора) сразу после достижения ХФ на фоне ИТК и/или сочетания ИТК с полихимиотерапией.

Тактика ведения больных в случаях резистентности или непереносимости терапии 1—3-й линии должна обсуждаться индивидуально с учетом факторов риска прогрессирования ХМЛ, переносимости ИТК и факторов риска алло-ТГСК. В *Приложении 4* представлены рекомендации по проведению аллогенной трансплантации при ХМЛ.

2.7. Терапия препаратами интерферона альфа (ИФ α)

Назначение препаратов ИФ α целесообразно в случаях, когда терапия ИТК не показана:

- 1) при непереносимости ИТК;
- 2) при неэффективности ИТК и невозможности выполнения алло-ТГСК;
- 3) при выявлении мутации T315I и невозможности выполнения алло-ТГСК;
- 4) в отдельных случаях невозможности применения ИТК (например, в период беременности).

Наибольшая эффективность препаратов ИФ α отмечается при назначении в ХФ ХМЛ. При ФА и БК эффективность терапии ИФ α не доказана.

Оптимальной является доза интерферона альфа 5 млн МЕ/м² ежедневно. При применении более низких доз эффективность терапии ИФ α достоверно ниже. Сочетанное назначение цитарабина с препаратами ИФ α повышает эффективность на 15—30% (Приложение 5).

2.8. Циторедуктивная и цитостатическая терапия

В ХФ ХМЛ применение цитостатиков проводится в режиме монохимиотерапии, которая назначается в следующих случаях:

- 1) для уменьшения массы опухоли на период обследования (исследования кариотипа) и для поддержания гематологического ответа;
- 2) когда проведение другой терапии невозможно вследствие резистентности и/или непереносимости ИТК.

Наиболее часто используются следующие препараты: **гидроксимочевина** (Гидреа, Литалир; капсулы по 500 мг) в дозе 10—40 мг/кг/сут в зависимости от показателей крови (Приложение 6), **меркаптопурин** (Пури-Нетол, таблетки по 50 мг), **цитарабин** (Цитозар, Алексан; лиофилизат и концентрат для инфузий в различных концентрациях).

Больным в ФА и БК может проводиться полихимиотерапия по схемам лечения острых лейкозов в зависимости от фенотипа бластов с включением ИТК.

3. Заключение

Рациональное использование всех возможностей терапии ХМЛ дает основания для того, чтобы длительные, многолетние полные ремиссии были нормальным, ожидаемым исходом для этой нозологии с отсутствием инвалидизации и сохранением полной трудоспособности.

Важнейшей задачей практического врача является максимально эффективно использовать как стандартное лечение первой линии иматинибом, так и уже существующие способы терапии для резистентных к иматинибу пациентов: ИТК2 — новые зарегистрированные в Российской Федерации препараты нилотиниб и дазатиниб, а также алло-ТГСК.

Добиться успехов в терапии ХМЛ можно только при тесном взаимодействии исследователей и практических врачей, достаточном лабораторном и лекарственном обеспечении. Важным является также непосредственное общение врача и пациента, разъяснение роли соблюдения пациентами режима приема препаратов и регулярного мониторинга. При выполнении этих условий реально обеспечить своевременное предупреждение развития резистентности и прогрессирования ХМЛ, а также своевременное изменение тактики лечения, что станет основой для длительной выживаемости пациентов и сохранения качества их жизни.

4. Приложения

Приложение 1

Определение групп риска ХМЛ по J. E. Sokal, EURO (J. Hasford), ГНЦ РАМН—98

Признак	Критерии J. E. Sokal	Критерии EURO (J. Hasford)	Критерии ГНЦ РАМН—98
Возраст, годы	0,0116 (возраст 43,4)	0,6666 (если ≥ 50 лет)	—
Селезенка (+n см из-под реберной дуги)	0,0345 (7,51)	0,042 $\times$ размер селезенки	≥ 5 см
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,188 [(тромбоциты) ² /700—0,563]	1,0956, если тромбоциты ≥ 1500	—
Бласты (костный мозг)	0,0887 (2,10)	0,0584 $\times$ бласты	$\geq 3\%$ в крови $\geq 5\%$ в костном мозге
Эозинофилы (кровь)	—	0,0413 $\times$ эозинофилы	$\geq 4\%$
Базофилы (кровь)	—	0,2039, если базофилы $\geq 3\%$	$\geq 7\%$
Гемоглобин, г/л	—	—	≤ 100
Индекс относительного риска	Экспонента суммы	Сумма $\times 1000$	1 балл за каждый признак
Группы риска			
Группа низкого риска	$< 0,8$	≤ 780	0
Группа промежуточного риска	0,8—1,2	781—1479	1—2
Группа высокого риска	$> 1,2$	≥ 1480	≥ 3
Автоматический подсчет группы риска	www.roc.se/Sokal.asp	www.pharmacoepe.de	Регистр больных ХМЛ Российской Федерации

Приложение 2

Список препаратов — ингибиторов и индукторов цитохрома P450

Индукторы CYP3A4/5 — препараты, снижающие концентрацию ИТК в плазме	Ингибиторы CYP3A4/5 — препараты, повышающие концентрацию ИТК в плазме	
Глюкокортикоиды Гризеофульвин Дексаметазон Карбамазепин Окскарбазепин Прогестерон Рифабутин Рифампицин Сульфадимизин Троглитазон Фенилбутазон Фенитоин Фенобарбитал Этосуксимид	Азитромицин Амиодарон Анастрозол Верапамил Гестоден Грейпфрутовый сок Даназол Дексаметазон Дилтиазем Диритромицин Дисульфирам Зафирлукаст Изониазид Итраконазол Кетоконазол Кларитромицин Клотримазол	Метронидазол Мибефрадил Миконазол (средний) Норфлоксацин Оксиконазол Омепразол (слабый) Пароксетин (слабый) Сертиндол Сертралин Флувоксамин Флуоксетин Хинидин Хинин Циклоспорин Циметидин Эритромицин Этинилэстрадиол

Приложение 3

Препараты, удлиняющие интервал QT

Антиаритмические

Аденозин, амиодарон, флекаинид, хинидин, соталол

Противосудорожные

Фелбамат, фенитоин

Антидепрессанты

Амитриптилин, циталопрам, дезипрамин, доксепин, имипрамин, пароксетин, сертралин

Антигистаминные

Астемизол, дифенгидрамин, лоратадин, терфенадин

Антигипертензивные

Индапамид, мибефрадил, гидрохлортиазид, нифедипин

Противомикробные

Макролиды, фторхинолоны

Противоопухолевые

Триоксид мышьяка, тамоксифен

Нейролептики

Хлорпромазин, клозапин, дроперидол, галоперидол, рисперидон

Препараты, действующие на желудочно-кишечный тракт

Цизаприд, доласетрон, октреотид

Препараты разных групп

Амантадин, метадон, салметерол, суматриптан, такролимус

Полный список на сайте:

http://www.atforum.com/SiteRoot/pages/addiction_resources/QTDugs%209—03—02.PDF.

Приложение 4

Тактика проведения аллогенной трансплантации костного мозга / гемопоэтических стволовых клеток

Действия	Категория больных ¹
Поиск (типирование) родственного донора	
При первичной постановке диагноза	У пациентов с дебютом в фазе акселерации или бластного криза; у детей и подростков моложе 20 лет; у больных с неблагоприятными прогностическими факторами
При неудаче терапии иматинибом	У всех больных
Поиск неродственного донора при отсутствии родственного донора	
При первичной постановке диагноза	У пациентов с дебютом в фазе акселерации или бластного криза
При неудаче терапии иматинибом	У больных с прогрессированием в фазу акселерации или бластного криза; у больных, имеющих мутацию T315I; у больных с гематологической резистентностью к иматинибу
В течение или после окончания терапии ИТК2	У всех больных при неудаче терапии ИТК2. У больных при субоптимальном ответе на терапию ИТК2 с риском по шкале EBMT 0—2 ²
Выполнение алло-ТГСК	
При первичной постановке диагноза	У пациентов с дебютом в фазе акселерации или бластного криза (рекомендуется предварительная терапия ингибиторами тирозинкиназ)
При неудаче терапии иматинибом	У больных с прогрессированием в фазу акселерации или бластного криза (рекомендуется предварительная терапия ИТК2), а также у больных, имеющих мутацию T315I
При неудаче терапии ИТК2	У всех больных

¹ Рекомендации применимы к больным, которые по возрасту и функциональному состоянию являются кандидатами для проведения алло-ТКМ с миелоаблативным режимом кондиционирования от НЛА-идентичного сиблинга, полностью или частично совместимого неродственного донора (8 из 8 или 7 из 8 совпадений при типировании по локусам A, B, C, DR). Другие источники гемопоэтических стволовых клеток (сингенные ТКМ, пуповинная кровь, гаплоидентичные доноры и т. д.) и/или немиелоаблативные режимы кондиционирования не являются стандартными и могут использоваться только в рамках клинических исследований.

² Факторы риска при алло-ТКМ общества EBMT:

- хроническая фаза — 0 баллов, фаза акселерации — 1 балл, бластный криз — 2 балла;
- возраст менее 20 лет — 0 баллов, 20—40 лет — 1 балл, более 40 лет — 2 балла;
- время от постановки диагноза до алло-ТКМ менее 1 года — 0 баллов, более 1 года — 1 балл;
- НЛА-идентичный сиблинг — 0 баллов, другие доноры — 1 балл;
- пара донор-женщина / реципиент-мужчина — 1 балл, для других сочетаний донор-реципиент — 0 баллов.

Приложение 5

Режим сочетанного применения интерферона альфа (Интрона А) с малыми дозами цитарабина (Ага-С)

Перед началом терапии интерфероном альфа (ИФ α) необходимо снизить количество лейкоцитов до $8-10 \times 10^9/\text{л}$ путем применения гидроксимочевины.

Планируемая доза ИФ α — 5 млн МЕ/м² в день, ежедневно, подкожно. Лечение проводится в амбулаторных условиях.

Для уменьшения побочных эффектов терапию ИФ α начинают с введения 1—2 млн МЕ в день и постепенно наращивают дозу:

- в течение 1-й недели — 3 млн МЕ в день;
- в течение 2-й недели — 5—6 млн МЕ в день;
- с 3-й недели дозу постепенно увеличивают до планируемой — $8-10$ млн МЕ в день.

При необходимости во время монотерапии ИФ α показано добавление гидроксимочевины для коррекции количества лейкоцитов (не выше $5-7 \times 10^9/\text{л}$).

Терапию малыми дозами цитарабина (Ага-С) начинают через 2—3 недели после начала лечения ИФ α . При необходимости во время проведения указанной терапии для сохранения нормального уровня лейкоцитов целесообразно увеличение дозы Ага-С до $15\text{мг}/\text{м}^2 \times 2$ раза в день и/или продление курса до 14 дней в месяц; при плохой переносимости Ага-С допустимо добавление гидроксимочевины для коррекции количества лейкоцитов (не выше $5-7 \times 10^9/\text{л}$).

Таблица 12. Модификация доз при комбинированной терапии ИФ α и Ага-С

	Отмена терапии		Возобновление терапии		Изменение дозы
	ИФ α	Ага-С	ИФ α	Ага-С	
Гранулоциты	< 1000	< 1000	≥ 1500	≥ 1500	Снижение дозы на 30% при возобновлении в случае повторных эпизодов длительностью более 2 недель
Тромбоциты	$< 50 \times 10^9/\text{л}$	$< 75 \times 10^9/\text{л}$	$\geq 75 \times 10^9/\text{л}$	$\geq 100 \times 10^9/\text{л}$	
Негематологическая токсичность 2-й степени	+	+	≤ 1 -й степени	≤ 1 -й степени	

Модификация доз препаратов осуществляется лечащим врачом при развитии токсических реакций в зависимости от степени (табл. 12). Токсичность режимов оценивается по шкале NCI/NIH.

Контрольные исследования показателей гемограммы и осмотр лечащего врача при выполнении обоих режимов проводятся ежемесячно, исследования биохимических параметров крови — 1 раз в 2 месяца, ЭКГ — каждые 3 месяца.

Динамическая оценка костномозгового кроветворения с цитогенетическим исследованием производится каждые 6 месяцев лечения.

Приложение 6

Схема применения гидроксимочевины (Гидреа)

1. Доза гидроксимочевины определяется с учетом массы тела больного и количества лейкоцитов в крови.
2. При лейкоцитозе $> 100 \times 10^9/\text{л}$ Гидреа назначается в дозе 50 мг/кг/день.
3. Поддерживающая терапия:

Количество лейкоцитов в крови	Доза Гидреа
$40-100 \times 10^9/\text{л}$	40 мг/кг ежедневно
$20-40 \times 10^9/\text{л}$	30 мг/кг ежедневно
$10-20 \times 10^9/\text{л}$	20 мг/кг ежедневно
$10-5 \times 10^9/\text{л}$	10 мг/кг ежедневно
$< 3 \times 10^9/\text{л}$	Временно отменяется ¹

¹ Прием Гидреа должен быть регулярным, так как при отмене препарата уровень лейкоцитов вновь быстро увеличивается. Контроль количества лейкоцитов и других показателей гемограммы (гемоглобин + тромбоциты + формула крови) во время приема гидроксимочевины необходимо осуществлять еженедельно в течение первых 1—2 месяцев лечения, затем ежемесячно.

Приложение 7

Критерии токсичности Центра клинических исследований Национального института Канады по изучению рака NCIC CTC (сокращенный вариант*)

* Полный список: <http://netoncology.ru/expert/chemotherapy/1559>.

Критерии оценки токсичности					
Токсичность	0	1	2	3	4
Гематологическая					
Гемоглобин	В норме	≥ 100 г/л	80—99 г/л	65—79 г/л	< 65 г/л
Лейкоциты (общее число лейкоцитов)	В норме	НГН — $3,0 \times 10^9$ /л	$\geq 2,0$ — $< 3,0 \times 10^9$ /л	$\geq 1,0$ — $< 2,0 \times 10^9$ /л	$< 1,0 \times 10^9$ /л
Нейтрофи- лы/грануло- циты	В норме	$\geq 1,5$ — $< 2,0 \times 10^9$ /л	$\geq 1,0$ — $< 1,5 \times 10^9$ /л	$\geq 0,5$ — $< 1,0 \times 10^9$ /л	$< 0,5 \times 10^9$ /л
Тромбоциты	В норме	$< \text{НГН}$ — $< 75,0 \times 10^9$ /л	$\geq 50,0$ — $> 75,0 \times 10^9$ /л	$\geq 10,0$ — $< 50,0 \times 10^9$ /л	$< 10,0 \times 10^9$ /л
Гепатотоксичность					
Щелочная фосфатаза	В норме	$\leq 2,5$ ВГН	2,6—5,0 × ВГН	$> 5,0$ — 20,0 × ВГН	$> 20,0 \times \text{ВГН}$
Билирубин	В норме	$\leq 1,5 \times \text{ВГН}$	$> 1,5$ — $3,0 \times \text{ВГН}$	$> 3,0$ — $10,0 \times \text{ВГН}$	$> 10,0 \times \text{ВГН}$
АСТ	В норме	$\leq 2,5 \times \text{ВГН}$	$> 2,5$ — $5,0 \times \text{ВГН}$	$> 5,0$ — $20,0 \times \text{ВГН}$	$> 20,0 \times \text{ВГН}$
АЛТ	В норме	$\leq 2,5 \times \text{ВГН}$	$> 2,5$ — $5,0 \times \text{ВГН}$	$> 5,0$ — $20,0 \times \text{ВГН}$	$> 20,0 \times \text{ВГН}$
Отеки (периферические)					
Отеки	Нет	Локальные (лицо, пара- орбитальная область, го- лени)	Распростра- ненные оте- ки, требую- щие перио- дического назначения мочегонных	Генерализо- ванные, тре- бующие на- значения мо- чегонных	Угрожающие жизни, ана- сарка
Токсичность со стороны желудочно-кишечного тракта					
Тошнота	Нет	Пациент спо- собен есть	Прием пищи внутри зна- чительно снижен	Прием пищи внутрь невоз- можен, необходимо внутри- венное введение жидкостей	

Критерии оценки токсичности					
Токсичность	0	1	2	3	4
Токсичность со стороны желудочно-кишечного тракта					
Рвота	Нет	1 эпизод в течение 24 ч	2—5 эпизодов в течение 24 ч	≥ 6 эпизодов в течение 24 ч, необходимость внутривенного введения растворов	Необходимо парентеральное питание, либо осложнения требуют интенсивной терапии, либо гемодинамический коллапс
Диарея	Нет	Учащение стула до < 4 раз в день	Учащение стула до 4—6 раз в день или ночной стул	Учащение стула до ≥ 7 раз в день, либо недержание, либо необходимость парентеральной заместительной терапии в связи с дегидратацией	Осложнения дегидратации требуют интенсивной терапии; гемодинамический коллапс
Запор	Нет	Требуется применение препаратов, изменяющих консистенцию стула, или изменение диеты	Требуется применение слабительных	Стойкие запоры, требующие мануальных процедур или клизмы	Кишечная непроходимость или токсический мегаколон
Гастрит / язва двенадцатиперстной кишки (необходимо рентгенологическое или эндоскопическое подтверждение)	Нет	—	Требуется консервативное лечение	Не излечивается в амбулаторных условиях, требуется госпитализация	Осложнения в виде угрожающего жизни кровотечения, требующие экстренного хирургического вмешательства
Стоматит	Нет	Безболезненные язвы, эритема	Болезненная гиперемия, отек или язвы; питание возможно	Болезненная гиперемия, отек или язвы; питание возможно; требуется лечение	Некрозы слизистой оболочки, требуется парентеральное питание

Критерии оценки токсичности					
Токсичность	0	1	2	3	4
Боль					
Артралгия (боли в суставах)	Нет	Слабая боль, не влияющая на функцию	Умеренная боль: боль или анальгетические препараты влияют на функцию, но не препятствуют будничной активности	Сильная боль: боль или анальгетические препараты существенно препятствуют нормальной будничной активности	Инвалидизирующая боль
Боль в костях	Нет	Слабая боль, не влияющая на функцию	Умеренная боль: боль или анальгетические препараты влияют на функцию, но не препятствуют будничной активности	Сильная боль: боль или анальгетические препараты существенно препятствуют нормальной будничной активности	Инвалидизирующая боль
Миалгия (мышечная боль)	Нет	Слабая боль, не влияющая на функцию	Умеренная боль: боль или анальгетические препараты влияют на функцию, но не препятствуют будничной активности	Сильная боль: боль или анальгетические препараты существенно препятствуют нормальной будничной активности	Инвалидизирующая боль
Головная боль	Нет	Слабая боль, не влияющая на функцию	Умеренная боль: боль или анальгетические препараты влияют на функцию, но не препятствуют будничной активности	Сильная боль: боль или анальгетические препараты существенно препятствуют нормальной будничной активности	Инвалидизирующая боль
Конституциональная токсичность					
Слабость (апатичность, недомогание, астения)	Нет	Усиление слабости по сравнению с исходным состоянием, но без влияния на нормальную активность	Умеренная (например, снижение активности на 1 уровень ECOG либо трудности в выполнении некоторых видов деятельности)	Тяжелая (например, снижение активности на ≥ 2 уровня ECOG либо потеря способности выполнять некоторые виды деятельности)	Пациент прикован к постели или беспомощен

Критерии оценки токсичности					
Токсичность	0	1	2	3	4
Конституциональная токсичность					
Увеличение веса	< 5%	5 — < 10%	10 — < 20%	≥ 20%	—
Потеря веса	< 5%	5 — < 10%	10 — < 20%	≥ 20%	—
Кардиоваскулярная токсичность					
Аритмии	Нет	Клинические симптомы отсутствуют, лечение не требуется	Симптомы имеются, но лечения не требуют	Имеющиеся симптомы требуют лечения	Угрожающие жизни
Гипертензия	Нет	Бессимптомная, транзиторное повышение диастолического давления на > 20 мм рт. ст. или повышение АД > 150/100 мм рт. ст., если ранее было в пределах нормы; не требует лечения	Рекуррентный или персистирующий симптоматический подъем диастолического давления > 20 мм рт. ст. или подъем АД > 150/100 мм рт. ст., если ранее было в пределах нормы; не требует лечения	Необходима терапия или более интенсивная терапия, чем раньше	Гипертонический криз
Дерматологическая токсичность / кожные покровы					
Примечание: экхимозы вследствие тромбоцитопении 3-й или 4-й степени классифицируются по разделу Геморрагии, а не по разделу Дерматологическая токсичность.					
Алоpecia	Нет	Слабо выраженная потеря волос	Сильная потеря волос	—	—
Сухость кожи	Нет	Корректируется с помощью смягчающих средств	Не корректируется с помощью смягчающих средств	—	—
Кожные реакции на руках и ногах	Нет	Кожные изменения или дерматит без болевых ощущений (например, эритема, шелушение)	Кожные изменения с болевыми ощущениями, но не влияющие на функцию	Кожные изменения с болевыми ощущениями, влияющие на функцию	—

Критерии оценки токсичности					
Токсичность	0	1	2	3	4
Дерматологическая токсичность / кожные покровы					
Зуд	Нет	Слабый или локализованный зуд, прекращающийся спонтанно или после топической терапии	Интенсивный разлитой зуд, прекращающийся спонтанно или после системной терапии	Интенсивный или разлитой зуд, плохо поддающийся лечению	—
Сыпь/десквамация	Нет	Макулярные или папулярные высыпания либо эритема без ассоциированных с ней симптомов	Макулярные или папулярные высыпания, либо эритема с зудом или другими ассоциированными симптомами, либо локализованная десквамация, покрывающая < 50% поверхности тела	Симптоматическая генерализованная эритема, либо макулярные, папулярные или везикулярные высыпания, либо десквамация ≥ 50% поверхности тела	Генерализованный эксфолиативный дерматит или ulcerативный дерматит
Эндокринная токсичность					
Гипотиреоз	Нет	Бессимптомный подъем уровня ТТГ, терапия не проводится	Симптоматический или с заместительной терапией	Пациент госпитализируется в связи с проявлениями гипотиреоза	Миксидематозная кома
Геморрагии					
Примечание: в этом разделе трансфузия подразумевает трансфузию эритроцитов. Любое кровотечение с тромбоцитопенией 3-й или 4-й степени ($< 50 \times 10^9/\text{л}$) всегда классифицируйте по разделу Геморрагии. Если количество тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ и место или тип кровотечения есть в списке, классифицируйте по специфическому месту кровотечения. Если место или тип кровотечения отсутствуют в списке и количество тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$, классифицируйте по разделу Геморрагии / Кровотечения без тромбоцитопении 3-й или 4-й степени, а место или тип учитывайте по разделу Другая токсичность.					
Геморрагии / кровотечения с тромбоцитопенией 3-й или 4-й степени	Нет	Слабые, трансфузии не требуются	—	Требуются трансфузии	Катастрофическое кровотечение, требующее объемного вмешательства по абсолютным показаниям
Также примите во внимание разделы Тромбоциты, Гемоглобин, Трансфузии тромбмассы, Трансфузии эритроцитов. Примечание: по этому виду токсичности следует классифицировать любое кровотечение с тромбоцитопенией 3-й или 4-й степени. Также проводите классификацию по месту или типу геморрагии / кровотечения. Если место кровотечения в списке отсутствует, классифицируйте по категории Другая токсичность раздела Геморрагии.					

Критерии оценки токсичности					
Токсичность	0	1	2	3	4
Геморрагии					
Геморрагии / кровотечения без тромбоцитопении 3-й или 4-й степени	Нет	Слабые, трансфузии не требуются	—	Требуется трансфузии	Катастрофическое кровотечение, требующее объемного вмешательства по абсолютным показаниям
Геморрагии / кровотечения в ЦНС	Нет	—	—	Кровотечение без клинических проявлений, определяющееся с помощью КТ или другого визуализирующего метода	Геморрагический инсульт с неврологической симптоматикой
Носовое кровотечение	Нет	Слабое, не требующее трансфузии	—	Требуется трансфузия	Катастрофическое кровотечение, требующее объемного вмешательства по абсолютным показаниям
Гематурия (в отсутствие вагинального кровотечения)	Нет	Микрогематурия	Интермиттирующая макрогематурия без сгустков	Постоянное кровотечение или сгустки; могут потребоваться катетеризация, применение аппаратных средств или трансфузии	Требуется хирургическое вмешательство, либо некроз, либо глубокое изъязвление мочевого пузыря
Мелена / кровотечения из ЖКТ	Нет	Слабое, не требующее трансфузии	—	Требуется трансфузия	Катастрофическое кровотечение, требующее объемного вмешательства по абсолютным показаниям
Петехии/пурпура (геморрагии / кровотечения в кожу или слизистые)	Нет	Редкие петехии на коже	Петехии или пурпура на отдельных участках кожи	Генерализованные петехии или пурпура кожи либо петехии на любом участке слизистой	—

Критерии оценки токсичности					
Токсичность	0	1	2	3	4
Геморрагии					
Вагинальное кровотечение	Нет	Пятна крови, требуется < 2 прокладок в день	Требуется ≥ 2 прокладок в день, но трансфузии не нужны	Требуется трансфузии	Катастрофическое кровотечение, требующее объемного вмешательства по абсолютным показаниям
Метаболическая токсичность / изменения лабораторных показателей					
Гипергликемия	В норме	> ВГН — 160 мг/дл > ВГН — 8,9 ммоль/л	> 160 — 250 мг/дл > 8,9 — 13,9 ммоль/л	> 250 — 500 мг/дл > 13,9 — 27,8 ммоль/л	> 500 мг/дл > 27,8 ммоль/л или кетоацидоз
Гиперурикемия	В норме	> ВГН — ≤ 10 мг/дл ≤ 0,59 ммоль/л без осложнений	—	> ВГН — ≤ 10 мг/дл ≤ 0,59 ммоль/л с осложнениями	> 10 мг/дл > 0,59 ммоль/л
Гипокальциемия	В норме	< НГН — 8,0 мг/дл < НГН — 2,0 ммоль/л	7,0 — < 8,0 мг/дл 1,75 — < 2,0 ммоль/л	6,0 — < 7,0 мг/дл 1,5 — < 1,75 ммоль/л	< 6,0 мг/дл < 1,5 ммоль/л
Гипогликемия	В норме	< НГН — 55 мг/дл < НГН — 3,0 ммоль/л	40 — < 55 мг/дл 2,2 — < 3,0 ммоль/л	30 — < 40 мг/дл 1,7 — < 2,2 ммоль/л	< 30 мг/дл < 1,7 ммоль/л
Неврологическая токсичность					
Атаксия (нарушение координации)	Нет	Бессимптомная, но обнаруживается при физикальном обследовании, не влияет на функцию	Слабо выраженные симптомы, влияющие на функцию, но не препятствующие будничной активности	Умеренные симптомы, влияющие на будничную активность	Инвалидизирующая атаксия, пациент прикован к постели

Критерии оценки токсичности					
Токсичность	0	1	2	3	4
Неврологическая токсичность					
Когнитивные нарушения / проблемы с обучением	Нет	Когнитивное расстройство, не влияющее на работоспособность / школьное обучение; интеллект сохранен	Когнитивное расстройство, влияющее на работоспособность / школьное обучение; способность к самостоятельному проживанию сохранена; частичная занятость; требуется специализированный подход	Когнитивное расстройство приводящее к значительной потере работоспособности / способности к школьному обучению	Неспособность работать / очевидная умственная отсталость
Головокружение	Нет	Не влияет на функцию	Влияет на функцию, но не препятствует будничной активности	Влияет на будничную активность	Инвалидизирующее головокружение, пациент прикован к постели
Потеря памяти	Нет	Потеря памяти, не влияющая на функцию	Потеря памяти, влияющая на функцию, но не препятствующая будничной активности	Потеря памяти, влияющая на будничную активность	Амнезия
Изменения настроения — тревожность, возбуждение	Нет	Слабые изменения настроения, не влияющие на функцию	Умеренные изменения настроения, влияющие на функцию, но не препятствующие будничной активности	Тяжелые изменения настроения, влияющие на будничную активность	Суицидальные мысли, пациент представляет опасность для себя
Изменения настроения — депрессия	Нет	Слабые изменения настроения, не влияющие на функцию	Умеренные изменения настроения, влияющие на функцию, но не препятствующие будничной активности	Тяжелые изменения настроения, влияющие на будничную активность	Суицидальные мысли, пациент представляет опасность для себя

Критерии оценки токсичности					
Токсичность	0	1	2	3	4
Инфекция / фебрильная нейтропения					
Фебрильная нейтропения (лихорадка неясного происхождения без клинически или микробиологически доказанной инфекции)	Нет	—	—	Есть	Угрожающий жизни сепсис (например, септический шок)
Инфекция без нейтропении	Нет	Слабая, без активной терапии	Умеренная локализованная инфекция, требующая топической или пероральной терапии	Тяжелая системная инфекция, требующая внутривенного введения антибиотиков или противогрибковых препаратов либо госпитализации	Угрожающий жизни сепсис (например, септический шок)
Критерии оценки токсичности					
Токсичность	0	1	2	3	4
Пульмонологическая токсичность					
Респираторный дистресс-синдром взрослых	Нет	—	—	—	Есть
Кашель	Нет	Слабый, облегчается безрецептурными препаратами	Требуется применения противокашлевых средств, содержащих наркотические вещества	Тяжелый кашель или кашлевые спазмы, плохо поддающиеся или совсем не поддающиеся терапии	—

Критерии оценки токсичности					
Токсичность	0	1	2	3	4
Нефротоксичность / урогенитальная токсичность					
Креатинин	В норме	> ВГН — 1,5 × ВГН	> 1,5 — 3,0 × ВГН	> 3,0 — 6,0 × ВГН	> 6,0 × ВГН
Дизурия (болезненное мочеиспускание)	Нет	Слабо выраженные симптомы, не требующие вмешательства	Симптомы купируются терапией	Симптомы не купируются несмотря на терапию	—
Протеинурия	Нет или < 0,15 г/24 ч	1+ или 0,15— 1,0 г/24 ч	От 2+ до 3+ или 1,0—3,5 г/24 ч	4+ или > 3,5 г/24 ч	Нефротический синдром

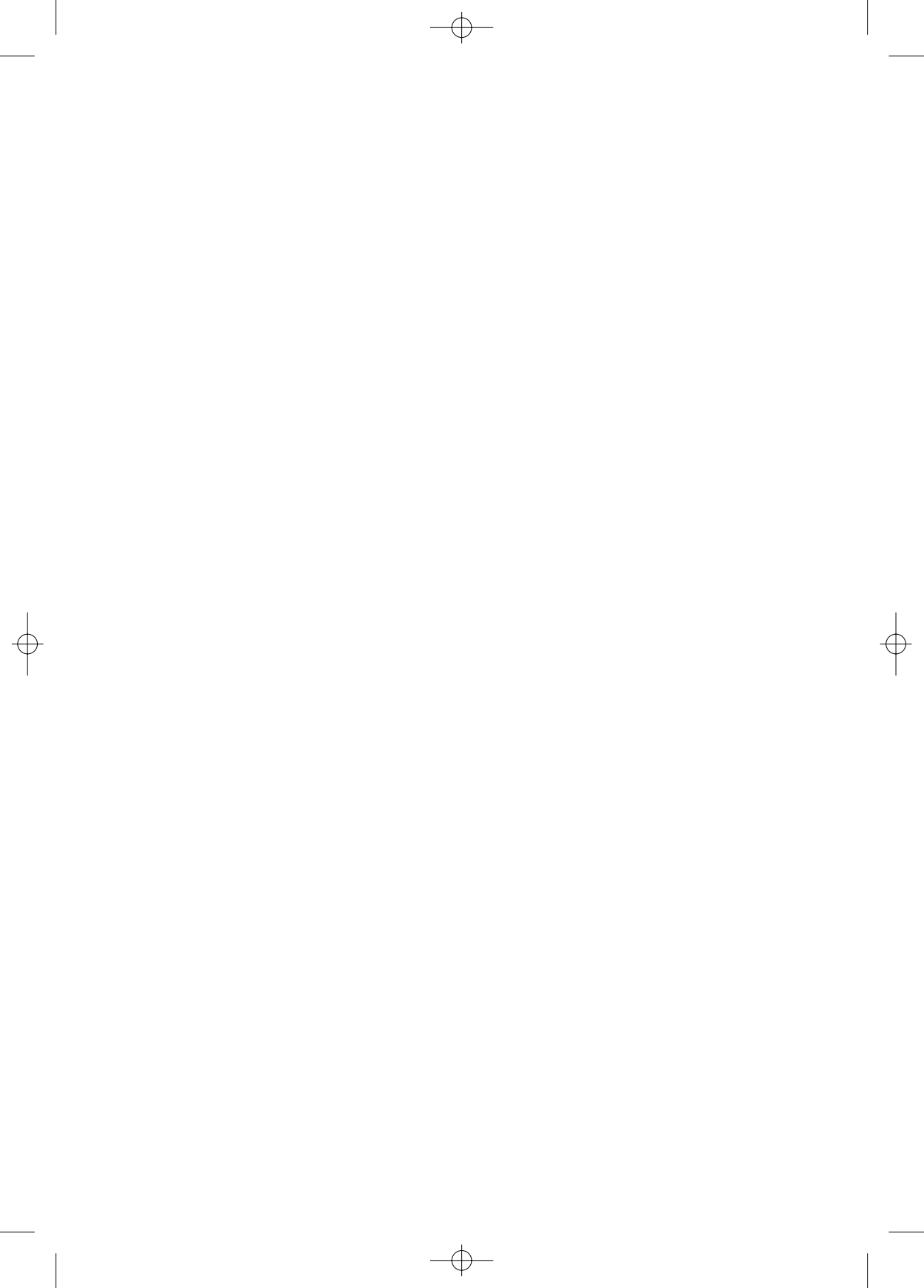
ВГН — верхняя граница нормы; НГН — нижняя граница нормы.

Примечание: если между абсолютными цифровыми значениями и результатами определения на полосках есть расхождения, для классификации руководствуйтесь абсолютными значениями.

Литература

1. Воробьев АИ. Руководство по гематологии. — М.: Ньюдиамед, 2003.
2. Домрачева ЕВ, Асеева ЕА. Роль цитогенетических исследований при лечении хронического миелолейкоза ингибиторами тирозинкиназ. Гематология и трансфузиология 2007; № 2:25–28.
3. Аксенова ЕВ, Крутов АА, Солдатова ИН и др. Молекулярный мониторинг у пациентов с хроническим миелолейкозом: корреляция с цитогенетическим ответом, прогностическое значение, оценка ответа на терапию. Клиническая онкогематология 2010; № 2:151–159.
4. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow-up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. Blood 2009; 114:1126 (ASH Annual Meeting Abstracts).
5. Le Coutre P, Ottmann OG, Giles F et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. Blood 2008; 111:1834–1839.
6. Mauro MJ, Baccarani M, Cervantes F et al. Dasatinib 2-year efficacy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia (CML-CP) with resistance or intolerance to imatinib (START-C). J Clin Oncol 2008; 26(Suppl): abstract 7009.
7. Туркина АГ, Хорошко НД, Дружкова ГА и др. Практические рекомендации по лечению больных хроническим миелолейкозом. — Тверь: Триада, 2006.
8. Стахина ОВ, Туркина АГ, Гусарова ГА и др. Отдаленные результаты выживаемости больных в поздней хронической фазе Ph⁺ хронического миелолейкоза при лечении иматиниба мезилатом (Гливек®). Вестник гематологии 2009; № 2:42.
9. Абдулкадыров КМ, Ломаиа ЕГ, Шуваев ВА и др. Оценка выживаемости, достижения молекулярного, цитогенетического ответов у пациентов с хроническим миелолейкозом в хронической фазе, получающих терапию иматинибом: данные девятилетнего популяционного наблюдения больных хроническим миелолейкозом Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Вестник гематологии 2010; № 2:5–6.
10. Гусарова ГА, Туркина АГ, Домрачева ЕВ и др. Эффективность нилотиниба в хронической фазе хронического миелолейкоза при резистентности или непереносимости Гливек. Вестник гематологии 2009; № 2:15–16.
11. Зарицкий АЮ, Виноградова ОЮ, Лория СС и др. Факторы прогноза при терапии иматиниба мезилатом у больных в хронической фазе Ph-позитивного хронического миелолейкоза: данные многоцентрового нерандомизированного исследования в России. Терапевтический архив 2007; № 8:17–22.
12. Мартынкевич ИС, Мартыненко ЛС, Иванова МП и др. Дополнительные хромосомные аберрации у больных хроническим миелолейкозом. Гематология и трансфузиология 2007; № 2:28–35.
13. Baccarani M, Cortes J, Pane F et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol 2009; 27:6041–6051.
14. Мисюрин АВ, Аксенова ЕВ, Крутов АА и др. Молекулярная диагностика хронического миелолейкоза. Гематология и трансфузиология 2007; № 2:35–40.
15. Alvarado Y, Kantarjian H, O'Brien S et al. Significance of suboptimal response to imatinib, as defined by the European LeukemiaNet, in long-term outcome for

- patients with early chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2009; 115:3709–3718.
16. Press RD, Love Z, Tronnes AA et al. BCR-ABL mRNA levels at and after the time of a complete cytogenetic response (CCR) predict the duration of CCR in imatinib mesylate-treated patients with CML. *Blood* 2006; 107:4250–4256.
 17. Jabbour E, Hochhaus A, Cortes J et al. Choosing the best treatment strategy for chronic myeloid leukemia patients, resistant to imatinib: weighing the efficacy and safety of individual drugs with BCR-ABL mutations and patient history. *Leukemia* 2010; 24:6–12.
 18. Alimena G, Al-Ali HK, Turkina A et al. Final safety analysis of 1,793 CML patients from expanding nilotinib access in clinical trials (ENACT) study in adult patients with imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2009; 94(Suppl 2): abstract 0630.
 19. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP et al. In vitro activity of BCR-ABL inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib resistance ABL kinase domain mutants. *Cancer Res* 2005; 65:4500–4505.
 20. Soverini S, Colarossi S, Gnani A et al. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res* 2006; 12:7374–7379.
 21. GLEEVEC (imatinib mesylate) tablets. Imatinib prescribing information. East Hanover, New Jersey, Novartis Pharmaceuticals Corporation. Revised November 2007.
 22. Jabbour E, Hochhaus A, le Coutre P et al. Minimal cross-intolerance between nilotinib and imatinib in patients with imatinib-intolerant chronic myelogenous leukemia (CML) in chronic phase (CP) or accelerated phase (AP). *J Clin Oncol* 2008; 26(15S):7063 (ASCO Annual Meeting Proceedings).
 23. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S et al. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J Clin Oncol* 2007; 25:3908–3914.
 24. Hehlmann R, Berger U, Pfirrmann M et al. Drug treatment is superior to allografting as first-line therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 109:4686–4692.



М. А. Соколова

**Протоколы обследования
и лечения больных
«классическими»
Rh-негативными
хроническими
миелопролиферативными
заболеваниями**

Руководитель протокола

М. А. Соколова
тел. +7 (495) 612-4402
S_manana@mail.ru

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Введение

В 1951 г. Уильям Дамешек ввел термин «миелопролиферативные заболевания» (МПЗ) для обозначения истинной полицитемии (ИП) (polycythaemia vera, эритропения), эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ), первичного миелофиброза (ПМФ) (идиопатический миелофиброз, сублейкемический миелоз), а также хронического миелолейкоза (ХМЛ). Это предложение было основано на сходстве клинического фенотипа данных болезней и на гипотезе, что в их основе лежит генерализованная пролиферация клеток костного мозга, вызванная неизвестными стимулами [1]. Выявление филадельфийской хромосомы (Ph) при ХМЛ в 1960 г. позволило объединить остальные три болезни в «классические» Ph-негативные МПЗ.

Если идентификация генетического маркера *BCR/ABL* способствовала установлению точного молекулярного диагноза ХМЛ, то отсутствие знаний о специфических генетических дефектах при *BCR/ABL*-негативных классических хронических МПЗ до недавнего времени приводило к постановке диагноза, основанного на сочетании гистологии костного мозга и ряда клинических и лабораторных данных. Такой диагностический подход отделял клональную миелопролиферацию от реактивной пролиферации и нозологических форм хронических МПЗ.

Сейчас известно, что эти заболевания представляют собой гетерогенный комплекс клональных расстройств стволовых клеток, имеют различные клинические и цитоморфологические фенотипы и в известной степени значимые генетические дефекты. Они характеризуются повышенной и эффективной пролиферацией одной—трех гемопоэтических клеточных линий в костном мозге, сопровождающейся увеличением тех или иных показателей периферической крови [2].

Аберрантные кариотипы выявляются только при 5—45% *BCR/ABL*-негативных МПЗ, в зависимости от конкретного подтипа. При ПМФ наблюдается самый высокий уровень аберраций кариотипа — в 33—43% случаев, потом следует ИП (33—35% случаев), а при ЭТ клональные аномалии встречаются редко (< 5%). Почти все обычно наблюдаемые аберрации, то есть 8+, 9+ или делеции 13q и 20q, могут быть обнаружены. Среди множества аномалий кариотипа наиболее благоприятными считаются делеции 13q и 20q. Хромосомные аномалии не являются специфичными для конкретных МПЗ, но способствуют определению прогноза МПЗ и их классификации [3].

Хромосомные изменения при различных формах МПЗ неодинаковы. При ИП чаще всего встречается 9+, затем следуют 8+ и делеция 20q. При ПМФ аберрации более разнообразны: делеции 13q и 20q встречаются в 9% случаев, возможны структурные аномалии 1q и 5q, а также аномалии 7-й хромосомы. При ЭТ хромосомные аномалии обнаруживают менее чем у 5% больных, чаще всего они представлены трисомией 9-й хромосомы. Недавние исследования показали, что потребность в трансфузиях в первый год после диагноза или присутствие более одной из следующих

цитогенетических аномалий — 8+, 9+, делеции 13q и 20q — характерны для пациентов с выживаемостью менее 5 лет [3].

Среди «классических» МПЗ истинная полицитемия и эссенциальная тромбоцитемия — относительно безобидные болезни, они не приводят к значительному сокращению продолжительности жизни по сравнению с контрольной популяцией. Средняя продолжительность жизни при ИП и ЭТ составляет около 10—15 лет. Напротив, ПМФ в большинстве случаев имеет тяжелое течение с продолжительностью жизни от 1—2 до 10 лет и более. ИП и ЭТ имеют несколько общих свойств: происхождение из мультипотентной гемопоэтической стволовой клетки, относительно нормальное созревание клеток и значительное сходство клинических проявлений. ПМФ имеет собственные, особые проявления. ИП и ЭТ способны эволюционировать в постполицитемический и посттромбоцитемический миелофиброз, а также в острый лейкоз; возможно развитие бластной фазы заболевания.

Открытие мутации V617F в гене тирозинкиназы Jak2, которая встречается более чем у 95% пациентов с ИП и примерно у 60% пациентов с ЭТ и ПМФ, изменило наше понимание клинических и биологических свойств Ph-негативных классических МПЗ [4]. Это открытие изменило диагностические критерии, стратегии мониторинга и способы оценки ответа на лечение. Однако в лечении данных трех болезней изменений пока не произошло.

Поскольку современная терапия ИП и ЭТ нацелена на снижение риска тромбоза, была создана классификация риска тромбоза при этих болезнях. В нескольких проспективных и ретроспективных клинических исследованиях было установлено, что основными прогностическими факторами тромботических осложнений при ИП и ЭТ служат возраст старше 60 лет и предшествующий тромбоз. Четкая связь между числом тромбоцитов и выраженными тромбозами отсутствует, а гипертромбоцитоз ($\geq 1500 \times 10^9/\text{л}$) может быть обусловлен приобретенной болезнью фон Виллебранда и склонностью к кровоточивости. В исследовании ECLAP («Низкие дозы аспирина при ИП») не было выявлено никакой корреляции между уровнем гематокрита выше 50% и частотой тромбозов [5].

Международная шкала оценки прогноза (IPSS) [6] использует переменные, имеющиеся на момент постановки диагноза (табл. 1). После установления диагноза МПЗ решения относительно лечения зависят от общего прогноза заболевания и риска тромботических осложнений. Пациенты с ИП и ЭТ относятся к группе высокого риска, если у них ранее были тромбозы или их возраст превышает 60 лет. Пациенты с числом тромбоцитов менее $1000 \times 10^9/\text{л}$, не имеющие ни одного из этих критериев, относятся к группе низкого риска. В группу промежуточного риска попадают пациенты с ИП и ЭТ, не имеющие этих критериев, но имеющие факторы риска со стороны сердечно-сосудистой системы.

Прогностические переменные IPSS можно использовать для стратификации пациентов в любой момент болезни (DIPSS — Динамическая международная шкала оценки прогноза). В упомянутом исследовании [6] наличие мутации V617F гена тирозинкиназы Jak2 не коррелировало

Таблица 1. Международная шкала оценки прогноза при ПМФ (IPSS)

Неблагоприятные прогностические факторы
Возраст > 65 лет
Конституциональные симптомы
Гемоглобин < 100 г/л
Число лейкоцитов > $25 \times 10^9/\text{л}$
Бласты крови $\geq 1\%$

Примечание. На основании этих переменных образованы четыре группы риска: 0 — нет факторов (низкий риск); 1 — один фактор (промежуточный риск); 2 — два фактора (промежуточный риск); ≥ 3 — три или более фактора (высокий риск).

ни с выживаемостью, ни с оценкой по шкале IPSS. Другие исследователи показали уменьшение общей выживаемости у больных ПМФ с более высокой аллельной нагрузкой V617F.

Риск развития сосудистых осложнений и риск трансформации в миелофиброз могут возникать в различные периоды МПЗ. Поэтому по мере улучшения терапевтических возможностей алгоритмы лечения будут претерпевать модификации.

Краткосрочный план терапии

Доступные методы терапии ЭТ и ИП успешны только в снижении риска тромбозов и геморрагий (то есть сосудистых осложнений). Лечение ИП включает контроль эритроцитоза (кровопускания) и, в отсутствие противопоказаний, назначение низких доз аспирина, в соответствии с результатами исследования ECLAP. До сих пор остается открытым вопрос о необходимости снижения гематокрита до уровня ниже 42% у женщин и ниже 45% у мужчин посредством кровопусканий. Недавний ретроспективный анализ сосудистых осложнений у пациентов — участников исследования ECLAP показал, что подъем гематокрита до 55% необязательно повышает риск сосудистых осложнений.

В качестве миелосупрессивной терапии при МПЗ используют **гидроксимочевину**, которая предупреждает тромботические явления у больных ЭТ из группы высокого риска. В Великобритании было проведено сравнительное исследование гидроксимочевины и анагелида, назначаемых вместе с низкими дозами аспирина пациентам с ЭТ [7]. Установлено, что сочетание гидроксимочевины с аспирином более эффективно предупреждает артериальные тромбозы, геморрагии и трансформацию в ЭТ в посттромбоцитемический миелофиброз. Аналогичные данные рандомизированных исследований по применению гидроксимочевины или другого миелосупрессивного агента при ИП с высоким риском пока отсутствуют. Гидроксимочевина является стандартной терапией первой линии для пациентов с ЭТ и ИП из группы высокого риска (на основании клинического опыта), которые нуждаются в снижении числа тром-

боцитов. Показано, что **пегилированный интерферон $\alpha 2a$ (2b)** (Пегасис, ПегИнtron) обладает широким спектром действия и значительно лучшей переносимостью при низкой начальной дозе и селективном воздействии на клон пролиферирующих клеток по сравнению с обычным интерфероном α (Роферон, Инtron А, Реальдирон, Реаферон) [8]. Однако рандомизированных сравнительных исследований интерферона α и гидроксимочевины при сосудистых осложнениях не было.

Добавление эритропоэтина, андрогенов и/или глюкокортикоидов оказывает положительное действие на цитопению, а гидроксимочевина и кладрибин обеспечивают паллиативный эффект при болезненной спленомегалии.

Долговременный план терапии

Долговременный терапевтический план для пациентов с МПЗ, в частности с ПМФ (или посттромбоцитемическим/постполицитемическим миелофиброзом), сводится к наблюдению, которое завершается трансплантацией аллогенных стволовых клеток. Наблюдение требует постоянной бдительности и проведения терапии для предупреждения тромботических осложнений и облегчения симптомов болезни пациентам с ПМФ с низким риском и пациентам с ЭТ и ИП с благоприятным прогнозом. Кроме того, необходима постоянная оценка статуса болезни и ее прогрессирования, чтобы можно было вовремя приступить к трансплантации стволовых клеток.

Трансплантация аллогенных стволовых клеток наиболее привлекательна при ПМФ с высоким риском. Недавно сообщалось о том, что в группе из 56 пациентов с ПМФ (или посттромбоцитемическим/постполицитемическим миелофиброзом) в возрасте 10—66 лет 30-летняя выживаемость достигает 58%, безрецидивная выживаемость составляет 32%. Однако аллогенная трансплантация все же сопряжена со значительным риском реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), который составляет не менее 33%.

Препараты из новой группы иммуномодуляторов — ингибиторы цитокинов и ангиогенеза, известные как **IMiDs (талидомид, леналидомид)**, — показали себя многообещающими при МПЗ, особенно при ПМФ и посттромбоцитемическом/постполицитемическом миелофиброзе. В пилотных исследованиях талидомида при ПМФ использовались разные дозы, начиная со 100 мг/сут. Впоследствии было показано, что низкие дозы талидомида (50 мг/сут) в сочетании с преднизолоном эффективны в отношении анемии (частота ответа 67%), тромбоцитопении (75%) и спленомегалии (33%) [9]. Однако явного улучшения в картине костного мозга, а также при аномалиях кариотипа не было. Леналидомид (более сильный IMiD второго поколения) оценивался у 68 пациентов с симптоматическим ПМФ; частота ответа была 22% (по анемии), 33% (по спленомегалии) и 50% (по тромбоцитопении), а улучшение гистологии костного мозга наблюдалось лишь у 4 из 68 пациентов. В настоящее вре-

мя в клинических исследованиях изучаются другие способы воздействия на стромальную реакцию костного мозга, ангиогенез и гиперметилирование ДНК при этом заболевании.

Ингибиторы тирозинкиназы. До сих пор большинство клинических исследований с ингибиторами Jak2 сосредоточено на миелофиброзе. Клинические ответы обычно сводятся к выраженному уменьшению размеров селезенки, улучшению системных симптомов, увеличению веса и работоспособности. В части исследований не наблюдается значительных изменений аллельной нагрузки мутантного гена Jak2 (V617F), фиброза костного мозга и других маркеров, говорящих о клональной эрадикации. У пациентов с ИП и ЭТ ингибиторы Jak2 приводят к нормализации показателей периферической крови и исчезновению зависимости от кровопусканий. Побочные явления, характерные для лечения данными препаратами, включают анемию, тромбоцитемию и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, основные цели терапии при ИП и ЭТ — избежать наступления и повторения тромботических и геморрагических осложнений, минимизировать риск развития острого лейкоза и миелофиброза, устранять конституциональные симптомы, лечить осложнения (тромбоз и геморрагии) и контролировать ситуацию в случае повышения риска (беременность, хирургические операции). Основная цель лечения ПМФ — продление жизни и, по возможности, излечение, которое сегодня может быть достигнуто только путем аллогенной трансплантации стволовых клеток. Если продление жизни и излечение невозможны, основными задачами становятся ориентированная на симптомы паллиативная помощь и улучшение качества жизни.

Диагностика «классических» Rh-негативных МПЗ

Алгоритм обследования

1. Цитоморфологическая оценка периферической крови.
2. Цитоморфологическая оценка костного мозга.
3. Гистоморфологическая оценка костного мозга (клеточность костного мозга, ретикулиновый или коллагеновый фиброз, остеосклероз). Иммуногистохимическое исследование: импрегнация серебром по Гомори позволяет выявить ретикулиновые волокна для количественного определения соединительной ткани в костном мозге.
4. Стандартное цитогенетическое исследование костного мозга.
5. Флуоресцентная гибридизация in situ (FISH) на 8+, 9+, del 20q и, по показаниям, Ph-хромосому.
6. Качественная и количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР) на мутацию V617F гена Jak2, мутации в экзоне 12 гена Jak2, мутацию W515L гена MPL, а также BCR/ABL.
7. Цитохимическое исследование клеток периферической крови и костного мозга: реакции на миелопероксидазу и неспецифическую эсте-

- разу должны использоваться при бластном кризе МПЗ и при подозрении на хронический миеломоноцитарный лейкоз; окрашивание на миелопероксидазу и железо — в случае перекрытия МПЗ и миелодиспластических синдромов для выявления дефицита миелопероксидазы и кольцевых сидеробластов.
8. Исследование обмена железа (феррокинетика): ферритин сыворотки, сывороточное железо, общая железосвязывающая способность, насыщение трансферрина железом, гепсидин, гомоцистеин.
 9. Определение концентрации витамина В₁₂ и фолиевой кислоты в сыворотке и эритроцитах.
 10. Определение уровня эритропоэтина в сыворотке.
 11. Формирование эндогенных эритроидных колоний *in vitro*.
 12. Биохимический анализ крови: общий белок, альбумин, глобулины, мочевины, креатинина, мочевого азота, калий, натрий, кальций, щелочная фосфатаза, АСТ, АЛТ, ЛДГ.
 13. Полная коагулограмма плюс агрегация тромбоцитов (по показаниям — антитромбин III, фактор VIII, протеины С и S, D-димеры).
 14. Маркеры гепатитов В и С, сифилиса, ВИЧ.
 15. Ультразвуковое исследование (доплерографическое) органов брюшной полости (печень, почки, селезенка), сосудов портальной системы и артерий почек.
 16. Эзофагогастродуоденоскопия плюс вены пищевода, желудка.
 17. Эхокардиография.
 18. Рентгенография органов грудной клетки.
 19. Общий анализ мочи.
 20. КТ грудной клетки и брюшной полости, КТ головы (турецкое седло).
 21. Колоноскопия (по показаниям).
 22. Определение маркеров наследственной тромбофилии.
 23. Оксиметрия (кислородный статус артериальной крови): рН, парциальные давления кислорода и углекислого газа, насыщение гемоглобина кислородом, общая концентрация гемоглобина, фракции оксигемоглобина и дезоксигемоглобина, фракции функционально неактивных метгемоглобина и карбоксигемоглобина, актуальное и стандартное P₅₀, общая концентрация кислорода.
 24. Определение массы циркулирующих эритроцитов и объема плазмы (ОЦК) радиоизотопным методом с ⁵¹Cr.

Диагностика Ph-негативных МПЗ по фазам болезни

В течении Ph-негативных МПЗ различают две фазы, которые отражают прогрессирующий характер заболевания. К ним относятся хроническая фаза и фаза бластной трансформации (бластный криз).

Хроническая фаза диагностируется в отсутствие каких-либо признаков бластной фазы.

Фаза бластной трансформации характеризуется снижением интенсивности интрамедуллярного гемопоэза, что сопровождается развитием цитопений, усугублением симптомов интоксикации (конституциональных

симптомов). Бластный криз чаще наблюдается после развития миелофиброза, то есть ПМФ или посттромбоцитомического/постполицитомического миелофиброза.

ВОЗ определила два критерия, на основании которых диагностируется фаза бластной трансформации:

- 1) 20% бластов в периферической крови или костном мозге;
- 2) изменения кариотипа: $t[8;21][q22;q22]$, $inv[16][p13;q22]$, $t[16;16][p13;q22]$ или $t[15;17][q22;q12]$) независимо от процента бластов.

Диагностические критерии ВОЗ (2008) классических Rh-негативных МПЗ

ИП

Основные критерии

- Гемоглобин > 185 г/л у мужчин и > 165 г/л у женщин или другие данные о повышении массы эритроцитов.
- Присутствие мутации V617F гена Jak2 или другой функционально подобной мутации, например мутации в экзоне 12 гена Jak2.

Второстепенные критерии

- Биопсия костного мозга (с учетом возрастных изменений клеточности) выявляет рост трех линий (панмиелоз): с выраженной эритроидной, гранулоцитарной и мегакариоцитарной пролиферацией.
- Уровень сыровоточного эритропоэтина ниже нормы.
- Формирование эндогенных эритроидных колоний *in vitro*.

ЭТ

- Постоянное количество тромбоцитов $\geq 450 \times 10^9$ /л.
- Биопсия костного мозга показывает пролиферацию в основном мегакариоцитарной линии с повышенным числом увеличенных, зрелых мегакариоцитов.
- Нет значительного сдвига влево нейтрофильного гранулоцитопоза.
- Несоблюдение критериев ВОЗ для ИП, ПМФ, *BCR/ABL*-положительного ХМЛ, миелодиспластических синдромов и других миелоидных заболеваний.
- Присутствие мутации V617F гена Jak2 или, в ее отсутствие, другого клонального маркера.
- Нет данных о реактивном тромбоцитозе.

ПМФ

Основные критерии

- Пролиферация мегакариоцитов и атипия, обычно сопровождающиеся ретикулиновым и/или коллагеновым фиброзом; в отсутствие зна-

чительного ретикулинового фиброза — префиброзная болезнь в клеточной фазе.

- Несоблюдение критериев ВОЗ для ИП, *BCR/ABL*-положительного ХМЛ, миелодиспластических синдромов и других миелоидных заболеваний.
- Присутствие мутации V617F гена *Jak2* или другого клонального маркера (мутации W515K/L гена *MPL*); в отсутствие клонального маркера — нет данных о вторичном фиброзе костного мозга.

Второстепенные критерии

- Лейкоэритробластоз.
- Повышение активности ЛДГ в сыворотке.
- Анемия.
- Спленомегалия.

Исследования до назначения терапии

При планировании терапии необходимо учитывать клинические параметры, используемые для стратификации риска (возраст и тромбозы в анамнезе для ИП; возраст, тромбозы в анамнезе и число тромбоцитов для ЭТ; возраст, уровень гемоглобина, число бластов, число лейкоцитов и конституциональные симптомы для ПМФ). Важно также учитывать общие факторы риска тромбоза, включая диабет, артериальную гипертензию, курение и гиперхолестеринемия (табл. 2).

Таблица 2. Стратификация риска развития тромбгеморрагических осложнений при эссенциальной тромбоцитемии и истинной полицитемии

Категории риска	Возраст старше 60 лет или тромбозы в анамнезе	Сердечно-сосудистые факторы риска ¹
Низкий	Нет	Нет
Промежуточный	Нет	Да
Высокий	Да	

Гипертромбоцитоз (число тромбоцитов более $1500 \times 10^9/\text{л}$ — потенциальный фактор риска кровотечения при ЭТ.

¹ Артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, диабет, курение.

Алгоритм лечения МПЗ

1. **Постановка диагноза МПЗ:** ИП, ЭТ, ПМФ или постполицитемический/посттромбоцитемический миелофиброз.
2. **Определение прогноза при ПМФ:** известные прогностические факторы по IPSS — повышение числа бластов в костном мозге или периферической крови, гемоглобин $< 100 \text{ г/л}$, лейкоцитоз при постановке диагноза $> 25 \times 10^9/\text{л}$, число тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$.
3. **План кратковременной терапии.** Облегчение клинических симптомов при ЭТ и ИП: зуд — антигистаминные средства; анемия — эритропо-

этин, андрогены, талидомид, леналидомид; тромбоцитопения — преднизолон, талидомид, леналидомид; спленомегалия — гидроксимочевина, спленэктомия.

4. Предупреждение сосудистых осложнений

Низкий риск: возраст ≤ 60 лет, отсутствие предшествующих сосудистых осложнений, отсутствие сердечно-сосудистых факторов риска.

ЭТ: аспирин в низких дозах, 50—100 мг.

ИП: аспирин в низких дозах, кровопускания.

Промежуточный риск: возраст 40—60 лет, отсутствие предшествующих сосудистых осложнений, наличие сердечно-сосудистых факторов риска.

ЭТ: аспирин в низких дозах.

ИП: аспирин в низких дозах, кровопускания.

Высокий риск: возраст старше 60 лет, предшествующие тромбогеморрагические осложнения (эритромелалгии, геморрагии, связанные с ЭТ), сердечно-сосудистые явления, число тромбоцитов более $1500 \times 10^9/\text{л}$ — потенциальный фактор риска кровотечения при ЭТ.

ЭТ: аспирин в низких дозах + гидроксимочевина или интерферон $\alpha 2b$.

ИП: аспирин в низких дозах + кровопускания + гидроксимочевина или интерферон α .

5. План долговременной терапии

Наблюдение: мероприятия по предупреждению сосудистых осложнений и смягчению симптомов согласно плану краткосрочной терапии. Мониторинг потребностей в изменении текущей терапии на основании числа периферических клеток крови, появления бластов в периферической крови или увеличения их количества, усиления конституциональных симптомов, нарастания органомегалии.

Трансплантация аллогенных стволовых клеток. При ЭТ, ИП и постполициитемическом/посттромбоцитемическом миелофиброзе четких правил для трансплантации в отсутствие данных об эволюции в лейкоз нет. При ПМФ: пожилой контингент больных и пациенты с промежуточным и высоким риском прогрессии основного заболевания.

Лечение истинной полицитемии (ИП)

Терапия первой линии

Все пациенты с ИП должны получать сеансы кровопусканий для поддержания гематокрита на уровне ниже 45% и низкие дозы аспирина (Тромбо АСС), 50—100 мг в день. Пациентам из группы высокого риска показана циторедуктивная терапия.

Плохая переносимость кровопусканий или потребность в частых кровопусканиях, увеличение размеров селезенки, тяжелые симптомы интоксикации, число тромбоцитов свыше $1500 \times 10^9/\text{л}$ и прогрессирующий лейкоцитоз являются показаниями для циторедуктивной терапии.

Пациентам из группы низкого риска, у которых сердечно-сосудистые факторы риска находятся под контролем, циторедуктивные препараты не показаны.

Циторедуктивные препараты

Гидроксимочевина (Гидреа, Литалир; капсулы по 500 мг). Суточная доза зависит от показателей периферической крови и не должна превышать 2 г в сутки.

Интерферон $\alpha 2b$ (2a) (Интрон А, Роферон, Реаферон — обычные формы; ПегИнтрон, Пегасис — пегилированные формы). Иммуномодуляторы используются в клеточной фазе ИП. Особую группу составляют молодые пациентки репродуктивного возраста, у которых наступление беременности является прямым показанием к назначению препаратов интерферона α .

Обычные формы интерферона α вводят внутримышечно по 3—5 млн МЕ 3 раза в неделю (через день). Пегилированные формы вводят подкожно: ПегИнтрон по 100 мкг в неделю, Пегасис по 180 мкг в неделю; возможно снижение дозы препарата на 25% при условии сохранения полной клинико-гематологической ремиссии. Длительность терапии определяется результатами количественной оценки мутации V617F гена Jak2. Ее проводят в первые 3 месяца терапии с последующими контрольными исследованиями каждые 6 месяцев. В случае возникновения гематологической (цитопении) и негематологической токсичности (слабость, гриппоподобный синдром, миалгия, артралгия) делают перерыв в лечении до восстановления показателей крови и купирования нежелательных клинических симптомов; при возобновлении инъекций снижают дозу вводимого препарата на 25—50%. При появлении депрессивного состояния лечение необходимо отменить.

Данные препараты применяются в качестве терапии первой линии у пациентов до 60 лет включительно. Гидроксимочевину у молодых пациентов (младше 40 лет) нужно использовать с осторожностью. У пациентов старше 70 лет применяется Миелосан (бусульфан), 2—6 мг в сутки, с тщательным мониторингом числа клеток крови.

Изменение терапии и терапия второй линии

К выбору миелосупрессивных средств второй линии при ИП нужно подходить тщательно, потому что некоторые препараты, назначаемые после гидроксимочевины, могут увеличить риск развития острого лейкоза. Заслуживает внимания интерферон α , поскольку он не является лейкомогенным.

Пациенты с ИП из группы низкого риска в возрасте более 60 лет или после развития тромботических и геморрагических осложнений нуждаются в назначении гидроксимочевины. Признаки прогрессирования основного заболевания (возрастание числа лейкоцитов и/или тромбоцитов, увеличение размеров селезенки) и плохая переносимость кровопусканий могут потребовать начала циторедуктивной терапии (Гидреа, интерферон α). Пациентам, не переносящим гидроксимочевину или

резистентным к ней, можно назначить препараты интерферона α . И наоборот, у пациентов, которые не переносят терапию первой линии интерфероном α или резистентны к ней, терапией второй линии является гидроксимочевина.

Лечение эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ)

Терапия первой линии

Все пациенты с ЭТ должны получать низкие дозы аспирина при наличии микрососудистых проблем. Пациентам из группы высокого риска показана циторедуктивная терапия.

Циторедуктивной терапией первой линии в любом возрасте является гидроксимочевина. У молодых пациентов (младше 40 лет) этот препарат нужно использовать с осторожностью. Пациентам из группы низкого риска, у которых сердечно-сосудистые факторы риска находятся под контролем, циторедуктивные препараты обычно не показаны. Число тромбоцитов больше $1500 \times 10^9/\text{л}$ — фактор риска кровотечений; при таком тромбоцитозе целесообразно лечение для снижения числа тромбоцитов.

Изменение терапии и терапия второй линии

Пациенты, резистентные к терапии первой линии гидроксимочевиной или не переносящие ее, должны получать интерферон α или анагелид.

Нелеченные пациенты из группы низкого риска должны начинать циторедуктивную терапию, как только они попадают в категорию высокого риска (возраст, перенесенные сосудистые осложнения), или при нарастании числа тромбоцитов более чем до $1500 \times 10^9/\text{л}$. У пациентов из группы высокого риска при непереносимости гидроксимочевины лечение должно быть заменено. Анагелид рекомендуется как терапия второй линии при ЭТ. У молодых женщин и пациентов с противопоказаниями к терапии анагелидом используется интерферон α .

Лечение первичного миелофиброза (ПМФ)

Лечение анемии

Целесообразно начинать лечение анемии у пациентов с уровнем гемоглобина ниже 100 г/л. Четыре группы препаратов показали свою эффективность при анемии: глюкокортикоиды, андрогены, рекомбинантные эритропоэтины и иммуномодуляторы.

Препараты для лечения анемии при ПМФ включают эритропоэтин (уровень гемоглобина ниже 100 г/л, эндогенного эритропоэтина — ниже 200 ед/мл), глюкокортикоиды, даназол, талидомид и леналидомид. Эритропоэтин α и β назначают в дозе 150 ед/кг массы тела 3 раза в неделю или

по 30 000 ед 1 раз в неделю подкожно; дарбопоедин α — в дозе 2,25 мкг/кг 1 раз в неделю подкожно; глюкокортикоиды — в дозе 1,0 мг/кг/сут; даназол — в дозе 600 мг/сут. Талидомид применяется в низких дозах (50 мг/сут) в сочетании с глюкокортикоидами (преднизолон, 15–30 мг/сут) или без них; леналидомид — в дозе 5–10 мг/сут в сочетании с глюкокортикоидами (в той же дозе) или без них.

Лечение спленомегалии

Гидроксимочевину применяют для уменьшения размеров селезенки и контроля тромбоцитоза и/или лейкоцитоза. При резистентности к гидроксимочевине иногда используют кладрибин (5 мг/м²/сут внутривенно в виде 2-часовой инфузии в течение 5 последовательных дней с повторением каждые 4–6 месяцев) или Миелосан (бусульфан; 2–6 мг/сут с тщательным мониторингом числа клеток крови). Лечение интерфероном α при ПМФ плохо переносится и имеет ограниченную эффективность.

Лучевая терапия дает симптоматическое облегчение при спленомегалии. Однако ответ на нее носит транзиторный характер (средняя длительность 3–6 месяцев). При облучении селезенки суммарная очаговая доза составляет 10 Гр; возможна модификация дозы до 5–7 Гр.

Спленэктомия остается хорошей возможностью лечения рефрактерной к лекарственным средствам спленомегалии. Показания к спленэктомии включают симптоматическую портальную гипертензию (варикозные кровотечения, асцит); рефрактерную к лекарственным средствам выраженную спленомегалию, болезненную или связанную с сильной кахексией; анемию, требующую трансфузий эритроцитов. Напротив, тяжелая тромбоцитопения является маркером неминуемой лейкозной трансформации, и спленэктомия может неблагоприятно повлиять на общий исход. Циторедуктивные препараты и антикоагулянты — рекомендуемые профилактические меры перед спленэктомией. Число тромбоцитов нужно поддерживать на уровне ниже $400 \times 10^9/\text{л}$ из-за возможности развития гипертромбоцитоза после спленэктомии. При наличии аспленического гипертромбоцитоза применяют гидроксимочевину в максимальной дозе (1–3 г в сутки), низкие дозы аспирина, низкомолекулярные гепарины (Фраксипарин, 0,6 мл/сут подкожно). Операцию рекомендуется выполнять опытной команде хирургов. Те же показания к спленэктомии могут иметь и пациенты с истинной полицитемией и эссенциальной тромбоцитемией.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК)

Алло-ТГСК является сейчас единственным методом, способным привести к излечению ПМФ, однако она сопровождается довольно высокой смертностью. Риск связанных с алло-ТГСК осложнений оправдан у пациентов, у которых ожидаемая средняя продолжительность жизни составляет менее 5 лет. К ним относятся пациенты с высоким (средняя продолжительность жизни около 27 мес) и промежуточным (2) риском по IPSS (48 мес), а также пациенты с потребностью в трансфузиях эрит-

роцитов (20 мес) и неблагоприятными цитогенетическими аномалиями (средняя продолжительность жизни примерно 40 мес). Должны учитываться также другие неблагоприятные факторы для исхода алло-ТГСК: высокая потребность в трансфузиях эритроцитов, выраженная спленомегалия, использование не идентичного по HLA донора-сибса, сопутствующие заболевания, пожилой возраст, продвинутая стадия болезни и неродственный донор, не полностью совместимый по HLA.

Критерии ответа на терапию при ИП и ЭТ

ИП

1. **Полный ответ:** гематокрит $< 45\%$ без флеботомий, число тромбоцитов $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$, число лейкоцитов $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$, нормальные размеры селезенки и нет симптомов, связанных с болезнью¹.
2. **Частичный ответ:** у пациентов, которые не соответствуют критериям полного ответа, — 1) гематокрит $< 45\%$ без флеботомий или 2) ответ по трем или более другим критериям.
3. **Нет ответа:** любой ответ, который не соответствует частичному ответу.

ЭТ

1. **Полный ответ:** число тромбоцитов $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$, нет симптомов, связанных с болезнью¹, нормальные размеры селезенки и число лейкоцитов $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$.
2. **Частичный ответ:** у пациентов, которые не соответствуют критериям полного ответа, — число тромбоцитов $\leq 600 \times 10^9/\text{л}$ или снижение более чем на 50% от исходного уровня.
3. **Нет ответа:** любой ответ, который не соответствует частичному ответу.

Лечение фазы бластной трансформации МПЗ

Фаза бластной трансформации МПЗ является терминальной стадией с непродолжительным сроком жизни (ожидаемая средняя продолжительность жизни составляет 6 мес) и ограниченными возможностями терапии.

Возможности лечения

1. *Поддерживающее лечение*
 - Трансфузии компонентов крови (эритроцитарная масса, тромбоконцентрат) $\pm$ гидроксимочевина (Гидреа, Литалир, капсулы по 500 мг), средняя доза 1—2 г/сут.

¹ Симптомы, связанные с болезнью, включают микроваскулярные нарушения, зуд и головную боль.

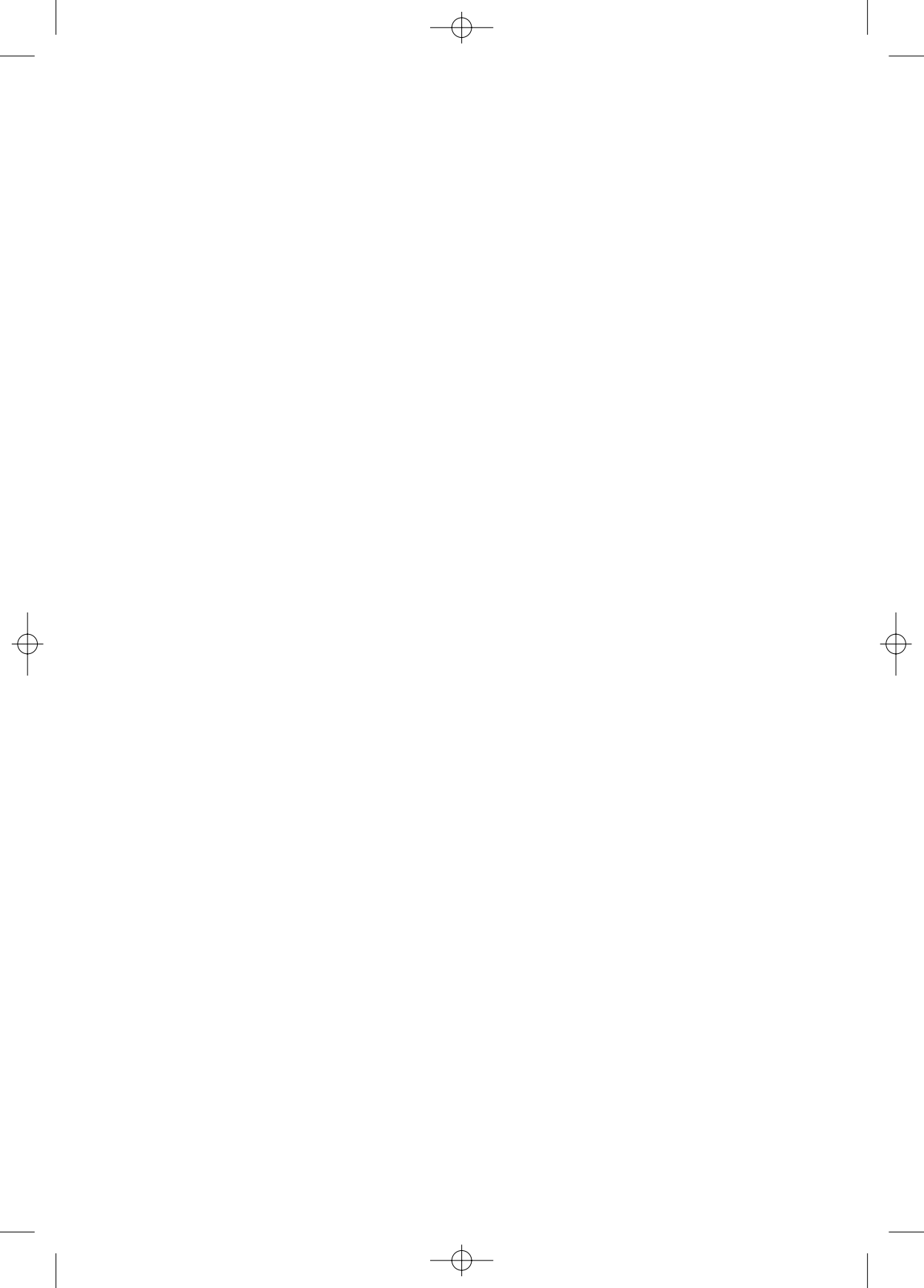
- Меркаптопурин (Пури-Нетол, таблетки по 50 мг): 50—100 мг в сутки внутрь в 2 приема, под контролем числа лейкоцитов.
- 2. *Неиндукционное лечение*
 - Винкристин: 0,5—1 г в сутки внутривенно каждые 10 дней.
 - Малые дозы цитарабина (Цитозар, Алексан): 20 мг 2 раза в день подкожно в течение 14 дней. Курсы проводятся с интервалом 30—45 дней.
 - Антрациклины: идарубицин, 10 мг в таблетках или внутривенно каждые 1—2 недели.
 - Циклофосфамид (Циклофосфан): 200—400 мг внутривенно капельно каждые 2 недели; бусульфан (Миелосан): 2—4 мг в неделю внутрь; этопозид: 50—100 мг/сут внутрь.
 - Химиотерапия по программе «7 + 3» или «5 + 2»: цитарабин (50 мг в 250 мл физиологического раствора 2 раза в день внутривенно капельно с 1-го по 7-й (или 5-й) день курса) + даунорубицин (Рубомицин), 40 мг, или идарубицин, 10 мг, внутривенно струйно с 5-го по 7-й (или в 4—5-й) дни курса.
- 3. *Индукционная терапия* нецелесообразна из-за развития глубокой цитопении с присоединением инфекционных осложнений, приводящих к смерти.

Литература

1. Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood* 1951; 6:372—375.
2. Tefferi F. The history of myeloproliferative disorders: before and after Dameshek. *Leukemia* 2008; 22:3—13.
3. Bacher U, Haferlach T, Kern W et al. Conventional cytogenetics of myeloproliferative diseases other than CML contribute valid information. *Ann Hematol* 2005; 84:250—257.
4. Vannucchi AM, Guglielmelli P, Tefferi A. Advances in understanding and management of myeloproliferative neoplasms. *CA Cancer J Clin* 2009; 59:171—191.
5. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *New Engl J Med* 2004; 350:114—124.
6. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009; 113:2895—2901.
7. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005; 353:33—45.
8. Larsen TS, Bjerum OW, Pallisgaard N et al. Sustained major molecular response on interferon alpha-2b in two patients with polycythemia vera. *Ann Hematol* 2008; 87:847—850.
9. Tefferi A, Lasho TL, Mesa RA et al. Lenalidomide therapy in del(5)(q31)-associated myelofibrosis: cytogenetic and JAK2V617F molecular remissions. *Leukemia* 2007; 21:1827—1828.

Раздел II

**МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ
СИНДРОМЫ И
АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ**



**А. В. Кохно, Е. Н. Паровичникова,
Е. А. Михайлова, В. Г. Савченко**

**Алгоритмы обследования
и лечения больных
с различными формами
миелодиспластических
синдромов**

Руководитель протокола

В. Г. Савченко

Координаторы

А. В. Кохно
тел. +7 (495) 612-4592
alina@blood.ru

Е. Н. Паровичникова
тел. +7 (495) 612-4313
elenap@blood.ru

Е. А. Михайлова
тел. +7 (495) 613-2690
mea@blood.ru

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Введение

Дифференциальная диагностика цитопенических синдромов исключительно сложна, но вместе с тем очевидно, что без установления прецизионного диагноза и понимания хотя бы некоторых механизмов патогенеза невозможен и выбор адекватной терапии.

В 1982 г. на основании анализа морфологических особенностей кроветворения, наличия или отсутствия бластных клеток и течения болезни была выделена группа заболеваний — миелодиспластические синдромы (МДС), объединенных такими общими признаками, как цитопенический синдром, наличие дисмиелопоэза и высокая частота трансформации в острый лейкоз ($\approx 30\%$). Основным симптомом при этих заболеваниях является анемия, рефрактерная к стандартной терапии препаратами железа, фолиевой кислотой и витамином B_{12} . Позднее, в 2000 г., Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) была пересмотрена ранее созданная классификация FAB миелодиспластических синдромов с учетом особенностей патогенеза, клинической картины и ответа на терапию и выделены восемь клинических форм.

При гистологическом исследовании трепанобиоптатов у больных МДС чаще всего выявляют нормо- или гиперклеточный костный мозг и только в 10—15% случаев обнаруживается гипоплазия кроветворной ткани.

МДС — клональное заболевание системы кроветворения, характеризующееся неэффективным гемопоэзом, в основе которого лежит ускорение запрограммированной клеточной гибели — апоптоза [1]. У больных МДС также отмечаются повышение пролиферативной активности клеток костного мозга, изменение микроокружения, усиление ангиогенеза и активация Т-лимфоцитов $CD8^+$. Как и при всех онкологических заболеваниях, в патогенезе миелодисплазии важную роль играет гиперметилирование ДНК в опухолевых клетках. Однако определить ведущий механизм в развитии МДС очень сложно, и поэтому терапевтические подходы в этой группе больных столь разнообразны.

При выборе терапии учитываются многие параметры: возраст пациента, вариант заболевания, наличие хромосомных аномалий, гистологические особенности кроветворения, длительность болезни, соматический статус и наличие HLA-совместимого донора.

Попытки унифицировать подходы к терапии МДС способствовали созданию в 1997 г. шкалы IPSS (International Prognostic Scoring System), предназначенной для оценки предполагаемой продолжительности жизни больных и вероятности трансформации в острый лейкоз (табл. 1) [2]. Были выделены три значимых параметра: цитопенический синдром, количество бластных клеток в костном мозге и особенности кариотипа.

На основании принадлежности к группам риска в клиниках Европы и США определяют терапевтическую тактику.

В 2005 г. была предложена еще одна шкала оценки продолжительности жизни больных МДС — WPSS (WHO classification-based Prognostic Scoring System), где учитывались вышеперечисленные факторы, но уже в

Таблица 1. Интернациональная прогностическая скрининговая шкала (IPSS)

Прогностические факторы	Количество баллов				
	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Бластные клетки в костном мозге, %	< 5	5—10	—	11—20	21—30
Цитогенетика: вариант кариотипа ^а	Хороший	Промежуточный	Плохой		
Степень цитопении ^б	0/1	2/3			

^а Цитогенетика:

- хороший кариотип — норма, 5q—, —Y, 20q—;
- плохой кариотип — любые изменения 7-й хромосомы, комплексные (3 и более) aberrации;
- промежуточный кариотип — другие изменения.

^б **Выраженность цитопении:** количество нейтрофилов < $1,8 \times 10^3$ /л, число тромбоцитов < 100×10^3 /л, уровень гемоглобина < 100 г/л.

Группы риска и медиана предполагаемой продолжительности жизни:

- низкий — 0 баллов; 5,7 года;
- промежуточный 1 — 0,5—1,0 балла; 3,5 года;
- промежуточный 2 — 1,5—2,0 балла; 1,2 года;
- высокий — $\geq 2,5$ балла; 5 месяцев.

соответствии с принятой классификацией ВОЗ и выраженностью зависимости от гемотрансфузий. На основании этой шкалы выделено пять групп риска; продолжительность жизни у больных с высокой трансфузионной нагрузкой — меньше [3]. Прогностически неблагоприятным признаком является также повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [4]. Данные прогностические системы, к сожалению, не отражают значимость гистоморфологических особенностей кроветворной ткани, а также совокупность всех параметров заболевания.

Диагноз МДС — диагноз исключения, особенно в случаях без увеличения процента бластных клеток. Проведение дифференциальной диагностики МДС с другими заболеваниями, протекающими с миеلودисплазией, требует более полного и тщательного обследования пациента. Тактику терапии можно определить после динамического наблюдения и повторных обследований.

Ввиду гетерогенности группы заболеваний МДС подходы к терапии многообразны. В настоящее время можно выделить несколько терапевтических направлений:

I. Адекватная сопроводительная терапия.

1. Заместительная терапия компонентами крови.
2. Хелаторная терапия.
3. Антимикробная терапия.

II. Специальная терапия.

A. Высокодозная химиотерапия.

1. Трансплантация аллогенного костного мозга (ТКМ) либо стволовых кроветворных клеток (ТСКК) крови от родственного или неродственного донора.

2. Интенсивная полихимиотерапия.
- Б. Эпигенетическая терапия.
- В. Неинтенсивная химиотерапия.
- Г. Антиапоптотическая терапия.
 1. Противовоспалительная терапия.
 2. Дифференцирующие агенты.
 3. Гемопозитические ростовые факторы.
- Д. Иммуносупрессивная терапия.
- Е. Иммуномодулирующая и антиангиогенная терапия.

На протяжении болезни у одного пациента могут применяться иммуносупрессивная, эпигенетическая, цитостатическая и, конечно же, сопроводительная терапия. Адекватная сопроводительная терапия имеет большое значение. В 80—90% случаев у больных выявляется анемия, а у 75—90% из них развивается зависимость от трансфузий донорских эритроцитов. Трансфузионная терапия помимо высокой вероятности инфицирования трансмиссивными инфекциями (вирусные гепатиты, ЦМВ, ВЭБ) и аллосенсибилизации сопряжена с развитием вторичного гемохроматоза. Железо, поступающее в организм вследствие трансфузий, накапливается преимущественно в печени, селезенке, сердце, органах эндокринной системы и коже. Фиброз портальных трактов развивается в течение 2 лет от начала трансфузионной терапии [5], поражение сердца — аритмии и хроническая сердечная недостаточность — после 75 трансфузий донорских эритроцитов [6, 7], поражение одного из органов эндокринной системы — при уровне ферритина выше 3600 нг/л [8].

Поскольку число больных, которым проводится только заместительная терапия эритроцитами, велико, равно как и число больных, которым до момента достижения положительного ответа на терапию необходима коррекция анемии, стало очевидным, что необходимо проведение хелаторной терапии. Было показано, что у больных, которым проводится хелаторная терапия, медиана выживаемости увеличивается до 160 месяцев (по сравнению с 40 месяцами в ее отсутствие) [9]. Хелаторная терапия способствует также повышению показателей периферической крови и снижению зависимости от гемотрансфузий [10]. Поэтому в настоящее время сопроводительная терапия включает в себя не только трансфузии компонентов крови, но и обязательно хелаторную терапию.

Как было сказано выше, основная проблема больных МДС, которая требует повышенного внимания, — это анемия. Одним из методов ее коррекции является терапия препаратами эритропоэтина (ЭПО). Концентрации эндогенного эритропоэтина (эЭПО) в сыворотке у больных рефрактерными анемиями широко варьируют. Выявлена обратная корреляция между уровнем эндогенного ЭПО и тяжестью анемии [11]. Использование ЭПО у больных рефрактерными анемиями с заведомо высоким уровнем эЭПО предполагает, что очень высокие, искусственно созданные концентрации ЭПО смогут улучшить дифференцировку и созревание эритроидных предшественников.

Терапия ЭПО в общей группе больных МДС эффективна лишь в

15—30% случаев, однако ее эффективность возрастает до 40—70%, если ЭПО используется по показаниям [12—14]. Были определены следующие параметры, которые позволяют прогнозировать эффективность ЭПО: уровень эндогенного ЭПО ниже 500 ед/мл для больных рефрактерными анемиями с кольцевыми сидеробластами (РАКС) и ниже 200 ед/мл для всех остальных, трансфузии донорских эритроцитов менее 2 доз в месяц и процент бластных клеток в костном мозге менее 5%.

В литературе приведены факты, свидетельствующие о синергическом действии ЭПО и Г-КСФ. Сочетанная терапия ЭПО и Г-КСФ эффективна в 40% случаев, чаще — у пациентов с РАКС (52%) [15, 16]. У больных, у которых терапия ЭПО оказалась эффективной, вероятность трансформации в острый лейкоз была достоверно ниже, чем у пациентов без ответа на ЭПО, а общая продолжительность жизни — достоверно выше: 53 месяца против 23 ($P = 0,009$) [17].

В многочисленных исследованиях анализировались различные режимы введения препаратов ЭПО (эпоэтин альфа, эпоэтин бета, дарбэпоэтин альфа), а также продолжительность терапии [18—20]. Итогами исследований стало обновление рекомендаций Американской ассоциации гематологов и онкологов от 2007 г. по использованию препаратов ЭПО у онкологических пациентов [21]. В ноябре 2007 г. состоялось совещание экспертного совета ведущих российских специалистов по использованию эритропоэстимулирующих препаратов в онкологии, резолюция которого опубликована в журнале «Клиническая онкогематология» [22]. Эти рекомендации и представлены ниже.

Использование препаратов ЭПО рекомендовано пациентам МДС, у которых:

- уровень гемоглобина < 100 г/л;
- уровень эндогенного ЭПО ниже 200 ед/мл (возможно при уровне ниже 500 ед/мл);
- низкая или промежуточная 1 группа риска по IPSS;
- частота трансфузий не превышает 2 раз в месяц.

Данные рекомендации даны с учетом наибольшей вероятности ответа на терапию ЭПО, однако применение этих препаратов в качестве сопроводительной терапии у больных МДС может быть расширено.

В связи с усиленным апоптозом костномозговых элементов, а также возможным вовлечением в патогенез МДС иммунокомпетентных клеток в терапии этих заболеваний нашел применение циклоспорин — препарат, обладающий иммуносупрессивным эффектом и ингибирующим влиянием на апоптоз [23], а также оказывающий стимулирующее действие на пролиферативную активность клеток костного мозга [24, 25]. Эффективность терапии циклоспорином у больных МДС составляет 53—83% [26, 27].

Исследование эффективности применения циклоспорина у больных МДС позволило выделить группу пациентов, у которых иммуносупрессия наиболее оправдана, независимо от предшествующей терапии. К ним относятся больные рефрактерными анемиями и цитопениями без увеличения процента бластных клеток в костном мозге и без изменений

кариотипа, с гипоплазией кроветворной ткани и поликлональными лимфоидными скоплениями в костном мозге.

Эффективность применения малых доз цитостатических препаратов у больных МДС составляет в среднем 30%. По данным ГНЦ, эффективность терапии малыми дозами цитарабина у больных рефрактерными анемиями с избытком бластных клеток (острый малопроцентный лейкоз) составляет 48%. Применение курсов полихимиотерапии (7 + 3 с идарубицином или митоксантроном, цитарабин + топотекан, FLAG) позволяет повысить частоту полных ремиссий до 50—70%, однако их продолжительность остается короткой. В связи с этим агрессивная химиотерапия рассматривается лишь как подготовительный этап для проведения аллогенной трансплантации костного мозга — у тех больных, кому она может быть выполнена [28—30].

Наиболее эффективным методом лечения МДС, позволяющим 30% больных пережить пятилетний рубеж без рецидива болезни, принято считать трансплантацию аллогенного костного мозга. Однако возраст больных и отсутствие HLA-совместимого донора ограничивают возможности применения данного вида лечения.

Таким образом, МДС — это гетерогенная группа клональных заболеваний системы кроветворения. В 30% случаев происходит трансформация заболевания в острый лейкоз. Неоднородность цитологических, гистологических и цитогенетических проявлений рефрактерных анемий диктует необходимость проведения дифференциальной диагностики со многими гематологическими и негематологическими заболеваниями и, в отличие от острых лейкозов, — необходимость индивидуального подхода к выбору терапии. Определение факторов, предрасполагающих к достижению оптимальных результатов на фоне той или иной терапии, позволит унифицировать подходы к лечению больных МДС.

1. Протокол обследования больных МДС

Список необходимых исследований

1. Общий анализ периферической крови с подсчетом количества тромбоцитов и ретикулоцитов.
2. Пункция костного мозга:
 - морфологическое исследование костного мозга;
 - стандартное цитогенетическое исследование костного мозга;
 - FISH (5q-, -7, +8 и т. д.);
 - цитохимическое исследование эритрокариоцитов костного мозга (выявление «кольцевых» сидеробластов, ШИК-реакция в эритрокариоцитах).
3. Билатеральная трепанобиопсия передних или задних остей подвздошных костей; при интерстициальной или нодулярной лимфоидной инфильтрации выполняется иммуногистохимическое исследование для исключения лимфопролиферативного заболевания, иммуно-

- гистохимическое исследование для определения количества клеток красного ряда (гликофорин-положительные клетки), иммуногистохимическое исследование на наличие вирусов гепатитов, вируса Эпштейна—Барр, цитомегаловируса, вируса простого герпеса.
4. Иммунофенотипирование клеток костного мозга методом проточной цитофлюориметрии.
 5. Феррокинетика: ферритин сыворотки, ферритин гемолизата, железо сыворотки, общая железосвязывающая способность, латентная железосвязывающая способность, насыщение трансферрина железом, трансферриновые рецепторы, гепсидин.
 6. Выявление патологии эритрона (гемоглобинопатии, проба Хэма, сахарозная проба).
 7. Иммунофенотипирование клеток периферической крови методом проточной цитофлюориметрии на наличие GlyA/CD55⁺/CD59⁺, FLAER/CD24/CD14.
 8. Определение уровней витамина B₁₂ и фолиевой кислоты в сыворотке и в эритроцитах.
 9. Определение уровня эндогенного эритропоэтина.
 10. Биохимический анализ крови: общий белок, альбумины, глобулины, мочевины, креатинин, билирубин, β -липопротеиды, холестерин, калий, натрий, кальций, щелочная фосфатаза, АСТ, АЛТ, ЛДГ, глюкоза.
 11. Коагулограмма и агрегация тромбоцитов.
 12. Прямая и непрямая пробы Кумбса.
 13. Антитромбоцитарные и антилейкоцитарные антитела.
 14. Иммунохимическое исследование крови и мочи.
 15. Маркеры вирусных гепатитов В и С (в том числе методом ПЦР), сифилиса, ВИЧ-инфекции.
 16. Определение содержания меди, церулоплазмينا и цинка в сыворотке.
 17. Определение маркеров системных заболеваний соединительной ткани (антинуклеарный фактор, антитела к нативной ДНК, ревматоидный фактор, антистрептолизин О).
 18. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (печень, селезенка, поджелудочная железа, желчный пузырь), лимфатических узлов, почек, щитовидной железы, у мужчин — предстательной железы, у женщин — органов малого таза.
 19. Эхокардиография.
 20. Рентгенография грудной клетки.
 21. Общий анализ мочи с определением гемосидерина.
 22. При моноцитозе $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$ — определение уровня лизоцима в крови и моче.
 23. Эзофагофиброгастроскопия и рентгеноскопическое исследование желудка.
 24. Исследование крови на наличие антител классов IgM и IgG к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна—Барр, исследование крови на присутствие цитомегаловируса в клетках крови и в культуре фибробластов. Возможна идентификация вируса Эпштейна—Барр и цитомегалови-

- руса в клетках костного мозга с помощью ПЦР и иммуногистохимического исследования трепанобиоптата.
25. Компьютерная томография (КТ) брюшной полости и грудной клетки.
 26. Колоноскопия.
 27. Определение мутаций в генах гемохроматоза.
 28. Определение маркеров тромбофилии.
 29. Определение мутаций в гене тирозинкиназы *Jak2* и генов *PDJFRa/b*.

2. Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводится с мегалобластными анемиями, апластической анемией, пароксизмальной ночной гемоглобинурией, аутоиммунной гемолитической анемией с синдромом Фишера—Эванса, острым эритромиелозом, хроническим активным гепатитом, системной красной волчанкой, эритропоэтической формой сидеробластной анемии, лимфопролиферативными заболеваниями, аутоиммунными тиреоидитами, милиарным туберкулезом, малярией, лейшманиозом, дефицитом меди и избытком цинка, свинцовой интоксикацией. У пожилых больных необходимо исключить вторичный характер изменений, в первую очередь — на фоне опухолевого процесса, в частности рака предстательной железы, рака щитовидной железы и др. (объем обследования в таких случаях определяется состоянием пациента).

Мегалобластные анемии

Эти заболевания характеризуются изменениями морфологии клеток костного мозга и других быстро делящихся клеток вследствие нарушения синтеза ДНК. Более 90% мегалобластных анемий составляют B_{12} - и фолиевые дефицитные.

Дефицит фолиевой кислоты развивается в течение нескольких месяцев и наиболее часто встречается у лиц, злоупотребляющих алкоголем, больных гемолитическими анемиями, беременных, у людей, принимающих противосудорожные препараты или триметоприм/сульфаметоксазол, а также у женщин на фоне приема пероральных контрацептивов.

Дефицит витамина B_{12} развивается в течение нескольких лет. К нему приводят резекция желудка, кишечный дисбактериоз, воспаление или резекция толстой кишки, кишечные гельминты, гастрит типа А с антителами против фактора Касла.

Клинические проявления B_{12} -дефицитной анемии: анемический синдром, желтуха, неврологическая симптоматика, глоссит.

Лабораторные данные:

- гиперхромная анемия, которая часто сопровождается тромбо- и/или лейкопенией, анизопокилоцитоз;
- в миелограмме — дисплазия кроветворения; для красного ряда характерен мегалобластоз, могут встречаться «кольцевые» формы сидероб-

ластов, для гранулоцитопоеза — гигантские метамиелоциты и палочкоядерные нейтрофилы;

- в биохимическом анализе крови — повышение уровней ЛДГ и билирубина сыворотки за счет непрямой фракции;
- спленомегалия;
- после начала терапии витамином В₁₂ или фолиевой кислотой в анализе крови выявляются ретикулоцитарный криз (на 5—7-е сутки) и повышение показателей красной крови, что нехарактерно для больных рефрактерными анемиями;
- антитела к фактору Касла;
- изменения кариотипа клеток костного мозга при мегалобластных анемиях не встречаются.

Апластическая анемия

Проводится дифференциальный диагноз между апластической анемией и рефрактерными анемиями, протекающими с аплазией кроветворной ткани.

Для обоих патологических состояний характерны панцитопения и связанные с ней инфекционные и геморрагические осложнения, однако при апластической анемии, по данным гистологического исследования, наблюдается более выраженная аплазия кроветворения. При апластической анемии могут встречаться признаки неэффективного эритропоеза, однако в других ростках элементы дисплазии отсутствуют.

Для апластической анемии нехарактерны:

- изменение кариотипа;
- ретикулиновый фиброз (по данным трепанобиопсии);
- гепатоспленомегалия (по данным УЗИ).

Диагностическим критерием может служить активность щелочной фосфатазы в нейтрофилах периферической крови, так как у больных рефрактерными анемиями она ниже нормы, а у больных апластической анемией выше нормы.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы—Микели)

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия — приобретенная форма гемолитической анемии, обусловленная появлением клона чувствительных эритроцитов и протекающая с признаками внутрисосудистого гемолиза, при котором наблюдаются гемоглобинурия, гемосидеринурия, повышение уровня свободного гемоглобина плазмы.

При пароксизмальной ночной гемоглобинурии выявляются:

- нормохромная анемия в период кризов (в период ремиссии уровень гемоглобина может быть нормальным);
- при больших потерях железа в виде гемосидерина и выраженной гемоглобинурии анемия носит гипохромный характер;
- ретикулоцитоз;

- в миелограмме — признаки раздражения красного ростка;
 - при гистологическом исследовании — переходящая гипоплазия костного мозга или гиперклеточный костный мозг с гиперплазией красного ростка;
 - уровень сывороточного железа нормальный или, при постоянном внутрисосудистом гемолизе, сниженный.
- Отличительные признаки:
- гипербилирубинемия за счет непрямой фракции;
 - положительные проба Хэма и сахарозная проба, повышение уровня свободного гемоглобина плазмы;
 - выявление клона эритроцитов $CD55^-/CD59^-$, нейтрофилов $FLAER^+/CD24^+$ и моноцитов $CD14^+$;
 - гемосидеринурия, гемоглобинурия в анализе мочи;
 - повышение уровня комплемента;
 - тромботические осложнения, связанные с внутрисосудистым гемолизом и стимуляцией факторов свертывания.

Аутоиммунная гемолитическая анемия с синдромом Фишера—Эванса

Может быть проявлением другого заболевания (лимфопролиферативные заболевания, гемобласты, системная красная волчанка, хронический активный гепатит, неспецифический язвенный колит, ревматоидный полиартрит) или развиться после перенесенной острой инфекции (грипп, ангина).

При данном заболевании отмечаются анемия, сопровождающаяся тромбоцитопенией и/или лейкопенией, и гиперплазия эритроидного ростка в миелограмме.

Признаки, свидетельствующие о повышенном гемолизе:

- гипербилирубинемия;
- гиперуробилиногенурия;
- ретикулоцитоз;
- антитела к эритроцитам (положительная прямая проба Кумбса) и тромбоцитам указывают на аутоиммунный характер изменений.

Спленомегалия не является дифференциальным критерием.

Ответ на глюкокортикоиды свидетельствует об иммунном генезе заболевания.

Острый эритромиелоз (острый эритробластный лейкоз)

Острый эритромиелоз составляет 4—5% от числа первичных острых нелимфобластных лейкозов и 10—20% от вторичных острых нелимфобластных лейкозов. Наиболее трудно дифференцировать данный вариант острого лейкоза от РАИБ.

Диагноз устанавливается на основании следующих критериев:

- если процент ядросодержащих клеток красного ряда не превышает 50, то процент бластных клеток рассчитывается от общего числа всех ядросодержащих элементов костного мозга;

- если процент ядросодержащих клеток красного ряда равен 50 и более и процент миелобластов равен 20 и более;
- если процент миелобластов менее 20, то их процентное содержание рассчитывается от числа всех ядросодержащих незритроидных клеток и при их доле более 20% устанавливается острый эритромиелоз (тот же диагноз устанавливается, если в периферической крови более 20% бластов, а в костном мозге менее 20%).

Хронический активный гепатит

- Клиническая картина представляет собой сочетание астеновегетативного, диспептического, лихорадочного, желтушного, абдоминального болевого, суставного и геморрагического синдромов, кожного зуда и эндокринных нарушений.
- В гемограмме — анемия, тромбоцитопения, возможна гранулоцитопения.
- В миелограмме могут выявляться признаки дизэритропоэза без вовлечения других ростков, цитогенетических аномалий нет.
- При биохимических исследованиях — изменения метаболизма билирубина и синтетической функции печени, признаки мезенхимального воспаления, некроза гепатоцитов, холестаза.
- Наличие серологических или молекулярных маркеров вирусной инфекции.
- Гепатоспленомегалия, определяемая пальпаторно и/или при УЗИ, КТ брюшной полости.
- Может определяться лимфаденопатия.
- Для уточнения характера поражения возможно выполнение биопсии печени.

Лимфопролиферативные заболевания

Отличительными признаками лимфопролиферативных заболеваний (волосатоклеточный лейкоз, хронический лимфолейкоз из Т-лимфоцитов с крупными гранулами и т. д.) являются:

- лимфаденопатия;
- моноклональная пролиферация, выявленная при гистологическом и иммунологическом исследованиях биоптата лимфатического узла;
- моноклональная пролиферация, выявленная при иммуногистохимическом исследовании костного мозга и/или при иммунофенотипировании лимфоцитов костного мозга или периферических лимфоцитов;
- гепатоспленомегалия.

3. Классификация МДС

В связи с неоднородностью группы МДС диагноз устанавливается на основании данных гемограммы, миелограммы, гистологического и цитогенетического исследований костного мозга.

Критерии диагноза МДС по классификации ВОЗ 2000 г. представлены в табл. 2.

Таблица 2. Критерии диагноза МДС по классификации ВОЗ 2000 г.

Нозологическая форма	Изменения в гемограмме	Изменения в костном мозге
Рефрактерная анемия (РА)	Анемия. Бласты — нет или единичные. Моноциты $< 1 \times 10^9/\text{л}$	Дизэритропоэз. Дисплазия менее чем в 10% клеток гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков. $< 5\%$ бластных клеток. $< 15\%$ кольцевых сидеробластов
Рефрактерная анемия с «кольцевыми» сидеробластами (РАКС)	Анемия. Бласты — нет	Дизэритропоэз. Дисплазия менее чем в 10% клеток гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков. $< 5\%$ бластных клеток. $> 15\%$ кольцевых сидеробластов
Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией (РЦМД)	Цитопения. Бласты — нет или единичные. Палочки Ауэра — нет. Моноциты $< 1 \times 10^9/\text{л}$	Дисплазия более чем в 10% клеток в двух и более ростках кроветворения. $< 5\%$ бластных клеток. Палочки Ауэра — нет. 15% кольцевых сидеробластов
Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией и «кольцевыми» сидеробластами (РЦМД-КС)	Цитопения. Бласты — нет или единичные. Палочки Ауэра — нет. Моноциты $< 1 \times 10^9/\text{л}$	Дисплазия более чем в 10% клеток в двух и более ростках кроветворения. 5% бластных клеток. Палочки Ауэра — нет. $> 15\%$ кольцевых сидеробластов
Рефрактерная анемия с избытком бластов 1 (РАИБ-1)	Цитопения. Бласты — нет или единичные. Палочки Ауэра — нет. Моноциты $< 1 \times 10^9/\text{л}$	Множественная дисплазия во всех ростках кроветворения. Бластные клетки 5—9%. Палочки Ауэра — нет
Рефрактерная анемия с избытком бластов 2 (РАИБ-2)	Цитопения. Бласты 5—19%. Палочки Ауэра $\pm$. Моноциты $< 1 \times 10^9/\text{л}$	Множественная дисплазия во всех ростках кроветворения. Бластные клетки 10—19%. Палочки Ауэра $\pm$
Миелодиспластический синдром неклассифицируемый (МДС-Н)	Лейкопения или тромбоцитопения. Бласты — нет или единичные. Палочки Ауэра — нет	Дисплазия в одном ростке кроветворения (гранулоцитарном или мегакариоцитарном). Бластные клетки $< 5\%$. Палочки Ауэра — нет
5q- синдром	Анемия. Бласты $< 5\%$. Тромбоциты — норма или повышены	Дизэритропоэз. Бластные клетки $< 5\%$. Нормальное или увеличенное количество одноядерных мегакариоцитов. Палочки Ауэра — нет. Изолированная делеция 5q
Все вышеперечисленные изменения должны сохраняться в течение не менее 100 дней.		

В отечественной литературе варианты МДС с избытком бластов (РА-ИБ-1 и РАИБ-2) принято описывать как острый малопроцентный лейкоз.

В случае быстрого увеличения количества бластов диагностируется острый лейкоз и терапия проводится по программам лечения острых лейкозов.

Тот факт, что у больных острыми нелимфобластными лейкозами и рефрактерными анемиями с избытком бластов в трансформации (РА-ИБт по классификации FAB) одинаковы течение болезни, ответ на химиотерапию, частота ремиссий и продолжительность жизни, послужил основанием для пересмотра критериев диагноза острого лейкоза. Диагностически значимым принято считать количество бластных клеток в костном мозге, превышающее 20%, и РАИБт в классификации ВОЗ отнесен к острым лейкозам.

Хотелось бы остановиться на проблеме хронического миеломоноцитарного лейкоза (ХММЛ), который в классификации FAB рассматривался как нозологическая форма МДС. В отечественной литературе ХММЛ никогда не классифицировался как вариант МДС. В классификации ВОЗ ХММЛ выделен в отдельную нозологическую форму.

Выделяют два варианта ХММЛ:

1. При числе лейкоцитов менее $12 \times 10^9/\text{л}$ и абсолютном моноцитозе в периферической крови $> 1 \times 10^9/\text{л}$ и наличии признаков миелодисплазии диагностируют ХММЛ с признаками миелодисплазии (ХММЛ-МДС).
2. При числе лейкоцитов более $12 \times 10^9/\text{л}$ и абсолютном моноцитозе в периферической крови $> 1 \times 10^9/\text{л}$ диагностируют ХММЛ, протекающий как миелопролиферативное заболевание (ХММЛ-МПЗ).

ХММЛ разделяют также в зависимости от процента бластных клеток:

- ХММЛ-I: в периферической крови моноцитоз $> 1 \times 10^9/\text{л}$ и бласты $< 5\%$, в костном мозге бласты $< 10\%$;
- ХММЛ-II: в периферической крови моноцитоз $> 1 \times 10^9/\text{л}$ и бласты 5—19%, в костном мозге бласты 10—19%.

У больных МДС может выявляться относительный моноцитоз более 10% при абсолютном моноцитозе менее $1 \times 10^9/\text{л}$, что позволяет устанавливать диагноз МДС с моноцитозом.

В 2008 г. ВОЗ была предложена новая классификация МДС (табл. 3).

Рефрактерные анемии гетерогенны не только по количеству бластных клеток, но и по особенностям гистологической картины костного мозга, на основании которых можно выделить рефрактерные анемии с гипоплазией кроветворения (в случае преобладания жировой ткани над децельной), а также с миелофиброзом.

4. Алгоритм терапии больных МДС

При установлении диагноза МДС для выбора терапевтической тактики необходимы повторное обследование и динамическое наблюдение.

У больных с содержанием бластных клеток в костном мозге более 15% при стабильных показателях гемограммы повторная стерильная пункция

Таблица 3. Критерии диагноза МДС по классификации ВОЗ 2008 г.

Нозологическая форма	Изменения в гемограмме	Изменения в костном мозге
Рефрактерная цитопения с линейной дисплазией	Однолинейная цитопения:	Дисплазия более чем в 10% клеток одного ростка кроветворения. < 5% бластных клеток. < 15% кольцевых сидеробластов
Рефрактерная анемия (РА)	Анемия	
Рефрактерная нейтропения (РН)	Нейтропения	
Рефрактерная тромбоцитопения (РТ)	Тромбоцитопения	
	Бласты — нет или < 1%. Моноциты < 1×10^9 /л	
Рефрактерная анемия с «кольцевыми» сидеробластами (РАКС)	Анемия. Бласты — нет	Дизэритропоэз. Дисплазия менее чем в 10% клеток гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков. < 5% бластных клеток. > 15% кольцевых сидеробластов
Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией (РЦМД)	Цитопения. Бласты — нет или < 1%. Палочки Ауэра — нет. Моноциты < 1×10^9 /л	Дисплазия в 10% клеток и более в двух и более ростках кроветворения. < 5% бластных клеток. Палочки Ауэра — нет. Любой процент «кольцевых» сидеробластов
Рефрактерная анемия с избытком бластов 1 (РАИБ-1) ^a	Цитопения. Бласты < 5%. Палочки Ауэра — нет. Моноциты < 1×10^9 /л	Множественная дисплазия во всех ростках кроветворения. Бластные клетки 5—9%. Палочки Ауэра — нет
Рефрактерная анемия с избытком бластов 2 (РАИБ-2) ^b	Цитопения. Бласты 5—19%. Палочки Ауэра ±. Моноциты < 1×10^9 /л	Множественная дисплазия во всех ростках кроветворения. Бластные клетки 10—19%. Палочки Ауэра ±
Миелодиспластический синдром неклассифицируемый (МДС-Н) ^b	Цитопения. Бласты ≤ 1%. Палочки Ауэра — нет	Дисплазия менее чем в 10% клеток одного или более ростков кроветворения. Бластные клетки < 5%. Палочки Ауэра — нет
5q– синдром	Анемия. Бласты — нет или < 1%. Тромбоциты — норма или повышены	Дизэритропоэз. Бластные клетки < 5%. Нормальное или увеличенное количество одноядерных мегакариоцитов. Палочки Ауэра — нет. Изолированная делеция 5q

^a Если в пунктате костного мозга бластов < 5%, в периферической крови бластов 2—4%, то этот вариант заболевания относится к РАИБ-1.

^b Если в пунктате костного мозга бластов < 10%, в периферической крови бластов < 5%, но в бластных клетках есть палочки Ауэра, то этот вариант заболевания относится к РАИБ-2.

^b Если в пунктате костного мозга бластов < 5%, в периферической крови бластов 1%, то этот вариант заболевания относится к МДС-Н.

ция выполняется через 1—2 недели; при повышении процента бластных клеток свыше 20 диагностируют острый лейкоз и терапию проводят по соответствующим программам.

Если в костном мозге при повторном обследовании сохраняется бластоз менее 20%, соматическое состояние больного стабильно, неблагоприятные изменения кариотипа отсутствуют и цитопенический синдром не требует проведения заместительной гемокомпонентной терапии, возможна еще одна пункция через 2 недели для оценки темпов развития болезни и решения вопроса о начале терапии; если же есть неблагоприятные изменения кариотипа и/или зависимость от гемотрансфузий, то с учетом максимального процента бластных клеток выбирается терапевтическая тактика.

У больных с количеством бластных клеток в костном мозге от 10 до 15% повторную пункцию костного мозга выполняют через 2 недели. Если процент бластных клеток остается неизменным, нет снижения показателей периферической крови и зависимости от трансфузий компонентов крови, то для больных старше 60 лет показано дальнейшее наблюдение, для больных моложе 60 лет — дополнительное обсуждение возможности начала специфической терапии. При прогрессировании цитопенического синдрома необходимо решить вопрос о начале лечения с учетом кариотипа.

У больных с количеством бластных клеток в костном мозге от 5 до 9% повторную пункцию костного мозга выполняют через 3—4 недели. Если при повторном исследовании миелограммы процент бластных клеток не превышает 10, нет ухудшения показателей периферической крови и зависимости от гемотрансфузий, то рекомендуется продолжить динамическое наблюдение. Если отмечаются повышение процента бластных клеток в костном мозге, усугубление цитопенического синдрома и зависимости от гемотрансфузий, то рекомендуется начать специфическую терапию с учетом особенностей варианта МДС.

Если процент бластных клеток в костном мозге менее 5, то повторное исследование выполняется через 3—6 месяцев или при прогрессировании цитопенического синдрома.

Для исследования особенностей костномозгового кроветворения у больных с предполагаемым диагнозом МДС необходимо выполнить билатеральную трепанобиопсию и стерильную пункцию. При последующих исследованиях костного мозга для пункции желательно выбирать место, где при предыдущем исследовании был получен наибольший процент бластных клеток. Если при двух- или трехкратном исследовании процент бластных клеток варьирует, то диагноз устанавливается на основании самого большого значения.

Больной с предполагаемым диагнозом МДС должен быть обследован как минимум дважды, а для принятия оптимального решения по терапии — трижды.

В процессе динамического наблюдения необходимо оценить принципиальную возможность проведения ТКМ, поскольку она может быть выбрана в качестве терапии 1-й линии.

У пациентов моложе 60—63 лет в первую очередь необходимо провести HLA-типирование для решения вопроса о возможности проведения аллогенной ТСКК как от родственного, так и от неродственного донора.

Если пациенту невозможно выполнить аллогенную ТСКК, то терапевтическая тактика зависит от клеточности костного мозга и количества бластных клеток в миелограмме.

В зарубежных клиниках выбор терапии при МДС зависит от варианта заболевания в соответствии со шкалой IPSS. На наш взгляд, выбор терапии должен определяться не только выраженностью цитопенического синдрома, процентом бластных клеток в костном мозге и цитогенетическими изменениями, но и гистоморфологическими особенностями кровяной ткани (табл. 4).

Таблица 4. Тактика терапии больных МДС (ГНЦ)

Клеточность костного мозга			
Гипо-, гипо/гиперклеточный костный мозг		Нормо/гиперклеточный костный мозг	
Бластные клетки, %		Бластные клетки, %	
< 5%	От ≥ 5% до < 20%	< 5%	От ≥ 5% до < 20%
Циклоспорин	Циклоспорин (бласты < 10%)	Эритропоэтин (эЭПО < 500 ед/мл)	Децитабин. Азациитидин
АТГ	АТГ (бласты < 10%)	Спленэктомия	FLAG, 7+3 ^a (< 30 лет)
Спленэктомия	Децитабин. Азациитидин	Интерферон α	МДЦ — 28 дней (> 50 лет)
Эритропоэтин (эЭПО < 500 ед/мл)	МДЦ — 14 дней. Меркаптопурин. Мелфалан	Децитабин. Азациитидин	Меркаптопурин
Хелаторная терапия			

АТГ — антилимфоцитарный глобулин; МДЦ — малые дозы цитарабина.

^a Курсы полихимиотерапии FLAG, 7 + 3 с идарубицином.

При фиброзе допустимо назначение преднизолона, даназола.

Критерии ответа на терапию

При проведении какой-либо терапии у больных МДС ответ оценивается по следующим параметрам.

- **Полная ремиссия** — полная нормализация состава костного мозга и периферической крови.
- **Частичная ремиссия** — восстановление показателей периферической крови более чем на 50% от исходных значений, отсутствие зависимости от трансфузий компонентов крови и уменьшение количества бластных клеток в миелограмме более чем на 50% от исходного уровня.

- **Улучшение** — восстановление показателей периферической крови менее чем на 50% от исходных значений и/или уменьшение зависимости от трансфузий компонентов крови не менее чем на 50%.
- **Стабилизация** — показатели периферической крови прежние, нет увеличения зависимости от трансфузий компонентов крови.
- **Прогрессия** — снижение показателей периферической крови и увеличение зависимости от гемотрансфузий; увеличение процента бластных клеток по сравнению с исходными значениями, подтвержденное дважды.
- **Трансформация в острый лейкоз** — увеличение количества бластных клеток более 20% в периферической крови и/или костном мозге.

Хелаторная терапия

В настоящее время в России зарегистрированы два препарата для проведения хелаторной терапии:

- Деферазирокс (Эксиджад, производитель компания «Новартис») — для приема внутрь.
- Дефероксамин (Десферал, производитель компания «Новартис») — для парентерального введения.

Мониторинг феррокинетики (ферритин сыворотки, железо сыворотки, общая железосвязывающая способность, латентная железосвязывающая способность, насыщение трансферрина железом) у больных МДС, которым проводится трансфузионная терапия донорскими эритроцитами, необходимо осуществлять 1 раз в 3 месяца, у остальных пациентов — не реже 1 раза в 6 месяцев.

Хелаторную терапию необходимо проводить пациентам с:

- РА, РАКС, РЦМД, 5q– синдромом;
- РАИБ;
- всем пациентам, которым планируется трансплантация костного мозга (!);

если выявляются следующие изменения:

- стойкое повышение уровня ферритина свыше 1000—1500 мкг/л, которое при трехкратном динамическом определении нарастает и не связано с воспалительным процессом;
- повышение насыщения трансферрина железом;
- количество трансфузий эритроцитарной массы более 20 доз (при стойком повышении уровня ферритина — независимо от количества трансфузий);
- морфологические признаки вторичного гемохроматоза: увеличение количества сидерофагов в костном мозге, отложение гемосидерина в печени и селезенке;
- увеличение накопления железа в печени, которое выявляется при магнитно-резонансной томографии (МРТ).

При выборе препарата для хелаторной терапии необходимо учитывать удобство его использования для пациента, эффективность терапии и сочетаемость с другими препаратами, которые принимает больной.

Дефероксамин

Препарат выпускается компанией «Новартис» под названием Десферал и предназначен для парентерального введения.

Начальная доза препарата — 500 мг в/в в виде длительной инфузии (6—12 часов) с последующим наращиванием до 20—50 мг/кг 5 раз в неделю.

Можно использовать не только внутривенный, но и подкожный способ введения препарата с помощью специального перфузора.

После окончания терапии дефероксамином, если остаются признаки перегрузки железом, возможен переход на деферазирокс.

Деферазирокс

Препарат выпускается компанией «Новартис» под названием Эксиджад и предназначен для приема внутрь.

Рекомендуемая начальная доза препарата — 20 мг/кг/сут. Если пациент получает более 4 трансфузий донорских эритроцитов в месяц или у него имеются выраженные клинические проявления вторичного гемохроматоза (поражение эндокринной системы, сердечная недостаточность), доза препарата составляет 30 мг/кг/сут.

Дозу препарата округляют до наиболее близкого целого размера таблетки (выпускаются таблетки по 125, 250 и 500 мг). Таблетки растворяют в воде либо в апельсиновом или яблочном соке и принимают утром, за 30 минут до еды, предпочтительно в одно и то же время.

Контроль за эффективностью хелаторной терапии необходимо проводить ежемесячно, ориентируясь на уровень ферритина. Доза препарата должна пересматриваться каждые 3—6 месяцев; максимальная доза в настоящее время принята 30 мг/кг/сут.

При терапии деферазироксом необходимо не реже 1 раза в месяц контролировать:

- биохимические показатели крови: креатинин, АСТ, АЛТ, билирубин;
- общий анализ мочи: появление протеинурии.

До начала терапии и по истечении 1 года необходима консультация окулиста и оториноларинголога для оценки состояния органов чувств.

Наиболее значимыми побочными эффектами, которые могут повлиять на дальнейшую терапию, являются:

- нефротоксичность;
- осложнения со стороны ЖКТ;
- аллергические проявления (кожная сыпь, в том числе крапивница);
- повышение активности аминотрансфераз.

Нефротоксичность встречается в 36% случаев, носит дозозависимый характер и проявляется обычно в первые месяцы терапии. При повышении уровня креатинина более чем на 33% от исходного (но в пределах возрастной нормы), которое сохраняется при двух исследованиях с интервалом 7 дней, дозу препарата снижают на 10 мг/кг в сутки. При повышении уровня креатинина выше нормы препарат отменяют. В дальнейшем терапия может быть возобновлена в зависимости от клинической картины.

Осложнения со стороны ЖКТ наблюдаются в 26% случаев; наиболее часто встречаются тошнота, рвота, боль в животе, диарея.

При диарее с частотой менее 4 эпизодов в день необходимо адекватное возмещение потерь жидкости и электролитов, прием препарата переносится на вечернее время (перед сном) и в качестве растворителя используется только вода. В состав препарата входит лактоза, что может усугублять осложнения со стороны ЖКТ. Больным необходимо соблюдать диету. В отсутствие других причин для диареи возможно использование закрепляющих препаратов. Если в течение недели осложнение не купируется или прогрессирует, дозу препарата снижают на 10 мг/кг/сут.

При диарее с частотой 4–6 эпизодов в сутки дозу препарата снижают на 10 мг/кг/сут и проводят все вышеперечисленные мероприятия. Если в течение недели ситуация не меняется или ухудшается, препарат отменяют.

При диарее с частотой более 6 раз в сутки препарат отменяют. Проводят регидратацию парентеральными растворами.

Если препарат был отменен, а другие причины диареи не выявлены, после стабилизации состояния терапия может быть возобновлена в начальной дозе 10 мг/кг/сут. При хорошей переносимости суточную дозу препарата каждые 7 дней увеличивают на 5 мг/кг вплоть до терапевтической. Крайне редко диарея развивается повторно и становится причиной прекращения терапии деферазироксом.

Кожные реакции встречаются в 7% случаев. Этиология кожных проявлений неизвестна. При нетяжелых проявлениях дозу препарата не меняют, так как уртикарно-папулезные элементы регрессируют самостоятельно. При увеличении площади и интенсивности поражения кожи препарат можно отменить или снизить его дозу. При повторном назначении начальная доза составляет 10 мг/кг/сут с последующей эскалацией. Возможно одновременное назначение глюкокортикоидов в виде местной терапии (мази) на короткий период.

Терапия деферазироксом в подобранной дозе должна продолжаться относительно долго — до тех пор, пока будет проводиться заместительная трансфузионная терапия и пока перегрузка железом будет иметь клиническую значимость. При этом целевой уровень ферритина должен быть менее 1000 мкг/л.

Если после отмены препарата на фоне трансфузионной терапии вновь развивается перегрузка железом, возможно повторное назначение хелаторной терапии.

Препараты эритропоэтина

Для больных РА, РАКС, РЦМД в качестве терапии выбора можно рассматривать препараты эритропоэтина.

Параметры, при которых назначение этих препаратов наиболее оправдано:

- уровень гемоглобина < 100 г/л;
- уровень эндогенного ЭПО ниже 500 ед/мл;

- низкая или промежуточная 1 группа риска по IPSS;
- частота трансфузий не более 2 раз в месяц.

При назначении ЭПО необходимо учитывать риск развития тромбоэмболических осложнений, особенно при наличии в анамнезе тромбозов, длительного периода иммобилизации, у больных с ограниченной активностью и у пациентов с предполагаемым оперативным вмешательством. Необходимо обследовать больного на наличие мутаций генов тромбофилии и решить вопрос о проведении профилактической терапии (фолиевая кислота, Нейромультивит и т. д.).

Эпоэтины альфа и бета назначают в расчетной дозе 150 ед/кг 3 раза в неделю либо в фиксированной дозе 40 000 ед (эпоэтин альфа) или 30 000 ед (эпоэтин бета) 1 раз в неделю подкожно.

Дарбэпоэтин альфа назначается в расчетной дозе 2,25 мкг/кг 1 раз в неделю или 6,75 мкг/кг 1 раз в 3 недели либо в фиксированной дозе 500 мкг 1 раз в 3 недели подкожно.

Если прирост уровня гемоглобина превышает 10 г/л за 2 недели или 20 г/л за 4 недели, дозу препарата снижают на 25% для эпоэтинов альфа и бета и на 40% для дарбэпоэтина.

Отсутствие эффекта в течение 4—8 недель (эффектом считается повышение уровня гемоглобина ≥ 10 г/л и/или снижение зависимости от гемотрансфузий) требует повторного обследования. Если нет других причин для развития анемии (дефицит фолиевой кислоты или витамина В₁₂, гемолиз, дефицит железа — насыщение трансферрина железом менее 20%, кровопотеря), дозы препаратов увеличивают:

- в случае использования расчетной дозы эпоэтина альфа или бета 150 мг/кг в течение 8 недель дозу увеличивают до 300 мг/кг 3 раза в неделю;
- в случае использования фиксированной дозы эпоэтина альфа или бета 40 000 ед в неделю в течение 4 недель дозу увеличивают до 60 000 ед в неделю;
- в случае использования расчетной дозы дарбэпоэтина альфа 2,25 мкг/кг в неделю в течение 6 недель дозу увеличивают до 4,5 мкг/кг в неделю;
- в случае использования фиксированной дозы дарбэпоэтина альфа 500 мкг 1 раз в 3 недели дозу не увеличивают.

Продолжение терапии более 6—8 недель в отсутствие эффекта несмотря на повышение дозы считается нецелесообразным.

При уровне гемоглобина ≈ 110 г/л доза эпоэтина альфа или бета снижается на 25%, доза дарбэпоэтина — на 40%.

При достижении целевого уровня гемоглобина 120—130 г/л ЭПО отменяют.

При уровне гемоглобина выше 130 г/л ЭПО не вводят!

При снижении уровня гемоглобина ниже 110 г/л введение ЭПО возобновляют, при этом дозы эпоэтинов альфа и бета должны быть на 25% ниже предыдущих, доза дарбэпоэтина альфа — на 40% ниже.

Если во время терапии ЭПО повторно развивается анемия, необходимо исключить дефицит железа, кровопотерю, гемолиз, дефицит витами-

нов группы В. При развившемся дефиците железа возможно сочетанное применение ЭПО и препаратов железа.

У больных с РА и числом тромбоцитов более $300 \times 10^9/\text{л}$ можно использовать аспирин в профилактических дозах.

Применение ЭПО возможно также у больных с РАИБ при уровне эритропоэтина ниже 200 ед/мл для уменьшения зависимости от гемотрансфузий на фоне проводимой цитостатической или эпигенетической терапии.

Препараты эритропоэтина вводят подкожно. Максимальный объем одной п/к инъекции не должен превышать 1 мл, при больших объемах используют несколько точек введения. Место введения ЭПО — плечо, бедро, передняя брюшная стенка; желательно менять места инъекций.

Во время терапии ЭПО возможны побочные эффекты:

- в начале лечения может возникнуть гриппоподобный синдром: головкружение, сонливость, повышение температуры, головная боль, суставные и мышечные боли, слабость;
- дозозависимое повышение АД или ухудшение течения уже существующей артериальной гипертензии;
- гиперчувствительность и аллергические реакции: кожная сыпь, экзема, крапивница, зуд; в крайне редких случаях возможно развитие ангионевротического отека и анафилактической реакции;
- местные реакции: гиперемия, жжение, слабая или умеренная болезненность в месте введения препарата;
- редко — появление гипертонических кризов (злокачественной гипертензии), симптомов энцефалопатии (головная боль, спутанность сознания) и генерализованных тонико-клонических судорог даже у больных, имевших нормальное АД до лечения препаратами ЭПО; тромбоцитоза; серьезных осложнений, связанных с нарушением дыхания или со снижением АД; иммунных реакций на введение препарата; сердечно-сосудистых осложнений, таких как ишемия миокарда, инфаркт миокарда, инсульт, преходящее ишемическое нарушение, тромбоз глубоких вен, артериальный тромбоз, легочная эмболия, аневризмы, тромбоз сетчатки.

При развитии тяжелых осложнений терапия ЭПО прекращается.

Терапия циклоспорином

Больным, у которых диагностирована РА, РАКС, РЦМД с гипо- или гипо/гиперклеточным костным мозгом или РАИБ-1 с гипоклеточным костным мозгом, начинают терапию циклоспорином (Сандимун, Сандимун Неорал производства компании «Новартис»). Иммуносупрессивная терапия является оптимальной у больных с гипоплазией кроветворения и трисомией по 8-й хромосоме.

Начальная доза циклоспорина — 5 мг/кг/сут. Суточная доза препарата делится на два приема — утром и вечером с интервалом 12 часов. Капсулы проглатывают целиком. Раствор для перорального применения

разводят в стеклянном стакане непосредственно перед употреблением одним из следующих напитков: холодное какао, молоко или фруктовый сок (апельсиновый, яблочный, мандариновый), по выбору пациента.

Во время терапии циклоспорином возможны побочные эффекты:

- со стороны ЖКТ — потеря аппетита, тошнота, рвота, диарея, панкреатит, нарушения функции печени, проявляющиеся повышением уровня билирубина в крови и активности печеночных ферментов;
- со стороны сердечно-сосудистой системы — артериальная гипертензия;
- со стороны нервной системы — парестезии, судороги, головная боль, тремор, редко галлюцинации;
- со стороны мочеполовой системы — нарушения функции почек, проявляющиеся повышением уровней креатинина и мочевины в сыворотке;
- со стороны эндокринной системы — дисменорея, аменорея, гипертрихоз, гинекомастия;
- ощущение жжения в кистях и стопах, обычно во время первой недели лечения, появление отеков и увеличение массы тела;
- в биохимическом анализе крови помимо вышеперечисленных изменений могут быть гипомagneмиемия, гиперкалиемия, повышение концентраций мочевой кислоты и липидов;
- аллергические реакции — сыпь.

Данные изменения носят дозозависимый характер и уменьшаются при снижении дозы препарата.

Терапию циклоспорином проводят при обязательном контроле сывороточной концентрации препарата. В соответствии с измеренными значениями проводят коррекцию суточной дозы; если концентрация выше 100—400 мкг/мл, суточную дозу уменьшают на 50—200 мг. В день измерения сывороточной концентрации циклоспорина препарат принимают после забора крови на анализ.

При появлении признаков токсичности (изменения биохимических показателей и/или появление тремора, гиперрефлексии, гиперплазии десен, желтухи, гепатомегалии) суточную дозу уменьшают вдвое или снижают на 50—150 мг, в зависимости от степени выраженности побочных эффектов, а также от концентрации циклоспорина в сыворотке.

При сочетанном применении циклоспорина и прогестагенов возможно развитие гепатотоксичности.

Прием циклоспорина необходимо сочетать с приемом препаратов, содержащих магний (Магнерот, Магне В6) для профилактики развития гипомagneмиемии.

При гипертоническом кризе показано в/в введение $MgSO_4$ 25%, 10,0 мл в 100,0 мл физиологического раствора, и/или прием нифедипина, 10—20 мг внутрь, в зависимости от тяжести состояния.

При стойком повышении артериального давления показан подбор антигипертензивных препаратов (ингибиторы АПФ) под контролем уровня калия в крови.

Прием циклоспорина временно прекращают при развитии:

- инфекционных осложнений в виде фебрильной лихорадки, без видимых очагов инфекции или при наличии очагов инфекции; вирусного поражения (простой герпес, опоясывающий лишай); острой респираторной инфекции (терапия циклоспорином возобновляется не ранее чем через 5—7 дней после нормализации температуры тела и купирования инфекционного процесса; если перерыв был менее 7 дней, продолжают терапию в той же дозе, если более 7 дней — в первоначальном режиме с последующим подбором дозы);
- тяжелых геморрагических осложнений — кровоизлияния в головной мозг, желудочно-кишечного кровотечения;
- острого гепатита В или С (после окончания острого периода возможна сочетанная терапия циклоспорином и ламивудином).

При развитии эпилептических приступов циклоспорин отменяют.

Контрольные исследования во время терапии:

- общий анализ крови — не реже 2 раз в неделю в течение первого месяца, со второго месяца — 1 раз в неделю, при необходимости чаще;
- биохимический анализ крови (общий билирубин и фракции, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевины, креатинин, мочевая кислота, холестерин, калий, натрий, магний) — 2 раза в неделю в течение первого месяца терапии, впоследствии — 1 раз в 7—10 дней, при приеме подобранной дозы — 1 раз в 14 дней;
- коагулограмма — 1 раз в 7 дней, впоследствии — 1 раз в 14—21 день;
- уровень циклоспорина в сыворотке — 2 раза в неделю в первый месяц терапии (норма 100—400 мкг/мл); после подбора дозы уровень циклоспорина контролируют 1 раз в 10—14 дней, а после 2 месяцев терапии — 1 раз в месяц;
- пункция костного мозга — через 1, 3, 6 и 12 месяцев от начала терапии, с обязательными морфологическим и цитохимическим исследованиями; цитогенетическое исследование проводится в момент диагностики, по окончании терапии циклоспорином (через 12 месяцев), а также при отрицательной динамике;
- трепанобиопсия — через 3, 6 и 12 месяцев от начала терапии.

Результаты терапии оценивают через 1, 3, 6 и 12 месяцев от начала приема циклоспорина. Эффект в виде снижения зависимости от гемотрансфузий, стабилизации показателей периферической крови и уменьшения размеров селезенки, по данным ФГБУ ГНЦ МЗСР РФ, отмечается через 0,5—4,0 месяца от начала приема препарата (медиана — 2 месяца). Полная ремиссия достигается через 1—12 месяцев от начала приема препарата (медиана — 6 месяцев).

При достижении **полной ремиссии** терапия циклоспорином должна продолжаться в течение 12—24 месяцев от момента констатации клинико-гематологической ремиссии, после чего терапию прекращают и в дальнейшем наблюдают за состоянием пациента.

При **рецидиве** заболевания выполняют исследование костномозгового кроветворения; при сохраняющейся гипоплазии кроветворной ткани рекомендуется провести повторный курс терапии циклоспорином в на-

чальной дозе 5 мг/кг/сут. Если нет эффекта, можно рекомендовать спленэктомию или курс терапии АТГ с последующим приемом циклоспорина. Вопрос о продолжительности лечения решается индивидуально (возможен длительный прием препарата в минимальной подобранной дозе). Если отмечается повышение клеточности костного мозга, терапия циклоспорином не возобновляется.

При достижении **частичной ремиссии** прием циклоспорина необходимо продолжить еще в течение 24 месяцев от момента подтверждения частичной клинико-гематологической ремиссии, в дальнейшем терапию прекращают. При ухудшении состояния (снижение показателей периферической крови, появление зависимости от трансфузий компонентами крови) терапию циклоспорином возобновляют в начальной дозе 5 мг/кг/сут и проводят в течение длительного времени. Вопрос об отмене решается индивидуально.

При **улучшении** терапии необходимо продолжить до 1 года. Если отмечается дальнейшая положительная динамика (ПР, ЧР), рекомендуется продолжить лечение до 2 лет; если нет положительной динамики, рекомендуется проведение курса АТГ или спленэктомии, в зависимости от клинической ситуации, и впоследствии — продолжение терапии циклоспорином.

При **отсутствии эффекта** через 3—4 месяца от начала приема циклоспорина или **ухудшении** на фоне терапии циклоспорином курс прекращается и, в зависимости от варианта заболевания, определяется тактика дальнейшей терапии.

Увеличение процента бластных клеток в периферической крови и костном мозге, появление новых хромосомных аномалий свидетельствуют о трансформации в РАИБ или острый лейкоз и требуют смены тактики терапии.

При углублении гипоплазии кроветворной ткани возможно проведение курса терапии антиtimoцитарным глобулином (АТГ) в дозах, применяемых при апластической анемии (см. «Протокол программного лечения больных апластической анемией: комбинированная иммуносупрессивная терапия»), или выполнение спленэктомии с последующим приемом циклоспорина.

Малые дозы цитарабина

Терапия малыми дозами цитарабина используется в качестве терапии выбора у больных рефрактерными анемиями с избытком бластов с нормо- или гиперклеточным костным мозгом старше 55 лет. Цитарабин назначают в дозе 20 мг 2 раза в сутки подкожно в течение 28 дней. Курсы проводят с интервалами 30 дней в течение 3 лет.

Больным рефрактерными анемиями с избытком бластов с гипоклеточным костным мозгом цитарабин назначают в дозе 20 мг 2 раза в сутки подкожно в течение 14 дней. Курсы проводят с интервалами 30 дней в течение 3 лет.

Терапию малыми дозами цитозара необходимо проводить в условиях

гематологического стационара с адекватной сопроводительной терапией компонентами крови и антимикробными препаратами.

При прогрессировании заболевания и трансформации в острый лейкоз показано проведение цитостатической терапии по программе лечения вторичных острых лейкозов [31].

При развитии инфекционных осложнений на фоне миелотоксического агранулоцитоза проводят антимикробную терапию в соответствии с протоколом «Антимикробная терапия».

Полихимиотерапия

Больным РАИБ с нормо- или гиперклеточным костным мозгом, с неблагоприятными аномалиями кариотипа моложе 30 лет проводится химиотерапия по программам 7 + 3 с идарубицином или FLAG.

7 + 3 с идарубицином	
Цитарабин	100 мг/м ² 2 раза в сутки (каждые 12 часов), в/в капельно в 400 мл физиологического раствора в течение 1 часа, в 1—7-й дни курса
Идарубицин	12 мг/м ² , в/в короткая инфузия в 50 мл физиологического раствора через 2 часа после введения цитарабина, в 1—3-й дни курса
FLAG	
Флударабин	25 мг/м ² , 30-минутная в/в инфузия, в 1—5-й дни курса
Цитарабин	2 г/м ² , 4-часовая в/в инфузия через 4 часа после введения флударабина, в 1—5-й дни курса
Г-КСФ	5 мкг/кг подкожно, начиная с 0 дня до выхода из цитопении ежедневно

Программная терапия выполняется в соответствии с «Протоколом лечения вторичных и трансформировавшихся из МДС ОМЛ» [31].

Меркаптопурин

У больных острыми малопрцентными лейкозами, которым невозможно провести химиотерапию по программам 7+3 и FLAG, курсы лечения децитабином, азацитидином или малыми дозами цитарабина либо они неэффективны, возможно проведение терапии меркаптопуринотом: 60 мг/м² в сутки внутрь в 2 приема в течение 3 лет, ежедневно.

При снижении числа лейкоцитов ниже $3 \times 10^9/\text{л}$ дозу препарата уменьшают на 25%, при снижении числа лейкоцитов ниже $2 \times 10^9/\text{л}$ — на 50%, при снижении числа лейкоцитов ниже $1,5 \times 10^9/\text{л}$ — препарат отменяют до восстановления показателя; впоследствии прием меркаптопурина возобновляют.

Интерферон альфа

Пациентам с рефрактерными анемиями, у которых при гистоморфологическом исследовании костного мозга выявляется картина миело-

пролиферации, но это не хронический миелолейкоз или другое миело-пролиферативное заболевание, показана терапия интерфероном α .

Интерферон α вводится подкожно в дозе 1—3 млн ед 3 раза в неделю в течение 2—3 лет; затем вопрос о продолжении терапии решается индивидуально.

При углублении цитопенического синдрома дозу препарата снижают до 4—6 млн ед в неделю.

Спленэктомия с биопсией печени

У больных РА, РАКС, РЦМД с гипоплазией кроветворения в возрасте старше 50 лет спленэктомия может быть включена в ряд диагностических мероприятий для исключения вторичного характера гипоплазии костного мозга: хронического активного гепатита, лимфоцитомы селезенки и т. д. После исключения лимфопролиферативного заболевания и хронического активного гепатита у больного подтверждают диагноз МДС и начинают иммуносупрессивную терапию циклоспорином.

Спленэктомию включают в программу лечения больных МДС с гипоплазией кроветворения в любом возрасте, если терапия циклоспорином неэффективна и не выявляются признаки прогрессирования МДС (повышение процента бластных клеток, повышение клеточности костного мозга и появление новых цитогенетических аномалий).

У больных РА, РАКС, РЦМД при нормо- и гиперклеточном костном мозге и наличии высокой зависимости от трансфузий донорских эритроцитов и/или тромбоцитов спленэктомия может быть рекомендована для уменьшения зависимости от гемотрансфузий.

Спленэктомию желательнее выполнять лапароскопическим доступом.

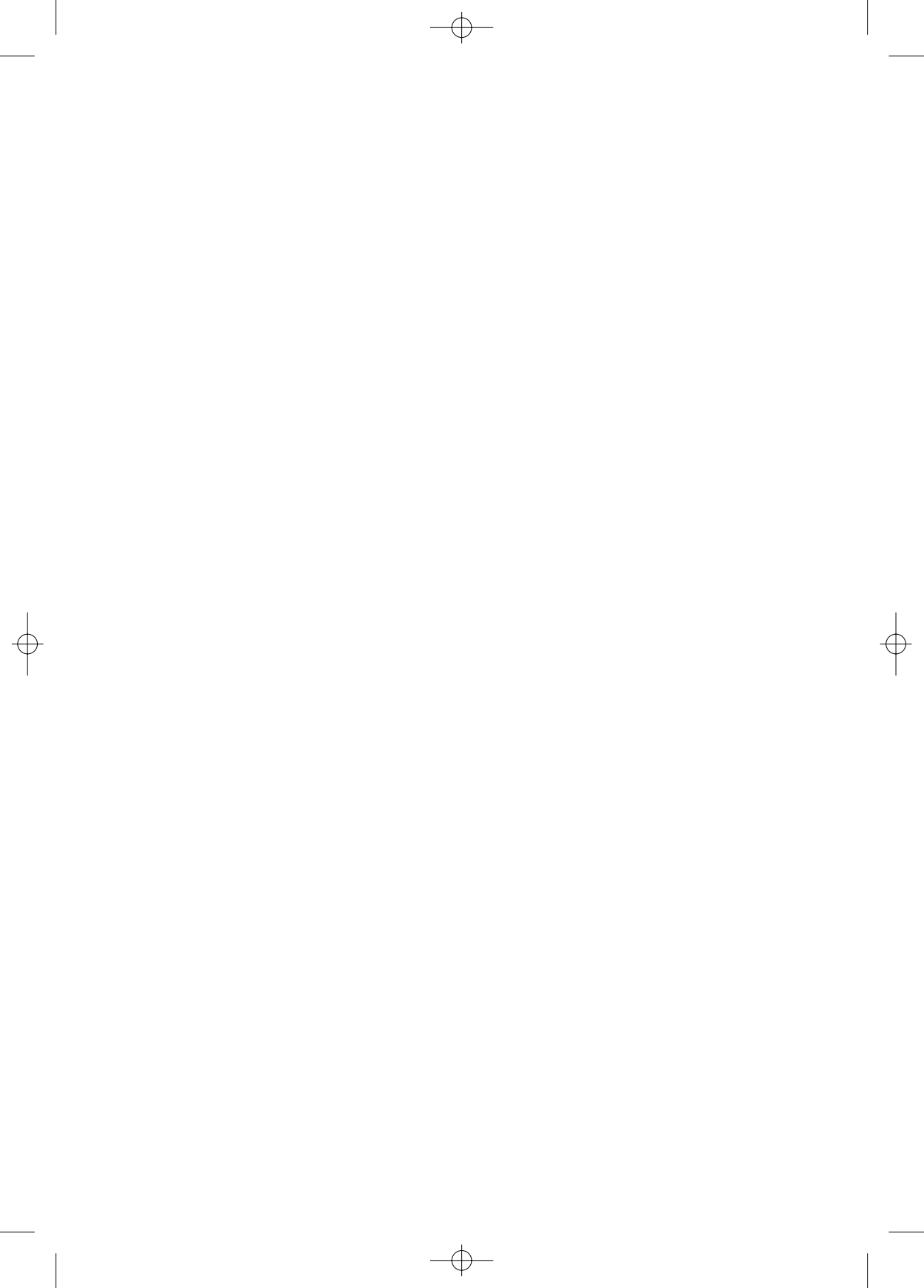
Спленэктомия выполняется при отсутствии очагов инфекции, в так называемом «холодном» периоде. Оперативное вмешательство должно осуществляться на фоне адекватной заместительной терапии компонентами крови (СЗП, тромбоконцентрат, эритроцитная масса).

Литература

1. Yoshida Y. Hypothesis: apoptosis may be the mechanism responsible for the premature intramedullary cell death in the myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 1993; 7:144—146.
2. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89:2079—2088.
3. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol* 2005; 23:7594—7603.
4. Müller-Berndorff H, Haas PS, Kunzmann R et al. Comparison of five prognostic scoring systems, the French-American-British (FAB) and World Health Organization (WHO) classifications in patients with myelodysplastic syndromes: Results of a single-center analysis. *Ann Hematol* 2006; 85:502—513.
5. Kushner JP, Porter JP, Olivieri NF. Secondary iron overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001:47—61.

6. Buja LM, Roberts WC. Iron in the heart: Etiology and clinical significance. *Am J Med* 1971; 51:209–221.
7. Jensen PD, Jensen FT, Christensen T et al. Evaluation of myocardial iron by magnetic resonance imaging during iron chelation therapy with deferrioxamine: indication of close relation between myocardial iron content and chelatable iron pool. *Blood* 2003; 101:4632–4639.
8. Jensen CE, Tuck SM, Old J et al. Incidence of endocrine complications and clinical disease severity related to genotype analysis and iron overload in patients with beta-thalassaemia. *Eur J Haematol* 1997; 59:76–81.
9. Leitch HA, Goodman TA, Wong KK et al. Improved survival in patients with myelodysplastic syndrome (MDS) receiving iron chelation therapy. *Blood* 2006; 108: abstract 249.
10. Jensen PD, Heickendorff L, Pedersen B et al. The effect of iron chelation on haemopoiesis in MDS patients with transfusional iron overload. *Br J Haematol* 1996; 94:288–299.
11. Thompson JA, Gilliland DG, Prchal JT et al. Effect of recombinant human erythropoietin combined with granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in the treatment of patients with myelodysplastic syndrome. GM/EPO MDS Study Group. *Blood* 2000; 95:1175–1179.
12. Hellström-Lindberg E, Negrin R, Stein R et al. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *Br J Haematol* 1997; 99:344–351.
13. Miller KB, Kim HT, Greenberg P et al. Phase III prospective randomized trial of EPO with or without G-CSF versus supportive therapy alone in the treatment of myelodysplastic syndromes (MDS): Results of the ECOG-CLSG Trial (E1996). *Blood*, 2004; 104: abstract 70.
14. Balleari E, Rossi E, Clavio M et al. Erythropoietin plus granulocyte colony-stimulating factor is better than erythropoietin alone to treat anemia in low-risk myelodysplastic syndromes: results from a randomized single-centre study. *Ann Hematol* 2006; 85:174–180.
15. Remacha AF, Arrizabalaga B, Villegas A et al. Erythropoietin plus granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of myelodysplastic syndromes. Identification of a subgroup of responders. The Spanish Erythropathology Group. *Haematologica* 1999; 84:1058–1064.
16. Moyo V, Lefebvre P, Duh M et al. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndrome: a meta-analysis. *Ann Hematol* 2008; 87:527–536.
17. Miller KB, Kim HT, Greenberg P et al. Phase III prospective randomized trial of EPO with or without G-CSF versus supportive therapy alone in the treatment of myelodysplastic syndromes (MDS): Results of the ECOG-CLSG Trial (E1996). *Blood*, 2004; 104: abstract 70.
18. Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol* 2003; 120:1037–1046.
19. Spiriti MA, Latagliata R, Niscola P et al. Impact of a new dosing regimen of epoetin alfa on quality of life and anemia in patients with low-risk myelodysplastic syndrome. *Ann Haematol* 2005; 84:167–176.
20. Mannone L, Gardin C, Quarre MC et al. High-dose darbepoetin alpha in the treatment of anaemia of lower risk myelodysplastic syndrome results of a phase II study. *Br J Haematol* 2006; 133:513–519.

21. Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Blood* 2008; 111:25–41.
22. Резолюция экспертного совещания по использованию эритропоэз-стимулирующих препаратов в онкологии от 3 ноября 2007 г. Клиническая онкогематология 2008, № 1:106–108.
23. Raza A, Gregory S, Mundle S et al. Increased apoptosis as the significant cause of ineffective hematopoietic in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1994; 84(Suppl 1): abstract 2528.
24. Perry S, Kim M, Spangrude G. Direct effects of cyclosporine A on proliferation of hematopoietic stem and progenitor cells. *Cell Transplant* 1999; 8:339–344.
25. Catalano L, Selleri C, Califano C et al. Prolonged response to cyclosporine A in hypoplastic refractory anemia and correlation with in vitro studies. *Haematologica* 2000; 85:113–138.
26. Савченко ВГ, Паровичникова ЕН, Михайлова ЕА и др. Миелодиспластический синдром: проблемы патогенеза и терапии. *Терапевтический архив* 1996; № 7:31–37.
27. Jonášova A, Neuwirtová R, Cermák J et al. Cyclosporin A therapy in hypoplastic MDS patients and certain refractory anaemias without hypoplastic bone marrow. *Br J Haematol* 1998; 100:304–309.
28. Estey EH, Thall PF, Pierce S et al. Randomized phase II study of fludarabine + cytosine arabinoside + idarubicin +/- all-trans retinoic acid +/- granulocyte colony-stimulating factor in poor prognosis newly diagnosed acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood* 1999; 93:2478–2484.
29. Ferrara F, Leoni F, Pinto A et al. Fludarabine, cytarabine, and granulocyte-colony stimulating factor for the treatment of high risk myelodysplastic syndromes. *Cancer* 1999; 86:2006–2013.
30. Beran M, Estey E, O'Brien S et al. Topotecan and cytarabine is an active combination regimen in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1999; 17:2819–2830.
31. Паровичникова ЕН, Исаев ВГ. Протокол лечения вторичных и трансформировавшихся из МДС ОМЛ // Программное лечение лейкозов / Под ред. Савченко ВГ. — М.: ГНЦ РАМН, 2008; стр. 79–94.



А. В. Кохно, Е. Н. Паровичникова

**Терапия миелодисплазии
гипометилирующими
препаратами**

**Децитабин
Азацитидин**

Руководитель протокола

Е. Н. Паровичникова
тел. +7 (495) 612-4313
elenap@blood.ru

Координатор

А. В. Кохно
тел. +7 (495) 612-4592
alina@blood.ru

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Введение

Цитостатическая терапия миелодиспластических синдромов (МДС) группы высокого риска — рефрактерной анемии с избытком бластов 1 и рефрактерной анемии с избытком бластов 2 (острых малопроцентных лейкозов) — позволяет получить полные ремиссии в 22—60% случаев [1]. Эти показатели ниже, чем у больных с первичными острыми нелимфо-бластными лейкозами. Полученные результаты объяснялись высокой ранней летальностью, развитием длительной цитопении после курса химиотерапии и высоким процентом первичнорезистентных форм заболевания. Клиническая эффективность полихимиотерапии обусловлена особенностями патогенеза МДС, а именно повышением экспрессии гена множественной лекарственной устойчивости (*MDR*) в опухолевых клетках, повышением экспрессии ранних миелоидных маркеров, клональными изменениями кариотипа и более высоким поражением стволовой клетки, чем при острых лейкозах. Интенсификация программ химиотерапии с использованием высоких доз цитарабина в сочетании с антрациклинами (митоксантрон, идарубицин), флударабином, ингибиторами топоизомеразы I (топотекан) и колониестимулирующими факторами позволила несколько повысить частоту полных ремиссий (до 60—70%), однако медиана выживаемости пациентов обычно составляет 12—13 мес. Поэтому интенсивная химиотерапия часто является лишь подготовительным этапом перед проведением трансплантации стволовых кроветворных клеток (ТСКК) [2].

Пожилой возраст пациентов, наличие сопутствующей патологии и высокая токсичность курсов полихимиотерапии способствовали разработке новых подходов к лечению этой группы больных, в частности использованию гипометилирующих агентов.

В процессе деления клетка наследует особенности регуляции генов, не связанные с изменением кода ДНК, и эти изменения принято называть эпигенетическими. Один из наиболее важных механизмов эпигенетических изменений — метилирование промоторов генов, ведущее к инактивации транскрипции и молчанию генов. Чередование процессов метилирования и деметилирования лежит в основе клеточного роста и дифференцировки. В нормальных условиях метилирование ДНК остается относительно стабильным.

Процесс метилирования ДНК заключается в присоединении метильной группы (CH_3) к цитозинсодержащему нуклеотиду в 5-й позиции, который входит в нуклеотидную пару с гуанином (динуклеотид CpG — цитидинфосфат-гуанозинфосфат). У человека 50—70% всех CpG-участков метилированы [3]. CpG-участки расположены в ДНК неравномерно и образуют CpG-островки, которые находятся в промоторных регионах генов и рядом с ними. Процесс метилирования осуществляется с помощью ферментов ДНК-метилтрансфераз (DNMT). В ходе репликации ДНК метилированный образец с родительской цепи ДНК копируется на вновь синтезируемую дочернюю при участии DNMT1, в то время как ме-

тирование ДНК *de novo* осуществляется DNMT3a и DNMT3b [4]. В опухолевых клетках общий низкий уровень метилирования сочетается с локальным гиперметилированием CpG-участков в промоторах генов-онкосупрессоров, которые в нормальных клетках обычно находятся в неметилированном виде. Гиперметилирование генов-онкосупрессоров обусловлено воздействием изоформ DNMT3b и DNMT1 фермента ДНК-метилтрансферазы, что приводит к подавлению экспрессии этих генов.

У больных МДС выявлено повышенное метилирование гена p15INK4B, кодирующего белок — ингибитор циклинзависимых киназ 4 и 6, который регулирует прохождение фазы G1 клеточного цикла [5, 6]. Метилирование этого гена наблюдается более чем в 50% случаев, преимущественно у больных с повышенным содержанием бластных клеток в костном мозге (РАИБ). Кроме гена p15 в метилированном состоянии находятся гены, кодирующие белки CDH1, HIC1 и ER.

Инактивация ДНК-метилтрансфераз может приводить к восстановлению баланса молчащих генов и дифференцировке клеток. В терапии МДС нашли применение два препарата, которые являются ингибиторами ДНК-метилтрансфераз: 5-азациитидин (азациитидин, Вайдаза) и 2-дезоксид-5-азациитидин (децитабин, Дакоген).

Являясь аналогами цитидина, эти препараты встраиваются вместо цитозина: 5-азациитидин — в молекулу РНК и в меньшей степени в молекулу ДНК, а децитабин — в молекулу ДНК. В результате замены атома углерода на атом азота процесс присоединения метильной группы становится невозможным. ДНК-метилтрансфераза остается связанной с молекулами ДНК, что приводит к истощению ее внутриклеточных запасов. Последующие циклы репликации ДНК приводят к уменьшению выраженности метилирования. Восстановление функции молчащих генов способствует восстановлению клеточной дифференцировки [8].

В США оба препарата одобрены FDA к использованию у больных МДС: азациитидин — с 2004 г., децитабин — с 2006 г. В Российской Федерации в настоящее время они тоже зарегистрированы: децитабин — с 2007 г., азациитидин — с 2010 г.

В рандомизированном исследовании Североамериканской группы (The Cancer and Leukemia Group B — CALGB) эффективность применения азациитидина у больных МДС составила 60%, частота полных ремиссий (ПР) — 7%, частичных ремиссий (ЧР) — 16%, гематологического улучшения — 37%. Данные показатели были достоверно выше, чем при проведении сопроводительной терапии, когда улучшение наблюдалось только у 5% больных ($P < 0,001$) [11]. Медиана количества курсов азациитидина, после которого отмечалось развитие положительного эффекта, составляла 3; медиана времени до развития трансформации в острый лейкоз (ОЛ) или гибели — 21 мес, в то время как у больных на фоне сопроводительной терапии эти события происходили раньше, через 11 мес ($P = 0,007$). Медиана общей выживаемости также была достоверно выше у больных, которым проводилась терапия азациитидином — 18 против 11 мес ($P = 0,03$) [12].

В 2009 г. были опубликованы результаты Европейского многоцентрового рандомизированного исследования эффективности азациитидина (III фаза) по сравнению с сопроводительной терапией, малыми дозами цитарабина (14-дневный курс) и курсом ПХТ (7 + 3) у 358 пациентов с МДС из группы высокого риска. Азациитидин применяли в дозе 75 мг/м² подкожно в течение 7 дней, 28-дневными циклами. Его эффективность составила 71%, при этом полные ремиссии достигнуты в 17% случаев, частичные — в 12%. Медиана общей выживаемости достигла 24,5 мес, при этом на другой терапии она составляла только 15 мес ($P < 0,00001$). Двухлетняя выживаемость при использовании азациитидина оказалась 50,8% против 26,2% при применении альтернативной терапии ($P < 0,0001$). Время до трансформации в ОМЛ также достоверно различалось: 17,8 против 11,5 мес ($P < 0,0001$). У больных с неблагоприятными аномалиями кариотипа, в частности $-7/7q-$, медиана общей выживаемости была 13,1 мес по сравнению с 4,6 мес в других группах ($P = 0,0017$). Проведение терапии гипометилирующими агентами отличается от ПХТ скоростью и объемом полученного гематологического ответа. Медиана времени достижения первого гематологического ответа составляет 2 курса, а наибольшее число положительных результатов отмечено после 6 курсов [13].

Терапия азациитидином сопровождается развитием гематологической токсичности: нейтропения наблюдается в 91% случаев, тромбоцитопения — в 85%, анемия — в 98%. Осложнения со стороны ЖКТ встречаются у 20—50% пациентов, наиболее часто отмечаются тошнота, рвота, понос, запор. Реакции в месте введения (гиперемия) развиваются у каждого третьего больного, но без каких-либо вмешательств самостоятельно регрессируют. Поэтому необходимо строго следовать инструкции по введению препарата и ежедневно менять места введения. Наибольшая частота осложнений как гематологической, так и негематологической природы отмечена после первых 2 курсов, тогда же увеличивается и частота инфекционных осложнений, которая впоследствии уменьшается.

У больных хроническим миеломоноцитарным лейкозом эффективность азациитидина составляет 39%, частота ПР — 11%, медиана общей выживаемости — 12 мес [14].

Терапия вторичных МДС и ОМЛ после предшествующей химио- или радиотерапии до сих пор остается малоэффективной, а если эффект достигнут, то его продолжительность невелика. Применение азациитидина у этой группы больных (76 пациентов) позволило получить общий ответ у 43,4%, ПР — у 11,8%. Выполнение трансплантации аллогенных стволовых кроветворных клеток (СКК) после достижения ответа достоверно увеличивает медиану общей выживаемости до 22,2 мес (по сравнению с 13,6 мес только на терапии азациитидином) [15].

Применение децитабина в больших дозах вызывает структурную нестабильность и повреждение ДНК, нарушение синтеза новой ДНК с последующей гибелью клетки, что связано с его цитостатическим эффектом. Максимальные разовые дозы, эффективность которых изучалась ранее, составляли 300—500 мг/м² [16]. При проведении терапии децита-

бином в дозе 75 мг/м^2 в виде трехкратной часовой инфузии отмечалась миелосупрессия с отсроченным снижением числа лейкоцитов в периферической крови до минимума (на 22—33-й день) [17]. При оценке эффективности препарата у больных МДС, ОЛ и хроническим миеломоноцитарным лейкозом (ХММЛ) отмечена легочная токсичность, в частности респираторный дистресс-синдром взрослых, который мог быть результатом быстрого цитолиза в легочных лейкоэмических инфильтратах. У нескольких пациентов в процессе терапии децитабином выявлена клинически значимая реактивация вируса простого герпеса типа 2 [16].

По данным Wijermans и соавт. [18], при использовании длительной, 72-часовой инфузии малых доз децитабина (суммарная доза $125\text{—}225 \text{ мг/м}^2$) с интервалом 6 недель у пожилых больных с высоким риском МДС эффект был получен у 15 пациентов (54%), из которых у 8 (28%) достигнута ПР. Медиана продолжительности эффекта составила 7,8 мес, медиана общей выживаемости — 33 недели (от 6 до 83 недель). У всех больных отмечалась тяжелая цитопения, четверо умерли от инфекционных осложнений в период миелосупрессии. Медиана количества курсов составила 4.

В Северной Америке в рамках III фазы клинических испытаний было проведено крупномасштабное рандомизированное многоцентровое исследование эффективности терапии малыми дозами децитабина у 89 человек и сопроводительной терапии — у 81. Децитабин в дозе 15 мг/м^2 вводился в виде 3-часовой инфузии каждые 8 часов в течение 3 дней. Общий ответ на терапию децитабином составил 30%: частота ПР — 9%, ЧР — 8%, гематологического улучшения — 13%; медиана продолжительности эффекта была 10,3 мес (по сравнению с гематологическим улучшением у 7% больных в группе сопроводительной терапии). Достоверное увеличение продолжительности жизни и увеличение времени до трансформации в острый лейкоз были получены у больных из группы высокого и промежуточного (2) риска по IPSS — 12 мес против 6,8 мес ($P = 0,03$). После курса терапии децитабином в 87% случаев развилась нейтропения 3—4-й степени и в 85% — тромбоцитопения. По мере увеличения количества проведенных курсов у больных уменьшалась зависимость от трансфузий эритроцитарной массы. Медиана длительности ответа составила 10,3 мес, медиана времени до развития эффекта — 3,3 мес, а медиана количества курсов — 6 (2—8) [19]. Повторное назначение децитабина при развитии рецидивов МДС эффективно, но в меньшей степени, в связи с чем обсуждалась более длительная терапия при первичном назначении препарата [20].

Изучение эффективности децитабина в курсовой дозе 100 мг проводилось в M. D. Anderson Cancer Center. Были оценены три режима введения препарата: 10 мг/м^2 в/в (1 час) в течение 10 дней, 20 мг/м^2 в/в (1 час) в течение 5 дней и 20 мг/м^2 подкожно в течение 5 дней [21]. Курсы проводились с интервалами 4 недели (особенно первые три), если не было выраженной миелосупрессии и тяжелых инфекционных осложнений. При миелосупрессии 3—4-й степени доза препарата уменьшалась на 25—30%. В исследование были включены 95 пациентов, из них МДС промежуточ-

ного и высокого риска был у 78, ХММЛ — у 18. В большинстве случаев (у 64 человек) использовалась доза $20 \text{ мг/м}^2 \text{ в/в}$ (1 час) в течение 5 дней. Общий ответ получен у 69 пациентов (73%). ПР достигнута у 32 (34%), причем в 39% случаев — при 5-дневном в/в введении, в 21% — при 5-дневном подкожном введении и в 24% — при 10-дневном в/в введении.

Из всей группы больных ЧР достигнута у 1 (1%), костномозговая ПР — у 10 (11%), костномозговая ПР плюс другое гематологическое улучшение — у 13 (14%), гематологическое улучшение — у 13 (14%). В 16 случаях (17%) отмечена прогрессия заболевания в острый лейкоз, 31 пациент умер (15 — от прогрессии в ОЛ, 12 — от осложнений МДС, 4 — в период миелосупрессии). Медиана общей выживаемости составила 19 мес. Из 18 пациентов с ХММЛ полная ремиссия достигнута у 9 (50%), общий ответ — у 12 больных (67%); 18-месячная выживаемость составила 57%. Среди побочных эффектов во время проведения курса отмечались повышение активности печеночных аминотрансфераз (в 4% случаев). Из 95 пациентов 32 (34%) проходили курс лечения амбулаторно. Интервал между курсами при 5-дневном введении препарата составил в среднем 35 дней. Количество гранулоцитов повышалось более $1 \times 10^9/\text{л}$ в среднем через 24 дня, а количество тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ — через 20 дней. Полный цитогенетический ответ был достигнут у 17 пациентов из 53 (33%), частичный — у 12, что в сумме составляет 57%.

При многофакторном анализе эффективности терапии децитабином были выделены следующие параметры, которые способствуют достижению полных ремиссий: ХММЛ (по сравнению с МДС), непродолжительный период болезни без предшествующей терапии МДС. На общую выживаемость оказывают неблагоприятное влияние: аномалия 5-й и/или 7-й хромосомы, предшествующая терапия (за исключением ростовых факторов) и пожилой возраст пациентов [22].

При проведении терапии децитабином наиболее частыми были следующие побочные эффекты: нейтропения (90%), тромбоцитопения (89%), анемия (82%), лихорадка (53%); с меньшей частотой отмечались тошнота, кашель, сыпь на коже, запор, диарея, головная боль, бессонница, периферические отеки, рвота, гипергликемия, гипоальбуминемия, гипомагнемия, гипокалиемия, артралгии [19].

В литературе проводят сравнительный анализ эффективности азациитидина и децитабина, их побочных эффектов и общей выживаемости, однако результаты рандомизированного сравнительного исследования этих двух препаратов до настоящего времени еще не опубликованы.

Применение гипометилирующих препаратов (азациитидин и децитабин) не ограничено только МДС. Изучается их эффективность у пожилых больных с острыми лейкозами, а также сочетанное применение с ингибиторами гистондеацетилазы (вальпроевой кислотой, фенилбутиратом, энтиностадом, вориностадом) и иммуномодулирующими препаратами (леналидомидом). Использование гипометилирующих препаратов в качестве индукционной терапии у больных из группы высокого риска МДС способствует достижению общего ответа, по данным разных авторов, в 40—70% случаев, сопровождается минимальными инфекционны-

ми осложнениями и допускается у больных любого возраста. У пациентов моложе 60—65 лет после достижения положительного ответа возможно проведение трансплантации аллогенных СКК как от родственного, так и от неродственного донора. При развитии рецидивов после трансплантации СКК терапия азацитидином и децитабином способствует достижению ремиссии и увеличению продолжительности жизни [23].

В Российской Федерации децитабин был зарегистрирован в 2007 г., и ФГБУ ГНЦ МЗСР РФ совместно с другими клиниками накоплен опыт применения этого препарата у 31 пациента с МДС, ХММЛ и поздними рецидивами ОМЛ. Азацитидин зарегистрирован позднее, в 2010 г., в связи с чем мы имеем только начальный опыт.

Анализ совместного опыта применения децитабина у 30 больных дал следующие результаты. Возраст больных составил 24—77 лет (медиана 49 лет), было 12 женщин и 18 мужчин, из них с МДС — 20 человек, ОМЛ с признаками миелодисплазии — 8 и ХММЛ — 2. Терапия децитабином проводилась в дозе 20 мг/м² в/в капельно в течение 5 дней. В двух случаях МДС и ХММЛ были диагностированы после успешного лечения апластической анемии, и в одном случае диагностирован вторичный МДС после терапии лимфогранулематоза.

Миелофиброз в трепанобиоптате был выявлен в 17% случаев, аномалии кариотипа — в 67%.

Терапия децитабином оказалась эффективной у 14 пациентов (47%), из них ПР достигнута у 6 (20%), ЧР — у 3 (10%), костномозговая ремиссия — у 5 (17%). Один пациент (3%) скончался от инвазивного аспергиллеза в период миелотоксического агранулоцитоза после 1-го курса терапии, у 9 (30%) были отмечены прогрессия заболевания в острый лейкоз или дальнейшее прогрессирование МДС, у 6 пациентов (20%) терапия была неэффективна после 4-го курса или отмечалось развитие аплазии кроветворения.

Медиана времени наблюдения от начала терапии децитабином составила 12 мес (1—34). Медиана количества проведенных курсов была 4 (1—24), медиана времени развития положительного ответа — 2 курса (1—3 курса). Медиана общей выживаемости составила 15,5 мес (0,7—37,1), медиана трансформации заболевания в острый лейкоз — 10 мес (1,1—13,4), медиана сохранения эффекта — 10 мес (2,4—32,0). Развитие тяжелых инфекционных осложнений отмечалось во время проведения первых курсов терапии децитабином в период миелотоксического агранулоцитоза, при последующем лечении их частота снижалась. Из тяжелых инфекционных осложнений, которые сопровождали период цитопении, можно отметить инвазивный аспергиллез, пневмонии, в том числе вирусной этиологии, сепсис.

Опыт применения азацитидина в ФГБУ ГНЦ МЗСР РФ в настоящее время имеется у 6 пациентов с МДС из группы высокого риска в возрасте 33—73 лет (медиана 63 года), из них 5 мужчин и 1 женщина. Медиана времени от начала терапии составляет 5 мес (1—7), за это время проведено от 1 до 6 курсов (медиана 4). У двух пациентов ввиду начала терапии рано оценивать ее результаты. В одном случае мы были вынуждены прервать лечение

из-за тяжелых инфекционных осложнений, которые сопровождали все 3 курса, в частности из-за повторного развития сепсиса. В двух случаях достигнута полная ремиссия и в одном — костномозговая ремиссия.

Учитывая собственный опыт и анализ мировой литературы, мы предлагаем протокол применения гипометилирующих препаратов у больных МДС из группы высокого риска и ХММЛ.

Протокол терапии гипометилирующими препаратами

I. Общие положения

1. Критерии включения

- Возраст старше 18 лет.
- Диагноз:
 - МДС — группа промежуточного 2 и высокого риска (по системе IPSS), а именно:
 - рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией (РЦМД), в первую очередь больные с неблагоприятными хромосомными изменениями ($-7/7q-$, две и более хромосомные аберрации);
 - рефрактерная анемия с избытком бластов 1 (РАИБ-1) с промежуточным и неблагоприятным кариотипом;
 - рефрактерная анемия с избытком бластов 2 (РАИБ-2), независимо от кариотипа.
 - ОМЛ, трансформировавшийся из МДС, с бластозом менее 30%.
 - Рецидив ОМЛ, протекающий как МДС, в том числе после ТСКК.
 - ХММЛ с бластозом менее 20%.
 - Вторичные МДС.

При установлении диагноза МДС, особенно вариантов РАИБ-1 и РАИБ-2, необходимо трехкратное исследование миелограммы с интервалами 2 недели. Этот период времени позволяет оценить динамику развития заболевания, выполнить типирование больного и имеющихся сиблингов и начать лечение в соответствии с вариантом заболевания.

2. Критерии исключения

- Предшествующая терапия высокими дозами цитарабина.
- Острая почечная недостаточность, повышение уровня сывороточного креатинина более 0,15—0,20 ммоль/л.
- Повышение уровня билирубина более 30 мкмоль/л, повышение активности аминотрансфераз более чем в 2—3 раза, обусловленные острым или хроническим вирусным гепатитом.
- Развернутый геморрагический синдром, кровоизлияние в головной мозг.
- Тяжелые инфекционные осложнения: сепсис, септический шок, двусторонняя пневмония с признаками дыхательной недостаточности.

- Застойная сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка менее 60%, тяжелые нарушения ритма.
- Острые психотические состояния.
- Беременность.
- Аллергические реакции (в анамнезе) на децитабин, азацитидин, маннитол.

Больные, у которых купированы тяжелые инфекционные осложнения и геморрагический синдром, могут быть включены в протокол.

3. Критерии ответа на проводимую терапию

Полная ремиссия — полная нормализация состава костного мозга и периферической крови.

Частичная ремиссия — восстановление показателей периферической крови более чем на 50% от исходных, отсутствие зависимости от трансфузий компонентов крови и уменьшение количества бластных клеток в миелограмме более чем на 50% от предыдущего уровня.

Костномозговая ремиссия — снижение процента бластных клеток менее 5% без восстановления показателей периферической крови.

Гематологическое улучшение — восстановление показателей периферической крови менее чем на 50% от исходных и/или уменьшение зависимости от трансфузий компонентов крови не менее чем на 50%.

Стабилизация — показатели периферической крови прежние, нет увеличения зависимости от трансфузий компонентов крови.

Прогрессия — снижение показателей периферической крови и увеличение зависимости от гемотрансфузий; увеличение процента бластных клеток по сравнению с исходными значениями, подтвержденное дважды.

Трансформация в острый лейкоз — увеличение процента бластных клеток более 20% в периферической крови и/или костном мозге.

II. Терапия децитабином

Препарат выпускается под названием Дакоген (DAC) компанией «Джонсон & Джонсон».

1. Схема терапии децитабином (рис. 1)

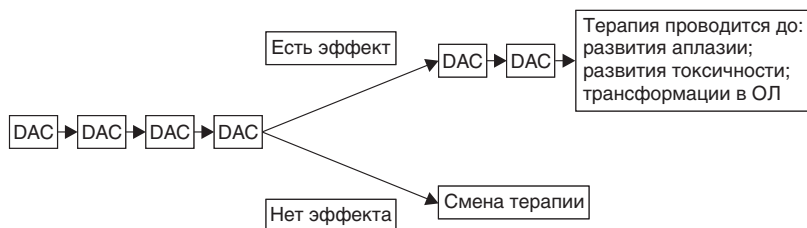


Рисунок 1. Схема терапии децитабином.

2. Тактика проведения курсов терапии децитабином

Децитабин	20 мг/м ² в 250,0 мл 0,9% NaCl в/в капельно в течение 1 часа 1 раз в сутки, дни 1—5

Первые курсы терапии децитабином лучше проводить в стационарных условиях. Впоследствии возможно проведение лечения в амбулаторных условиях, но пациент должен находиться в непосредственной близости от гематологического стационара и при развитии фебрильной лихорадки или геморрагического синдрома необходима госпитализация для проведения сопроводительной терапии.

Перед введением децитабина, ввиду высокой частоты развития тошноты, необходимо профилактическое введение противорвотных средств (ондансетрон, трописетрон и т. д.).

Курс терапии обычно переносится хорошо, однако может быть повышение температуры до субфебрильных значений. С профилактической целью можно использовать введение антигистаминных препаратов.

В период проведения терапии децитабином необходимо контролировать биохимические показатели крови (общий белок, альбумин, билирубин, креатинин, мочеви́на, калий, магний, глюкоза, ЛДГ, аминотрансферазы) не реже 1 раза в неделю, проводить общий анализ крови от 2 до 5 раз в неделю, в зависимости от клинической ситуации.

При снижении числа лейкоцитов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$ деконтаминация кишечника не проводится за исключением случаев доказанной инфекции или эпизодов инфекционных осложнений на предыдущих курсах терапии.

Противоинфекционная терапия в период миелотоксического агранулоцитоза проводится в соответствии с протоколом антимикробной и противовирусной терапии.

Заместительная терапия компонентами крови проводится:

- при снижении гемоглобина $< 70\text{--}80 \text{ г/л}$ — отмытыми эритроцитами или эритроцитарной массой через антилейкоцитарные фильтры, с учетом фенотипа резус-фактора;
- при снижении числа тромбоцитов $< 20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$ — трансфузии тромбоконцентрата в лечебных дозах.

Контрольная стерильная пункция выполняется на 28-й день после окончания курса. При наличии цитогенетических аномалий цитогенетическое исследование выполняется после 3—4-го курса. Желательно также выполнение трепанобиопсии после 4-го и 8-го курсов терапии и при развитии длительных цитопений.

В отсутствие прогрессии заболевания или трансформации в острый лейкоз следующий курс начинается на 21—28-й день, если нет инфекционных осложнений и тяжелой миелосупрессии (лейкоцитов менее $1 \times 10^9/\text{л}$). В отсутствие восстановления числа лейкоцитов интервал между курсами может быть увеличен до 42 дней, но желательно в течение первых 3 курсов соблюдать интервал 28 дней. Перед каждым курсом ле-

чения децитабином необходим пересчет дозы препарата в соответствии с площадью поверхности тела.

При развитии выраженной миелосупрессии и гипоплазии кроветворной ткани следует решить вопрос о необходимости терапии децитабином; в случае ее продолжения возможна коррекция дозы препарата (уменьшение дозы на 25—30% — до 10—15 мг/м²).

Для достижения эффекта (полная или частичная ремиссия, улучшение) необходимо проведение не менее 4 курсов.

После 4-го курса необходимо выполнить полное исследование состояния костномозгового кроветворения:

- цитологическое исследование костного мозга с цитохимическим исследованием клеток красного ряда;
- цитогенетическое исследование костного мозга; при наличии в начале терапии подтвержденного клона помимо обычного исследования необходимо проведение FISH для количественного определения аномального кариотипа;
- трепанобиопсия.

В отсутствие эффекта после 4-го курса децитабина — смена тактики терапии.

3. Тактика постиндукционной терапии

При доказанной эффективности терапии децитабином после 4-го курса — продолжение проведения курсов в прежнем режиме, с интервалами 28—42 дня. Перед каждым курсом рекомендуется выполнять стерильную пункцию.

По мере увеличения количества проведенных курсов увеличивается вероятность развития выраженной миелосупрессии, поэтому необходимо выполнять трепанобиопсию после каждого 4-го курса терапии.

При усугублении цитопенического синдрома, обусловленного выраженной гипоплазией кроветворения, — окончание лечения децитабином.

Если в процессе дальнейшей терапии диагностируют прогрессию заболевания или трансформацию в острый лейкоз, децитабин необходимо отменить, а последующее лечение желательно проводить в соответствии с протоколом лечения вторичных ОМЛ [25].

4. Общая длительность терапии

При эффективности децитабина необходимо проведение длительного лечения, до прогрессии заболевания или трансформации в ОМЛ.

При наличии HLA-идентичного донора (родственного или неродственного) после достижения положительного ответа желательно выполнение трансплантации СКК.

5. Рецидив после отмены децитабина

При развитии рецидива болезни после отмены децитабина возможно повторное его использование в том же режиме или использование азатиопидина.

III. Терапия азацитидином

Препарат выпускается под названием Вайдаза (AZA) компанией «Селджен».

1. Схема терапии азацитидином (рис. 2)

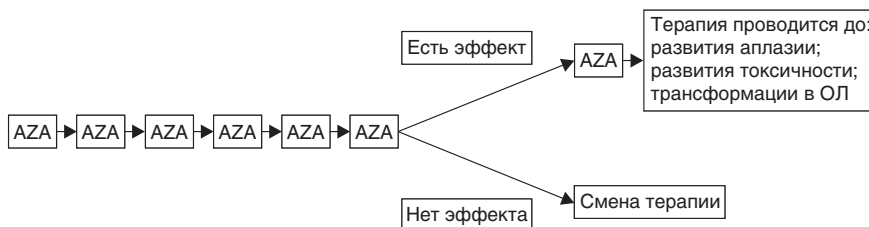


Рисунок 2. Схема терапии азацитидином.

2. Тактика проведения курсов терапии азацитидином

Азацитидин	75 мг/м ² подкожно 1 раз в сутки в течение 7 дней, интервал 21 день; 28-дневный цикл

Препарат вводится подкожно, и в месте его введения нередко развиваются осложнения. Поэтому обращаем внимание на необходимость четко следовать инструкции по разведению препарата!

Стерильный лиофилизированный порошок азацитидина в асептических условиях разводится стерильной водой для инъекций из расчета 4 мл на 100 мг препарата. После медленного введения растворителя во флакон его переворачивают 2—3 раза до получения однородной суспензии. Концентрация азацитидина в приготовленном растворе составляет 25 мг/мл.

Желательно готовить раствор непосредственно перед употреблением. При комнатной температуре раствор стабилен в течение 1 часа, при температуре +2—8°C (в холодильнике) — до 8 часов.

Вводимый раствор азацитидина должен быть комнатной температуры. Непосредственно перед введением содержимое шприца следует повторно перемешать, перевернув его 2—3 раза и осторожно покатав в ладонях в течение 30 секунд, чтобы суспензия была гомогенной. Иглу перед введением препарата необходимо поменять на стерильную, выпустив воздух, но не сливая готовый раствор (на игле не должно быть капель раствора, что позволит снизить вероятность развития местной реакции).

Азацитидин вводят подкожно в плечо, бедро или переднюю брюшную стенку. В одну анатомическую область можно вводить 100 мг азацитидина (4 мл). Если суточная доза превышает 100 мг, ее нужно разделить

на две равные части и вводить двумя шприцами в две различные анатомические области (например, правое и левое плечо, правое и левое бедро и т. д.). На следующий день для введения препарата желательно использовать новые анатомические области или вводить в предыдущие, но с отступом по крайней мере на 2,5 см от ранее использовавшейся точки, никогда не делая инъекции в области, где имеется болезненность, гематома, покраснение или уплотнение. После инъекции желательно массировать места введения в течение 20 мин.

Первые курсы терапии азацитидином лучше проводить в стационарных условиях. Впоследствии возможно проведение лечения в амбулаторных условиях, но пациент должен находиться в непосредственной близости от гематологического стационара и при развитии осложнений (фебрильной лихорадки или геморрагического синдрома) должен быть госпитализирован для проведения сопроводительной терапии.

Перед введением азацитидина, ввиду высокой частоты развития тошноты, необходимо профилактическое введение противорвотных средств (ондансетрон, тропisetрон и т. д.).

Курс терапии обычно переносится хорошо, однако может быть повышение температуры до субфебрильных значений. С профилактической целью можно использовать введение антигистаминных препаратов.

В период проведения терапии азацитидином необходимо контролировать биохимические показатели крови (общий белок, альбумин, билирубин, креатинин, мочеви́на, калий, магний, глюкоза, ЛДГ, аминотрансферазы) не реже 1 раза в неделю, проводить общий анализ крови от 2 до 5 раз в неделю, в зависимости от клинической ситуации.

Противоинфекционная терапия в период миелотоксического агранулоцитоза проводится в соответствии с протоколом антимикробной и противовирусной терапии.

Заместительная терапия компонентами крови проводится:

- при снижении гемоглобина $< 70\text{--}80$ г/л — эритроцитной массой (желательно через антилейкоцитарные фильтры), с учетом фенотипа резус-фактора;
- при снижении числа тромбоцитов $< 20\text{--}30 \times 10^9$ /л и/или наличии геморрагического синдрома — трансфузии тромбоконцентрата в лечебных дозах.

Контрольная стерильная пункция выполняется на 20—21-й день после окончания курса. При наличии цитогенетических аномалий цитогенетическое исследование выполняется после 6-го и 12-го курсов. Желательно также выполнение трепанобиопсии после 6-го и 12-го курсов терапии и при развитии длительных цитопений.

В отсутствие трансформации в острый лейкоз следующий курс начинается на 28-й день цикла (перерыв 21 день), если нет инфекционных осложнений и выраженной миелосупрессии.

В ходе терапии необходимо отслеживать показатели периферической крови для коррекции дозы препарата и интервалов между курсами.

Коррекция дозы азациитидина

Если до начала лечения азациитидином в гемограмме количество лейкоцитов $> 3,0 \times 10^9/\text{л}$, абсолютное количество нейтрофилов $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и уровень тромбоцитов $> 75 \times 10^9/\text{л}$

Гематологическая токсичность констатируется, если в ходе конкретного цикла минимальный уровень тромбоцитов составляет ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ и/или минимальное абсолютное количество нейтрофилов составляет ниже $1 \times 10^9/\text{л}$.

Разрешение токсичности определяется как увеличение (сверх минимального) количества клеток со стороны тех ростков, в которых отмечалась гематологическая токсичность, по крайней мере на половину разницы между исходным и минимальным значениями, то есть уровень форменных элементов крови при разрешении токсичности должен быть:

$$\geq \text{Минимальный} + (0,5 \times [\text{Исходный} - \text{Минимальный}]).$$

При развитии гематологической токсичности на фоне терапии азациитидином следующий цикл следует отложить до восстановления уровня тромбоцитов и абсолютного количества нейтрофилов. Коррекция дозы не потребуется, если восстановление произойдет в течение 14 дней. Если же восстановления в течение 14 дней не произойдет, дозу следует снизить в соответствии с табл. 1. После коррекции дозы продолжительность цикла должна по-прежнему составлять 28 дней.

Таблица 1. Пересчет дозы азациитидина в зависимости от гематологической токсичности

Уровни форменных элементов крови перед началом очередного курса терапии		Процент дозы на следующем цикле в отсутствие восстановления ¹ через 14 дней
Абсолютное количество нейтрофилов ($\times 10^9/\text{л}$)	Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	
$< 1,0$	$< 50,0$	50%
$> 1,0$	$> 50,0$	100%

¹ Уровень форменных элементов крови при разрешении токсичности (восстановление) должен быть: $\geq \text{Минимальный} + (0,5 \times [\text{Исходный} - \text{Минимальный}])$.

Если до начала лечения азациитидином в гемограмме отмечалось снижение уровней форменных элементов крови: лейкоциты $< 3,0 \times 10^9/\text{л}$, или абсолютное количество нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$, или тромбоциты $< 75,0 \times 10^9/\text{л}$

Если после применения азациитидина степень снижения числа лейкоцитов, абсолютного количества нейтрофилов или числа тромбоцитов со-

ставляет менее 50% от предшествующих лечению значений либо превышает 50%, но сопровождается положительной динамикой со стороны какого-либо из ростков, задерживать следующий цикл и как-либо корректировать дозу не следует.

Если же степень снижения числа лейкоцитов, абсолютного количества нейтрофилов или числа тромбоцитов составляет более 50% от предшествующих лечению значений, следующий цикл терапии азацитидином следует отложить до восстановления уровня тромбоцитов или абсолютного количества нейтрофилов. Коррекция доз не нужна, если восстановление произойдет в течение 14 дней. Если же разрешения токсичности в течение 14 дней не произойдет, необходимо определить клеточность костного мозга. При значении этого показателя $> 50\%$ коррекция дозы не требуется. Если же клеточность костного мозга составляет $\leq 50\%$, необходимо отложить терапию и снизить дозу согласно табл. 2.

Таблица 2. Коррекция дозы азацитидина в зависимости от клеточности костного мозга

Клеточность костного мозга	Процент дозы на следующем цикле в отсутствие восстановления ¹ через 14 дней	
	Восстановление ¹ в течение < 21 дня	Восстановление ¹ в течение > 21 дня
15—50%	100%	50%
$< 15\%$	100%	33%

¹ Уровень форменных элементов крови при разрешении токсичности (восстановление) должен быть: $\geq \text{Минимальный} + (0,5 \times [\text{Исходный} - \text{Минимальный}])$.

После коррекции дозы продолжительность цикла должна по-прежнему составлять 28 дней.

Для пациентов с продвинутыми формами МДС (цитопенический синдром, бластные клетки $> 15\%$, но $< 20\%$, комплексный кариотип) коррекция дозы азацитидина в течение первых 3 курсов не рекомендуется, даже в случае глубокой цитопении, исключение составляют тяжелые инфекционные осложнения (сепсис).

Первые признаки улучшения могут быть отмечены после 2 курсов азацитидина, для достижения эффекта (полная или частичная ремиссия, гематологическое улучшение) необходимо провести не менее 6 курсов.

После 6-го курса необходимо выполнить исследование состояния костномозгового кроветворения:

- цитологическое исследование костного мозга с цитохимическим исследованием клеток красного ряда;
- цитогенетическое исследование костного мозга; при наличии в начале терапии подтвержденного клона помимо обычного исследования желательно проведение FISH для количественного определения аномального кариотипа;
- трепанобиопсия.

В отсутствие какого-либо эффекта после 6-го курса азациитидина (снижение процента бластных клеток, повышение показателей гемограммы, снижение зависимости от гемотрансфузий) возможна смена тактики терапии.

3. Отмена терапии азациитидином

Терапию азациитидином необходимо закончить при следующих событиях, независимо от времени их развития.

- Негематологическая токсичность 3-й и 4-й степени продолжительностью свыше 14 дней либо развитие угрожающих жизни проявлений токсичности.
- Негематологическая токсичность 3-й и 4-й степени, рецидивирующая несмотря на два предшествующих снижения дозы.
- Гематологическая токсичность 4-й степени продолжительностью свыше 7 дней несмотря на два предшествующих снижения дозы.
- Трансформация заболевания в острый миелоидный лейкоз с уровнем бластов > 30%.

4. Тактика постиндукционной терапии

При доказанной эффективности терапии азациитидином после 6-го курса — продолжение проведения курсов в прежнем режиме с интервалами 21—35 дней, в зависимости от степени цитопении. Перед каждым курсом желательно выполнять стерильную пункцию.

По мере увеличения количества проведенных курсов увеличивается вероятность развития выраженной миелосупрессии, поэтому необходимо выполнять трепанобиопсию после каждого 4—6-го курса терапии.

При усугублении цитопенического синдрома, обусловленного выраженной гипоплазией кроветворения, — окончание лечения азациитидином.

Если в процессе дальнейшей терапии диагностируют прогрессию заболевания или трансформацию в острый лейкоз, азациитидин необходимо отменить, а последующее лечение желательно проводить в соответствии с протоколом лечения вторичных ОМЛ [25].

5. Общая длительность терапии

При эффективности азациитидина необходимо проведение длительного лечения, до прогрессии или трансформации заболевания в ОМЛ.

При наличии HLA-идентичного донора (родственного или неродственного) после достижения положительного ответа желательно выполнение трансплантации СКК [24].

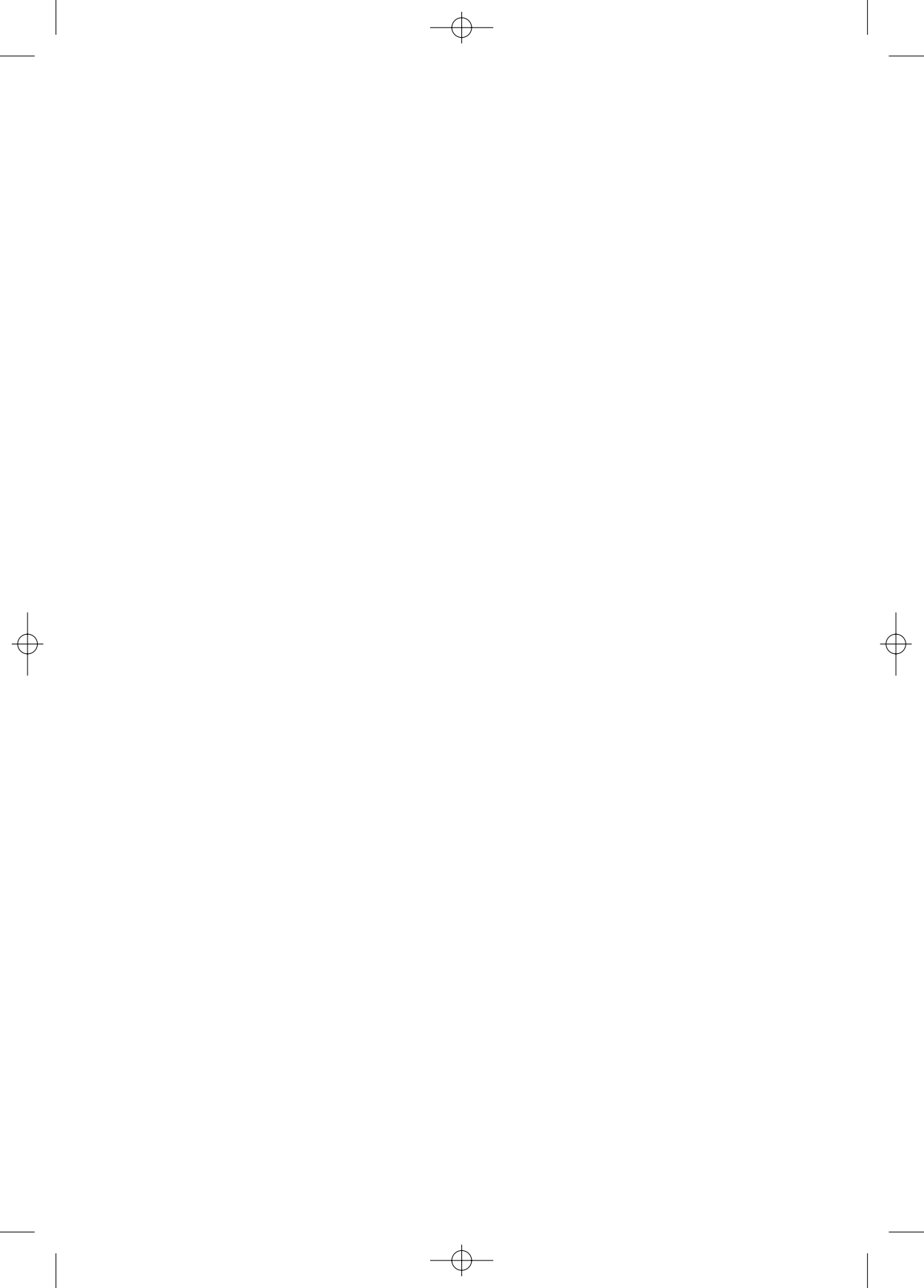
6. Рецидив после отмены азациитидина

При развитии рецидива болезни после отмены азациитидина возможно повторное его использование в том же режиме или смена на децитабин.

Литература

1. Cazzola M, Anderson JE, Ganser A, Hellstrom-Lindberg E. A patient-oriented approach to treatment of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 1998; 83:910–935.
2. Ferrara F, Leoni F, Pinto A et al. Fludarabine, cytarabine, and granulocyte-colony stimulating factor for the treatment of high risk myelodysplastic syndromes. *Cancer* 1999; 86:2006–2013.
3. Ehrlich M, Gama-Sosa MA, Huang LH et al. Amount and distribution of 5-methylcytosine in human DNA from different types of tissues of cells. *Nucleic Acids Res* 1982; 10:2709–2721.
4. Okano M, Bell DW, Haber DA, Li E. DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for de novo methylation and mammalian development. *Cell* 1999; 99:247–257.
5. Leone G, Teofili L, Voso MT, Lubbert M. DNA methylation and demethylating drugs in myelodysplastic syndromes and secondary leukemias. *Haematologica* 2002; 87:1324–1341.
6. Quesnel B, Guillemin G, Vereecque R et al. Methylation of the p15(INK4b) gene in myelodysplastic syndromes is frequent and acquired during disease progression. *Blood* 1998; 91:2985–2990.
7. Aggerholm A, Guldberg P, Hokland M, Hokland P. Extensive intra- and interindividual heterogeneity of p15INK4B methylation in acute myeloid leukemia. *Cancer Res* 1999; 59:436–441.
8. Jones PA, Taylor SM. Cellular differentiation, cytidine analogs and DNA methylation. *Cell* 1980; 20:85–93.
9. Constantinides PG, Taylor SM, Jones PA. Phenotypic conversion of cultured mouse embryo cells by aza pyrimidine nucleosides. *Dev Biol* 1978; 66:57–71.
10. Creusot F, Acs G, Christman JK. Inhibition of DNA methyltransferase and induction of Friend erythroleukemia cell differentiation by 5-azacytidine and 5-aza-2'-deoxycytidine. *J Biol Chem* 1982; 257:2041–2048.
11. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2002; 20:2429–2440.
12. Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL et al. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2006; 24:3895–3903.
13. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009; 10:223–232.
14. Braun T, Droin N, Renzis B et al. A phase II study of decitabine in advanced chronic myelomocytic leukemia (CMML). *Blood* 2010; 116: abstract 1873.
15. Komrokji R, Al Ali N, Alrawi E et al. Azacitidine for treatment of therapy related myelodysplastic syndrome. *Blood* 2011; 118: abstract 1712.
16. Momparler RL, de Vos D. 5-Aza-2'-Deoxycytidine: Preclinical and Clinical Studies. — Haarlem, The Netherlands: PCH Publications, 1990.
17. Van Groeningen CJ, Leyva A, O'Brien AM et al. Phase I and pharmacokinetic study of 5-aza-2'-deoxycytidine (NSC 127716) in cancer patients. *Cancer Res* 1986; 46:4831–4836.

18. Wijermans PW, Krulder JW, Huijgens PC, Neve P. Continuous infusion of low-dose 5-Aza-2'-deoxycytidine in elderly patients with high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 1997; 11:1–5.
19. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer* 2006; 106:1794–1803.
20. Lubbert M, Wijermans P, Kunzmann R et al. Cytogenetic responses in high-risk myelodysplastic syndrome following low-dose treatment with the DNA methylation inhibitor 5-aza-2'-deoxycytidine. *Br J Haematol* 2001; 114:349–357.
21. Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G et al. Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2007; 109:52–57.
22. Kantarjian HM, O'Brien S, Shan J et al. Update of the decitabine experience in higher risk myelodysplastic syndrome and analysis of prognostic factors associated with outcome. *Cancer* 2007; 109:265–273.
23. Gore SD. New ways to use DNA methyltransferase inhibitors for the treatment of myelodysplastic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011:550–555.
24. Feanux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: A randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009; 10:223–232.
25. Паровичникова ЕН, Исаев ВГ. Протокол лечения вторичных и трансформировавшихся из МДС ОМЛ // Программное лечение лейкозов / Под ред. Савченко ВГ. — М.: ГНЦ РАМН, 2008; стр. 79–94.



Е. А. Михайлова, В. Г. Савченко

**Протокол программного
лечения больных
апластической анемией:
комбинированная
иммуносупрессивная
терапия**

Руководитель протокола

В. Г. Савченко

Координатор

Е. А. Михайлова
тел. +7 (495) 613-2690
mea@blood.ru

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Введение

Апластическая анемия — заболевание системы крови, характеризующееся глубокой панцитопенией, которая развивается в результате угнетения костномозгового кроветворения.

Одним из ведущих механизмов поражения кроветворения при апластической анемии считается иммунная агрессия, направленная на клетки — предшественники гемопоэза [1—3].

Благодаря многочисленным исследованиям, опубликованным за последние годы, доказано, что костномозговая недостаточность при апластической анемии обусловлена подавлением пролиферации гемопоэтических клеток-предшественников активированными Т-лимфоцитами и естественными киллерами. Установлена повышенная продукция цитокинов, обладающих ингибирующим действием на гемопоэтические клетки (интерферон γ , фактор некроза опухолей α) или стимулирующих пролиферацию и активацию Т-лимфоцитов (интерлейкин 2). Активация лимфоцитов, экспансия цитотоксических Т-клонов и выброс медиаторов иммунной супрессии кроветворения приводят к нарушению процессов пролиферации и к стимуляции апоптоза клеток-предшественников, вследствие чего происходит значительное уменьшение пула гемопоэтических клеток и развитие аплазии костного мозга.

Современная тактика лечения взрослых больных апластической анемией — это трансплантация аллогенного костного мозга и/или комбинированная иммуносупрессивная терапия, включающая два основных препарата, обладающих выраженным иммуносупрессивным действием: антиtimoцитарный глобулин (АТГ) и циклоспорин [4—11]. Программы лечения больных апластической анемией могут включать и другие терапевтические воздействия, в частности спленэктомия, использование современных иммуносупрессивных или иммунокорректирующих агентов.

Трансплантация костного мозга (ТКМ) в рамках алгоритма лечения больных апластической анемией занимает определенное место: наличие гистосовместимого донора костного мозга, молодой возраст, короткий гемотрансфузионный анамнез и тяжелая форма заболевания — условия, при которых ТКМ может рассматриваться как терапия выбора. Существенным недостатком этого метода является ограниченная возможность применения, связанная с отсутствием донора костного мозга у большинства пациентов. Совершенствование иммуносупрессивной терапии, использование различных комбинаций иммуносупрессивных препаратов позволили значительно повысить эффективность лечения апластической анемии [12—16]. Но длительная выживаемость больных тяжелой апластической анемией остается невысокой: только 70—80% пациентов переживают 5 лет. Эффективность лечения в первую очередь зависит от тяжести заболевания и возможности реализации на ранних этапах течения болезни программы комбинированной иммуносупрессивной терапии или ТКМ. Однако далеко

не всегда иммуносупрессивная терапия начинается в первые месяцы после установления диагноза. К сожалению, у большинства больных апластической анемией на первых этапах лечения используются глюкокортикоиды. Известно, что длительное применение глюкокортикоидов может сопровождаться развитием тяжелых осложнений (кушингоидный синдром, артериальная гипертензия, стероидный диабет, остеопороз, асептический некроз костей, язвенное поражение слизистой желудочно-кишечного тракта и др.) в отсутствие стойкого терапевтического эффекта. Длительная глубокая гранулоцитопения в сочетании с глюкокортикоидами, в частности с преднизолоном, как правило, приводит к развитию тяжелых инфекционных осложнений, требующих интенсивной антибактериальной терапии, создающих неблагоприятные условия для начала иммуносупрессивной терапии и ухудшающих ее эффективность. Следует отметить, что нередко в современных программах лечения взрослых больных апластической анемией необоснованно применяются колониестимулирующие факторы [9, 11]. Кроме того, недооценивается роль脾эктомии, эффективность которой при нетяжелой форме заболевания четко доказана [17].

Анализ эффективности программной терапии взрослых больных апластической анемией, находившихся на лечении в ГНЦ в 2000—2010 гг., позволяет рекомендовать разработанный алгоритм лечения как основной протокол иммуносупрессивной терапии взрослых больных апластической анемией.

Показания к проведению программной иммуносупрессивной терапии при апластической анемии

Программная комбинированная иммуносупрессивная терапия проводится больным от 15 до 60 лет и старше с диагнозом апластическая анемия, установленным на основании данных анализа периферической крови, миелограммы (стерильная пункция) и гистологических препаратов костного мозга (билатеральная трепанобиопсия подвздошной кости), в отсутствие противопоказаний.

Основные критерии диагноза апластической анемии

- Трехростковая цитопения: анемия (гемоглобин < 110 г/л), гранулоцитопения (гранулоциты $< 2,0 \times 10^9$ /л), тромбоцитопения (тромбоциты $< 100,0 \times 10^9$ /л).
- Снижение клеточности костного мозга и отсутствие мегакариоцитов по данным пунктата костного мозга.
- Аплазия костного мозга в биоптате подвздошной кости (преобладание жирового костного мозга).

Выделяют следующие **критерии тяжести апластической анемии (АА):**

- **нетяжелая АА:** гранулоцитопения $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$;
- **тяжелая АА:** гранулоцитопения $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения $< 20,0 \times 10^9/\text{л}$;
- **сверхтяжелая (очень тяжелая) АА:** гранулоцитопения $< 0,2 \times 10^9/\text{л}$.

При определении тяжести апластической анемии учитываются результаты не менее трех анализов периферической крови на момент диагностики заболевания до начала лечения.

Рефрактерная АА диагностируется в случае отсутствия эффекта от проводимой комбинированной иммуносупрессивной терапии через 6—9 месяцев от начала лечения или после II этапа лечения (после второго курса АТГ).

Противопоказания к проведению программной иммуносупрессивной терапии

Противопоказаниями к проведению комбинированной иммуносупрессивной терапии служат тяжелые соматические заболевания, сопровождающиеся сердечно-сосудистой, почечной, печеночной, дыхательной недостаточностью.

Геморрагический синдром и инфекционные осложнения следует рассматривать как временные противопоказания, которые должны быть купированы до начала иммуносупрессивной терапии антитимоцитарным глобулином или циклоспорином и до проведения спленэктомии.

В случае тяжелых инфекционных осложнений (сепсис, пневмония) иммуносупрессивной терапии должна предшествовать интенсивная противoinфекционная терапия, проводимая с учетом возбудителя (бактерии, грибы, вирусы). Антитимоцитарный глобулин или циклоспорин назначаются через 5—7 дней после нормализации температуры и исчезновения клинической симптоматики.

При наличии геморрагического синдрома циклоспорин может быть назначен параллельно с заместительной терапией донорскими тромбоцитами.

Комбинированная иммуносупрессивная терапия

Комбинированная иммуносупрессивная терапия больных апластической анемией проводится по программам, включающим несколько этапов (рис. 1).

I этап. Антитимоцитарный глобулин (АТГ) назначается на первом этапе лечения.

В случаях непереносимости препарата, его отсутствия, а также при нетяжелой АА лечение может быть начато со спленэктомии.

Через 2—3 недели от начала курса АТГ (после купирования симптомов сывороточной болезни) или после спленэктомии начинается терапия циклоспорином.

Стартовая суточная доза циклоспорина — 10 мг/кг. Коррекция суточной дозы проводится с учетом индивидуальной переносимости препарата и содержания циклоспорина в сыворотке крови.

II этап. Через 3—6 месяцев от начала иммуносупрессивной терапии при отсутствии положительной клинико-гематологической динамики в программу лечения включается второй курс терапии АТГ или спленэктомия. Если на первом этапе была осуществлена спленэктомия, то проводится первый курс терапии АТГ. Терапия циклоспорином должна быть продолжена.

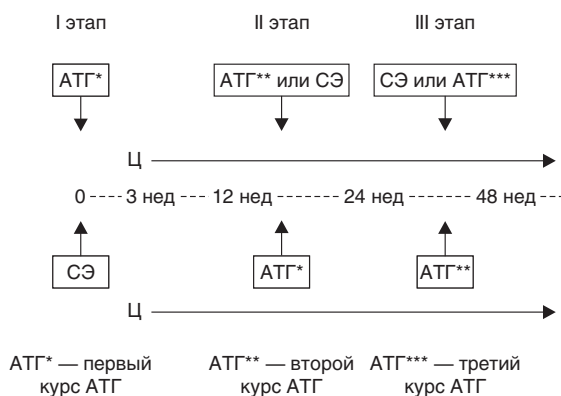


Рисунок 1. Алгоритм иммуносупрессивной терапии взрослых больных апластической анемией (ГНЦ, 2000 г.). СЭ — спленэктомия; Ц — циклоспорин.

III этап. Через 6—12 месяцев от начала иммуносупрессивной терапии при рефрактерном течении АА и сохраняющейся зависимости больного от трансфузий донорских эритроцитов и тромбоцитов проводится второй или третий курс АТГ или оперативное вмешательство (спленэктомия), если оно не было выполнено на предшествующих этапах лечения.

Курс терапии циклоспорином у больных рефрактерной апластической анемией продолжается 18—24 месяца и более (не менее 12 месяцев после достижения ремиссии).

Курс терапии АТГ соответствует протоколам № 1 и № 2. В течение первых 21—28 дней курса больной находится в асептических условиях односторонней палаты.

Перед началом курса устанавливается подключичный катетер. Пункция подключичной вены осуществляется под контролем количества тромбоцитов периферической крови и после трансфузии тромбоконцентрата (не менее 6 доз).

Протокол применения антиtimoцитарного глобулина при апластической анемии № 1

За 2 дня до начала терапии АТГ назначают:

Триметоприм/сульфаметоксазол	Бисептол, 480 мг внутрь 1 раз в сутки или 3 раза в неделю (при этом режиме дозирования расчет суточной дозы препарата проводят по триметоприму — 2,5—5 мг/кг/сут — и разделяют ее на 2 приема в день) в течение 3 недель
Преднизолон	30 мг в сутки внутрь
Кальций-ДЗ Никомед	1—2 таблетки в день в течение 4 недель

Ежедневно в течение 5 дней:

АТГ ¹	Атгам, 20 мг/кг ² , или Тимоглобулин, 3,75 мг/кг в сутки внутривенно капельно в течение 12 часов ³
Глюкокортикоиды	Преднизолон, 60 мг, или Метипред, 125—250 мг, 2 раза в сутки внутривенно капельно (до и после АТГ)
Антигистаминные препараты	2 раза в сутки внутривенно капельно (до и после АТГ)

Трансфузионная терапия:

Донорские тромбоциты	Тромбоконцентрат, при тромбоцитах менее $20,0 \times 10^9/\text{л}$ и при геморрагическом синдроме ежедневно
Донорские эритроциты	Эритроцитная масса, при гемоглобине менее 80 г/л ежедневно или через день

С 14-го дня курса⁴ (при отсутствии или после исчезновения клиники сывороточной болезни) начинают постепенное снижение суточной дозы преднизолона, принимаемого внутрь, до полной отмены на 21—24-й день.

¹ Перед первым введением АТГ проверяется индивидуальная чувствительность больного к белку с помощью двукратной внутрикожной пробы с противостолбнячной сывороткой.

² Возможно использование 40 мг/кг в сутки в течение 4 дней.

³ Суточная доза препарата вводится в 1200—1600 мл физиологического раствора.

⁴ Первый день курса — день первого введения АТГ.

Протокол применения антиtimoцитарного глобулина при апластической анемии № 2

Протокол № 2 проводится при тяжелой АА больным с эпизодами лихорадки (более 38°C) без выявленного очага инфекции или после купирования клинически и микробиологически доказанных инфекционных осложнений (не ранее чем через 5—7 дней после нормализации температуры). В протокол № 2 включаются противогрибковые препараты: у больных с наличием грибковых инфекций в анамнезе для их вторичной

профилактики и у больных без подтвержденных микозов, но имевших тяжелые инфекционные осложнения до начала иммуносупрессивной терапии.

За 2 дня до начала терапии АТГ назначают:

Флуконазол	Дифлюкан , 400 мг внутрь или внутривенно один раз в сутки в течение 3 недель
Триметоприм/сульфаметоксазол	Бисептол , 480 мг внутрь 1 раз в сутки или 3 раза в неделю (при этом режиме дозирования расчет суточной дозы препарата проводят по триметоприму — 2,5—5 мг/кг/сут — и разделяют ее на 2 приема в день) в течение 3 недель
Ацикловир	По 200 мг 3 раза в сутки внутривенно (больным, имеющим в анамнезе герпетическую инфекцию — herpes simplex, herpes zoster)
Преднизолон	30 мг в сутки внутрь
Кальций-Д3 Никомед	1—2 таблетки в день в течение 4 недель

Ежедневно в течение 5 дней:

АТГ¹	Атгам , 20 мг/кг в сутки внутривенно капельно в течение 12 часов ²
Глюкокортикоиды	Преднизолон , 60—90 мг, или Метипред , 125—250 мг, 2 раза в сутки внутривенно капельно (до и после АТГ)
Антигистаминные препараты	2 раза в сутки внутривенно капельно (до и после АТГ)

Трансфузионная терапия:

Донорские тромбоциты	Тромбоконцентрат , при тромбоцитах менее $20,0 \times 10^9/\text{л}$ и при геморрагическом синдроме ежедневно
Донорские эритроциты	Эритроцитная масса , при гемоглобине менее 80 г/л ежедневно или через день

Антибиотики широкого спектра действия	Цефалоспорины 3-го или 4-го поколения в сочетании с аминогликозидами либо монотерапия карбапенемами: внутривенно капельно в течение 2—3 недель ³

С 14-го дня курса⁴ (при отсутствии или после исчезновения клиники сывороточной болезни) начинают постепенное снижение суточной дозы **преднизолона**, принимаемого внутрь, до полной отмены на 21—24-й день.

¹ Перед первым введением АТГ проверяется индивидуальная чувствительность больного к белку с помощью двукратной внутрикожной пробы с противостолбнячной сывороткой.

² Суточная доза препарата вводится в 1200—1600 мл физиологического раствора.

³ После отмены антибиотиков доза противогрибковых препаратов уменьшается в 2 раза.

⁴ Первый день курса — день первого введения АТГ.

Протокол применения циклоспорина при апластической анемии

Циклоспорин назначается через 2—3 недели после начала курса АТГ или после脾эктомии. Начальная доза препарата — 10 мг/кг в сутки. У больных старше 60 лет стартовая доза может быть снижена до 5 мг/кг в сутки. В дальнейшем суточная доза изменяется в зависимости от индивидуальной переносимости препарата: снижение суточной дозы циклоспорина проводится при повышении его уровня в сыворотке выше нормы (200—400 нг/мл), повышении содержания в сыворотке креатинина, билирубина, активности печеночных ферментов, а также при появлении клинических симптомов токсичности препарата. Средняя суточная доза циклоспорина на протяжении курса лечения колеблется в пределах 4—5 мг/кг. Продолжительность курса составляет от 18 (нетяжелая АА) до 24 (тяжелая АА) месяцев.

Терапия циклоспорином проводится в сочетании с препаратами магния (Магне В6, Магнерот) и под контролем содержания магния в сыворотке.

Гемотрансфузионная терапия при апластической анемии

Лечение антитимоцитарным глобулином и циклоспорином, проведение脾эктомии невозможны без современной заместительной трансфузионной терапии компонентами крови. В первую очередь это касается использования эритроцитарной массы и тромбоконцентрата, алгоритм применения которых определяется тяжестью течения болезни, то есть выраженностью анемического и геморрагического синдромов, и этапом терапии.

Для купирования анемического синдрома при АА должна использоваться эритроцитарная масса, очищенная от лейкоцитов и тромбоцитов, с учетом фенотипа эритроцитов донора и реципиента. Для однократного переливания донорских тромбоцитов используют не менее 6—10 доз тромбоконцентрата, полученного от одного донора; трансфузии проводят с частотой от 1 раза в неделю до 1 раза в день. Использование тромбоконцентратов, приготовленных при четырехкратном тромбоцитаферезе, позволяет значительно уменьшить число доноров и снизить риск алло-сенсibilизации пациентов. При тяжелом геморрагическом синдроме, характеризующемся маточными, желудочно-кишечными кровотечениями, сопровождающемся развитием ДВС-синдрома, необходимо использовать свежезамороженную плазму.

Тактика использования компонентов крови зависит от этапа иммуносупрессивной терапии.

В период подготовки к курсу лечения АТГ или к脾эктомии необходимо купировать геморрагический синдром, если он имеет место, и повысить количество тромбоцитов выше $30,0 \times 10^9/\text{л}$, а уровень гемоглобина — выше 80,0 г/л. Частота переливаний определяется индивидуально.

Гемотрансфузионное обеспечение курса терапии АТГ (5 дней) и раннего послекурсового периода (2—3 недели) требует наиболее интенсив-

ной гемотрансфузионной поддержки: эритроцитная масса и тромбоконцентрат применяются с такой частотой и в таком объеме, которые необходимы для поддержания уровня гемоглобина выше 80 г/л и количества тромбоцитов выше $40,0\text{--}60,0 \times 10^9/\text{л}$.

Тактика гемотрансфузионной терапии в период индукции ремиссии на фоне приема циклоспорина вырабатывается индивидуально и зависит от критических для данного больного уровней гемоглобина и тромбоцитов.

Тактика заместительной трансфузионной терапии компонентами крови (донорские эритроциты и тромбоциты) при **рефрактерной апластической анемии** определяется степенью трансфузионной зависимости больного. Трансфузии эритроцитной массы больным рефрактерной апластической анемией должны осуществляться при динамическом контроле за показателями обмена железа. Перегрузка железом в результате множественных гемотрансфузий служит показанием к проведению хелаторной терапии.

При повышении ферритина сыворотки > 1000 нг/мл в программу лечения больных рефрактерной апластической анемией рекомендуется включить **Эксиджад (деферазирокс)**. Эксиджад назначают внутрь в таблетках в средней суточной дозе 20 мг/кг; в зависимости от уровня ферритина сыворотки, переносимости терапии препаратом и сопутствующей патологии возможно уменьшение или увеличение дозы на 5—10 мг/кг/сут.

Основные осложнения иммуносупрессивной терапии

Основные осложнения терапии антилимфоцитарным глобулином

Аллергические и анафилактические реакции во время введения АТГ. Озноб, лихорадка, эритематозная или уртикарная сыпь встречаются у 30—60% больных. В этих случаях увеличивают дозы вводимых глюкокортикоидов и антигистаминных препаратов в 1,5—2 раза и по возможности продолжают введение АТГ.

Значительно реже (у 2—3% больных) развиваются бронхоспазм, отек Квинке, артериальная гипотензия. В этих случаях прекращают введение АТГ и проводят соответствующее лечение.

Сывороточная болезнь обычно развивается на 7—14-й день (5—20-й день) от начала терапии более чем у 50% больных. Лихорадка, папулезные высыпания на коже, кожный зуд, полиартралгии, миалгии, головная боль, тошнота — наиболее часто встречающиеся симптомы сывороточной болезни; реже наблюдаются транзиторное повышение активности аминотрансфераз, повышение артериального давления, желудочно-кишечные расстройства; в 1—2% случаев могут иметь место эпилептические судороги. Назначение антигистаминных препаратов и глюкокортикоидов (преднизолон, 30—60 мг в сутки) в течение 1—2 недель, как правило, купирует сывороточную болезнь. В тяжелых случаях проводят сеансы плазмафереза.

Для предупреждения развития тяжелых аллергических осложнений рекомендуется непосредственно перед введением АТГ обязательно проводить внутрикожные тесты на чувствительность больного к препарату.

Усиление геморрагического синдрома на фоне введения или после введения АТГ требует интенсивной заместительной терапии трансфузиями тромбоконцентрата и свежезамороженной плазмы.

Основные осложнения терапии циклоспорином

Наиболее часто встречающимся осложнением можно считать нарушение функции почек, связанное с нефротоксичностью препарата; при этом наблюдаются повышение содержания креатинина в сыворотке, периферические отеки и олигурия. Нередко повышается артериальное давление, появляются тремор пальцев рук, парестезии, головные боли, в редких случаях — энцефалопатия. У трети больных отмечается гиперплазия десен. Тошнота, рвота, боли в животе, диарея встречаются в 10—13% случаев. Гипербилирубинемия можно обнаружить у 30% больных, но повышение активности печеночных аминотрансфераз наблюдается значительно реже. Могут иметь место электролитные нарушения: гиперкалиемия, гипомагниемия. В некоторых случаях наблюдаются гинекомастия; гипертрихоз, а также аллергические реакции (аллергическая сыпь). Следует отметить, что чаще всего перечисленные осложнения появляются на фоне приема максимальной дозы циклоспорина (10 мг/кг в сутки) в первые 2—3 недели терапии.

Токсические осложнения терапии циклоспорином, как правило, корректируются уменьшением суточной дозы (на 25—50%) или временной отменой препарата. В ряде случаев необходима сопутствующая симптоматическая терапия.

Инфекционные осложнения иммуносупрессивной терапии

Инфекционные осложнения при проведении иммуносупрессивной терапии возникают у большинства больных апластической анемией. На первых этапах терапии преобладают инфекции, вызванные бактериями, в дальнейшем, по мере удлинения периода гранулоцитопении и усиления иммуносупрессии, доминируют оппортунистические инфекции, обусловленные грибами, прежде *Aspergillus spp.*, пневмоцистами, герпесвирусами. К особенностям инфекционных осложнений, регистрируемых при апластической анемии, относят высокую частоту выявления возбудителя (микробиологически подтвержденные инфекции составляют до 75%) и преобладание смешанной микрофлоры в этиологии инфекционного процесса. Инфекции, вызванные разными микроорганизмами, могут как регистрироваться на «старте» возникновения инфекционных осложнений, так и возникать последовательно в процессе терапии этих осложнений. Первым симптомом инфекции является лихорадка. Лихорадка при гранулоцитопении (нейтропении) расценивается как инфекционная, если температура тела поднимается вы-

ше 38°C, сохраняется в течение 2 часов и не связана с введением пирогенных препаратов. Наличие лихорадки и/или очага инфекции у больных апластической анемией является основанием для назначения антимикробных средств. На первом этапе эмпирической антибактериальной терапии применяют антибиотики, обладающие широким спектром действия, который обязательно включает граммотрицательные бактерии, в том числе синегнойную палочку. Антибиотики назначают в максимальных или субмаксимальных дозах до получения результатов бактериологического исследования. Используют сочетание цефалоспоринов 3-го или 4-го поколения (цефоперазон/сульбактам, цефепим или цефтазидим) с амикацином. Эмпирическая терапия одним антибиотиком, за исключением карбапенемов, не проводится. Дальнейшая модификация терапии осуществляется в соответствии с результатами микробиологических исследований.

Эмпирическое назначение противогрибковых препаратов (амфотерицин В, вориконазол или каспофунгин) проводится на 3–7-й день фебрильной лихорадки, сохраняющейся при терапии антибиотиками широкого спектра действия. Более раннее применение противогрибковых препаратов (на 3–4-й день) показано в случаях, когда наряду с фебрильной лихорадкой имеется один из следующих признаков: инфильтрат в легких, колонизация слизистых дрожжевыми грибами **Candida spp.**, инвазивный микоз в анамнезе. При микробиологически подтвержденной инфекции, вызванной грамположительными бактериями (выделение бактерий из крови или бронхоальвеолярной жидкости), к антибиотикам первого этапа добавляют ванкомицин. При инфекциях, вызванных ванкомициноустойчивыми энтерококками, назначают линезолид (Зивокс).

Самыми частыми инфекционными осложнениями, развивающимися на фоне приема циклоспорина, являются пневмоцистная пневмония и герпетические инфекции. Поражение легких, вызванное данными микроорганизмами, диагностируется при проведении бронхоальвеолярного лаважа с использованием комплекса исследований, включающего иммуноферментный метод и ПЦР.

Оценка результатов лечения

Оценка результатов лечения проводится по следующим критериям.

- **Ремиссия (полная или частичная)** — полная или частичная нормализация показателей гемограммы (гемоглобин $> 100,0$ г/л, гранулоциты $> 1,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты $> 100,0 \times 10^9$ /л) и отсутствие потребности в заместительной терапии компонентами крови.
- **Клинико-гематологическое улучшение** — улучшение показателей гемограммы (гемоглобин $> 80,0$ г/л, гранулоциты $> 1,0 \times 10^9$ /л, тромбоциты $> 20,0 \times 10^9$ /л), исчезновение или значительное уменьшение зависимости от трансфузий компонентов крови. Результаты лечения оценивают через 3, 6, 9, 12, 18, 24 месяца и далее ежегодно.

Протокол обследования больных апластической анемией до начала и в процессе иммуносупрессивной терапии

До начала лечения

- Общий анализ периферической крови.
- Цитологическое и цитогенетическое исследования костного мозга (стерильная пункция), гистологическое исследование костного мозга (билатеральная трепанобиопсия).
- Биохимическое исследование крови (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, аминотрансферазы, ЛДГ, магний, натрий, калий, кальций, железо сыворотки, ферритин сыворотки, общая железосвязывающая способность сыворотки, насыщение трансферрина железом, трансферрин); коагулограмма; иммунофенотипирование эритроцитов и гранулоцитов с целью выявления ПНГ-клона.
- Электрокардиография.
- Рентгенография грудной клетки; КТ грудной клетки.
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (печень, селезенка).
- Общий анализ мочи.
- Микробиологические исследования (посев со слизистой оболочки рта, посев крови; посев мочи).
- Определение маркеров гепатитов В и С, герпесвирусов (иммуноферментный метод и ПЦР).
- Консультации невропатолога, окулиста, отоларинголога, гинеколога.

Во время курса лечения АТГ (5 дней)

- Общий анализ периферической крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты): ежедневно или через день.
- Биохимическое исследование крови (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, аминотрансферазы, ЛДГ, магний, натрий, калий, кальций): 2—3 раза.
- Коагулограмма: 1—2 раза.
- Общий анализ мочи: ежедневно.

После курса лечения АТГ и на фоне терапии циклоспорином (в течение первых 2—3 месяцев)

- Общий анализ периферической крови: 1 раз в неделю.
- Биохимическое исследование крови: 1 раз в неделю.
- Коагулограмма: 1 раз в неделю.
- Общий анализ мочи: 1 раз в неделю.

- Рентгенологические исследования, включая КТ грудной клетки, а также бактериологические исследования: при стойком (в течение суток) повышении температуры выше 37,5—38,0°C.
- Определение содержания циклоспорина в сыворотке: 1 раз в неделю в течение первого месяца лечения, в дальнейшем 1 раз в 2—4 недели.
- Определение маркеров гепатитов В и С (иммуоферментный метод и ПЦР): 1 раз в месяц, затем 1 раз в 3—6 месяцев.

В дальнейшем контрольные обследования больного (общий анализ периферической крови, биохимическое исследование крови, общий анализ мочи) проводится 1 раз в неделю или каждые 2—4 недели. Стерильную пункцию и трепанобиопсию выполняют каждые 6—12 месяцев; иммунофенотипирование эритроцитов и гранулоцитов с целью выявления ПНГ-клона — каждые 6—12 месяцев.

Заключение

Основные принципы программного лечения взрослых больных АА могут быть сформулированы следующим образом.

Программа лечения больных АА — это комплекс лечебных мероприятий, проводимых поэтапно в течение года и более, включающий антитимоцитарный глобулин, циклоспорин, при необходимости — повторные курсы антитимоцитарного глобулина, спленэктомию, и позволяющий добиться длительной выживаемости у 70—80% больных тяжелой АА и у 90% больных нетяжелой АА.

Использование антитимоцитарного глобулина на первом этапе лечения следует рассматривать как терапию выбора для всех больных АА (тяжелой и нетяжелой), не имеющих гистосовместимого донора костного мозга, поскольку такая тактика лечения позволяет в течение года у большинства больных добиться полной или частичной ремиссии.

Длительный прием циклоспорина (18—24 месяца и более) в оптимальной для данного больного дозе, которая подбирается индивидуально с учетом переносимости препарата пациентом, является обязательным условием любой программы лечения АА. Продолжительность курса терапии циклоспорином для больных нетяжелой АА должна составлять не менее 18 месяцев, для больных тяжелой АА — не менее 24 месяцев.

Интенсификация иммуносупрессивной терапии на втором этапе лечения (повторные курсы АТГ, спленэктомия) улучшает результаты лечения у большинства больных АА.

Спленэктомия в программе комбинированной терапии взрослых больных АА может рассматриваться как альтернативный антитимоцитарному глобулину метод лечения нетяжелой АА. При тяжелой АА спленэктомия может быть включена в программу лечения на первом этапе в случае непереносимости антитимоцитарного глобулина или временного отсутствия препарата и на втором этапе лечения больных рефрактерной АА, то есть не ответивших на первый этап (АТГ) иммуносупрессивной терапии в течение 3—6 месяцев.

Эффективность иммуносупрессивной терапии зависит и от качества поддерживающей терапии: адекватной и интенсивной заместительной терапии (трансфузий эритроцитарной, тромбоцитарной масс, свежзамороженной плазмы), своевременно назначенной и достаточно длительной антимикробной терапии, использования плазмафереза или плазмообмена для купирования геморрагического синдрома при рефрактерности к трансфузиям донорских тромбоцитов, а также в тяжелых случаях сыновоточной болезни. Программа лечения больных АА, включающая анти-тимочитарный глобулин и циклоспорин, позволяет ограничить применение у них глюкокортикоидов, назначение которых допускается только в протоколах курсовой терапии АТГ.

Длительная выжидательная тактика ведения больных АА ухудшает эффективность последующей терапии. Вопрос о выборе программы лечения в каждом конкретном случае должен быть решен сразу же после установления диагноза АА, подтвержденного результатами гистологического исследования костного мозга (трепанобиопсия).

Интенсивная комбинированная иммуносупрессивная терапия, начинающаяся на первых этапах болезни, позволяет в течение 6—12 месяцев добиться у большинства больных АА независимости от гемотрансфузионной терапии и развития в дальнейшем стабильной ремиссии.

Таким образом, комбинированная иммуносупрессивная терапия, осуществляемая по разработанной программе поэтапно в зависимости от тяжести заболевания и получаемого ответа на лечение, обладает высокой эффективностью и способствует длительной выживаемости большинства больных апластической анемией.

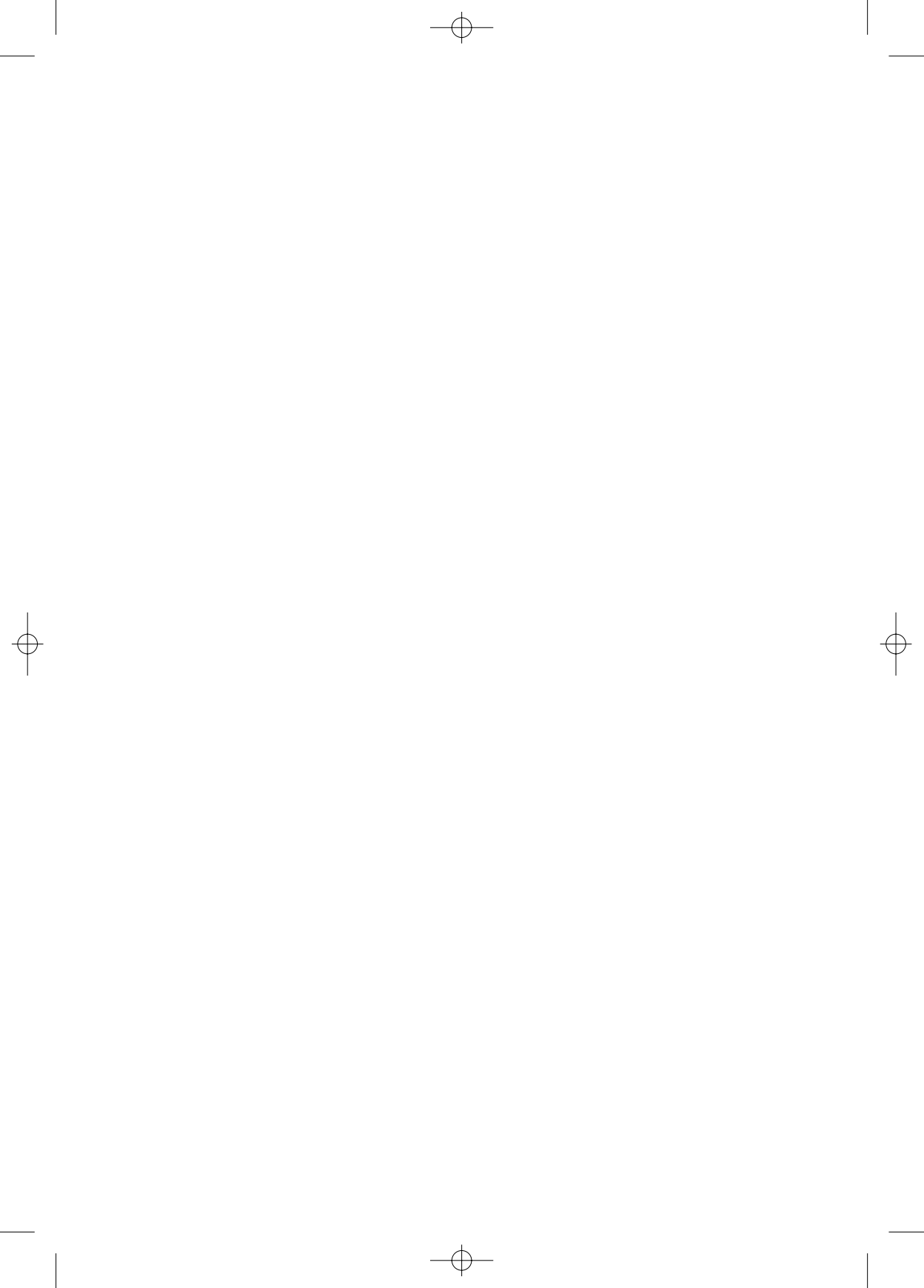
Литература

1. Young NS, Maciejewski J. The pathophysiology of acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* 1997; 336:1365—1372.
2. Maciejewski JP, O'Keefe C, Gondek L, Tiu R. Immune-mediated bone marrow failure syndromes of progenitor and stem cells: molecular analysis of cytotoxic T cell clons. *Folia histochemica et cytobiologica* 2007; 45:5—14.
3. Young NS, Scheinberg P, Calado T. Aplastic anemia. *Curr Opin Hematol* 2008; 15:162—168.
4. Aplastic Anemia: Pathophysiology and Treatment. Eds. Schrezenmeier H, Bacigalupo A. — Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
5. Marsh JC. Results of immunosuppression in aplastic anaemia. *Acta Haematol* 2000; 103:26—32.
6. Bacigalupo A. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 2000; 95:1931—1934.
7. Frickhofen N. Immunosuppressive treatment of aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporine. *Semin Hematol* 2000; 37:56—68.
8. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H; German Aplastic Anemia Study Group. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A:

- 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood* 2003; 101:1236–1242.
9. Young NS. Immunosuppressive treatment of acquired aplastic anemia and immune-mediated bone marrow failure syndromes. *Int J Hematol* 2002; 75: 129–140.
 10. Михайлова ЕА, Устинова ЕН, Клясова ГА. Программное лечение больных апластической анемией // Программное лечение лейкозов / Под ред. Савченко ВГ. — М.: ГНЦ РАМН, 2008; стр. 328–342.
 11. Marsh J, Ball SE, Cavenagh J et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2009; 147:43–70.
 12. Михайлова ЕА, Савченко ВГ, Устинова ЕН и др. Лечение апластической анемии антилимфоцитарным глобулином. *Терапевтический архив* 1997; № 7: 33–39.
 13. Масчан АА, Богачева НЮ, Шнейдер ММ и др. Эффективность комбинированной иммуносупрессивной терапии в лечении приобретенной апластической анемии у детей. *Гематология и трансфузиология* 1998; № 5:37–40.
 14. Михайлова ЕА, Савченко ВГ, Устинова ЕН и др. Результаты программной терапии взрослых больных апластической анемией. *Проблемы гематологии* 2003; № 3:14–22.
 15. Maciejewski JP, Risitano AM. Aplastic anemia: management of adult patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:110–117.
 16. Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A et al. Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2007; 92:11–18.
 17. Михайлова ЕА, Савченко ВГ, Устинова ЕН и др. Спленэктомия — этап программной терапии больных апластической анемией. *Терапевтический архив* 2006; № 8:52–57.
 18. Виноградова МА, Клясова ГА, Михайлова ЕА и др. Инфекционные осложнения в дебюте апластической анемии. *Гематология и трансфузиология* 2007; № 4:16–21.
 19. Клясова ГА, Паровичникова ЕН, Галстян ГМ и др. Алгоритмы лечения и профилактики кандидоза и аспергиллеза у взрослых больных лейкозами, лимфомами и депрессиями кроветворения. *Гематология и трансфузиология* 2007; № 4:3–7.

Раздел III

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ



**Е. Н. Паровичникова, Г. А. Клясова,
А. Н. Соколов, С. М. Куликов, В. Г. Савченко**

Клинический протокол ОМЛ-01.10 по лечению острых миелоидных лейкозов взрослых

**Многоцентровое рандомизированное сравнение
эквивалентности двух вариантов консолидации:**

**1) два курса с идарубицином
и митоксантроном (7 + 3),**

**2) два курса цитарабина в средних дозах с
идарубицином и митоксантроном (IdAC I/M) —
после двух курсов индукции по программе 7 + 3 с
дозой даунорубицина 60 мг/м² и с последующей
поддерживающей терапией**

Новая редакция

Руководители протокола

В. Г. Савченко

Е. Н. Паровичникова
тел. +7 (495) 612-4313
elenap@blood.ru

Координаторы

Г. А. Клясова
тел. +7 (495) 612-5181
klias@blood.ru

А. Н. Соколов
тел. +7 (495) 612-4592
cat@blood.ru

С. М. Куликов
тел. +7 (495) 613-2471
kulikov@blood.ru

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Введение

Эффективность химиотерапии острых лейкозов зависит от двух ключевых факторов — специфичности цитостатического воздействия и адекватности сопроводительного лечения. Конечно, биологические особенности лейкомического клона — цитогенетические аномалии, молекулярные маркеры, кинетические свойства опухолевых клеток, их химиочувствительность — определяют прогноз заболевания в рамках современной химиотерапии, но только при условии соблюдения основного принципа лечения острых лейкозов: максимум эффективности (за счет специфичности и адекватности воздействия) при минимуме токсичности (за счет грамотной сопроводительной терапии). Долгосрочные результаты лечения ОМЛ взрослых в течение последних 20 лет принципиально не изменились. Пятилетняя общая выживаемость больных в возрасте до 60 лет, по данным больших кооперативных исследовательских групп, в среднем составляет 35—50%, варьируя от 10 до 90% в зависимости от молекулярно-генетических особенностей лейкоза. Частота летальных исходов, связанных с лечением, у этих больных составляет 7—18%. В лечении пожилых больных долгосрочные результаты не претерпели практически никаких изменений в течение трех последних десятилетий, и пятилетняя выживаемость не превышает 10—12% [1].

Российская исследовательская группа по изучению острых лейкозов с 1992 г. провела четыре рандомизированных клинических исследования у больных ОМЛ в возрасте от 16 до 60 лет, основными направлениями которых были:

- 1) применение 5-дневного курса этопозида в качестве второго цитостатического воздействия после стандартной программы 7 + 3 в период индукции и консолидации (ОМЛ-92);
- 2) уменьшение периода поддерживающего лечения с трех лет до одного года при увеличении разовой дозы даунорубицина с 45 мг/м² (на введение) до 60 мг/м² в программе 7 + 3 (ОМЛ-95);
- 3) сравнение годичной поддерживающей терапии с двумя курсами цитарабина в высоких дозах с даунорубицином после двух курсов индукции/консолидации 7 + 3 ± VP-16 (ОМЛ-01.01);
- 4) увеличение агрессивности противоопухолевого воздействия за счет применения 4 курсов высокодозной консолидации с поддерживающей терапией или без нее (ОМЛ-06.06).

За время проведения первых трех исследований удалось увеличить частоту полных ремиссий, существенно снизить летальность в период ремиссии. Тем не менее долгосрочные результаты не претерпели значительных изменений. Четвертое исследование — ОМЛ-06.06 — отличалось значительной агрессивностью цитостатического воздействия, которое, как мы полагали, и должно было улучшить долгосрочные результаты. Однако итоги этого исследования свидетельствовали о том, что при сохранении на прежнем уровне трехлетней общей и безрецидивной выживаемости существенно увеличилось число токсических и инфекционных осложнений.

Сравнительный анализ токсичности всех протоколов лечения больных ОМЛ, использованных в рамках Российского многоцентрового исследования, послужил основой для разработки оптимальной по критерию токсичность—эффективность программы терапии ОМЛ.

В анализ была включена информация по 1137 больным ОМЛ, пролеченным в рамках Российского многоцентрового исследования с 1992 г. В 1992—1995 гг. были рандомизированы 243 больных ОМЛ (медиана возраста 38 лет), в 1995—1999 гг. — 396 больных (медиана возраста 39 лет), в 2001—2006 гг. — 392 больных (медиана возраста 39 лет), в 2006—2009 гг. — 137 больных (медиана возраста 40 лет). Из анализа были исключены больные острыми промиелоцитарными лейкозами, которые включались в исследования ОМЛ-92 и ОМЛ-95. Эффективность лечения оценена у 899 больных. Процент адекватно заполненных отчетных форм по этим больным составил 60—70%, поэтому токсичность анализировали на основании данных 631 больного. Исходные клинико-лабораторные параметры больных, включенных в исследования в разные годы, представлены в табл. 1.

Таблица 1. Исходные клинико-лабораторные характеристики больных

Показатели (медиана, разброс)	Исследования			
	ОМЛ-92 (n = 113)	ОМЛ-95 (n = 121)	ОМЛ-01.01 (n = 310)	ОМЛ-06.06 (n = 70)
Гемоглобин, г/л	Нет данных	83 (35—141)	80 (32—168)	80 (37—121)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	10,4 (0,3—294)	11,0 (0,4—230)	16,0 (0,8—838)	19,1 (0,8—170)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	66 (0—214)	53 (1—384)	47 (0—999)	50 (1—362)
Бластные клетки в периферической крови, %	54 (0—99)	43 (0—97)	45 (0—98)	44,5 (0—98)
Бластные клетки в костном мозге, %	75 (30—99)	69,6 (13—99)	63 (10—98)	70 (12—96)
ЛДГ, ед	Нет данных	575 (64—2846)	717 (41—5840)	915(250—6544)

n — число проанализированных случаев.

Для оценки токсичности использованных протоколов мы применяли следующие критерии: 1) длительность лейкопении (число лейкоцитов менее $1 \times 10^9/\text{л}$) после курсов индукции и консолидации; 2) частота развития и спектр инфекционных осложнений; 3) объем заместительной терапии тромбоцитами; 4) выполняемость курса индукции; 5) выполняемость всего протокола. Косвенным критерием воспроизводимости протокола служило число принимавших участие в исследовании гематологических центров. Эффективность лечения оценивалась по частоте полных ремиссий, ранней летальности (смерть в период двух индукционных курсов) и летальности в ремиссии, трех-, пяти- и семилетней общей и безрецидивной выживаемости. Детали проведенных исследований отражены на рис. 1.

- 1992—1995 (ОМЛ-92)
 - 7 + 3 + VP-16, 3 года поддерживающей терапии (ротация 5-дневных курсов 7 + 3)
 - 7 + 3, 3 года поддерживающей терапии
- 1995—1999 (ОМЛ-95)
 - 7 + 3 (45), 3 года поддерживающей терапии
 - 7 + 3 (45), 1 год поддерживающей терапии
 - 7 + 3 (60), 1 год поддерживающей терапии
- 2001—2006 (ОМЛ-01.01)
 - 7 + 3 + VP-16 № 4, 1 год поддерживающей терапии
 - 7 + 3 + VP-16 № 2, 1 год поддерживающей терапии
 - 7 + 3 + VP-16 № 2, HAD № 2
- 2006—2009 (ОМЛ-06.06)
 - 7 + 3, HAM, HAM/HiDAC, HiDAC № 2
 - 7 + 3, HAM, HAM/HiDAC, HiDAC № 2, поддерживающая терапия

Рисунок 1. Схемы проведенных клинических исследований. В скобках приведена доза даунорубина в курсе 7 + 3 — 45 или 60 мг/м².

Программа 7 + 3 выполнялась по следующей схеме: цитарабин, 100 мг/м² 2 раза в сутки в 1—7-й дни, даунорубин, 45 или 60 мг/м² 1 раз в сутки в 1—3-й дни. Даунорубин в дозе 60 мг/м² использовали только в одной из ветвей исследования ОМЛ-95, во всех остальных исследовательских протоколах применяли дозу 45 мг/м².

Программа 7 + 3 с этопозидом представляла собой классический курс 7 + 3, после которого на 10-й день перерыва вводили этопозид в дозе 120 мг/м² 1 раз в сутки в течение 5 дней.

В программу HAD входил цитарабин в дозе 3 г/м² 2 раза в сутки в 1—3-й дни, в сочетании с даунорубином в дозе 45 мг/м² в 3—5-й дни.

Программа HAM состояла из цитарабина в дозе 3 г/м² 2 раза в сутки в 1—3-й дни, и митоксантрона в дозе 10 мг/м² в 3—5-й дни.

Программа HiDAC включала в себя только цитарабин в высоких дозах: 3 г/м² 2 раза в сутки в 1, 3 и 5-й дни.

Прежде чем приступить к анализу эффективности и токсичности применяемых протоколов, хотелось бы обратить внимание на то, что при сходных клинико-лабораторных параметрах больных, включенных в исследования, имеются некоторые отличия по таким ключевым параметрам, как уровень лейкоцитов в дебюте заболевания и доля больных с числом лейкоцитов, определяющим группу риска (более $30 \times 10^9/\text{л}$). Как видно из табл. 1, в первые годы проведения исследований медиана числа лейкоцитов у больных составляла $10 \times 10^9/\text{л}$, а в последние — $16—19 \times 10^9/\text{л}$. При определении доли больных с лейкоцитозом ($30 \times 10^9/\text{л}$) и гиперлейкоцитозом (более $100 \times 10^9/\text{л}$) тоже становится очевидным, что число больных с этим неблагоприятным прогностическим признаком в последних исследованиях увеличилось. Информация по числу больных с лейкоцитозом $30 \times 10^9/\text{л}$ и более и $100 \times 10^9/\text{л}$ и более в разных исследованиях приведена в табл. 2.

Следует отметить, что по числу больных с лейкоцитозом $30 \times 10^9/\text{л}$ и выше различия оказались значимыми ($P < 0,02$) между исследованиями ОМЛ-95 и ОМЛ-01.01, а по числу больных с лейкоцитозом $100 \times 10^9/\text{л}$ и

Таблица 2. Число больных с исходным лейкоцитозом $30 \times 10^9/\text{л}$, $100 \times 10^9/\text{л}$ и более в разных исследованиях

Лейкоцитоз	Число больных с лейкоцитозом в исследованиях			
	ОМЛ-92 (n = 116)	ОМЛ-95 (n = 135)	ОМЛ-01.01 (n = 310)	ОМЛ-06.06 (n = 70)
$\geq 30 \times 10^9/\text{л}$	40 (26,7)	38 (28,1)	123 (39,7)	25 (35,8)
$\geq 100 \times 10^9/\text{л}$	8 (6,7)	14 (10,4)	43 (13,9)	8 (11,4)

n — число проанализированных случаев; в скобках указаны проценты.

выше — почти значимыми между исследованиями ОМЛ-92 и ОМЛ-01.01 ($P = 0,07$).

Помимо числа лейкоцитов больные в разных исследованиях отличаются и по такому фактору риска, как активность ЛДГ. Как представлено в табл. 1, этот показатель различается между ОМЛ-95 и ОМЛ-06.06 практически вдвое: 575 ед в сравнении с 917 ед.

Два этих фактора — исходное число лейкоцитов и высокая активность ЛДГ — определяют менее благоприятные результаты терапии ОМЛ [2, 3]. Можно предположить, во-первых, что на ранних этапах работы исследовательской группы в исследования включались более сохранные пациенты, и во-вторых, что в последние годы в гематологические отделения поступают больные с более запущенными формами острых лейкозов вследствие позднего обращения и длительной диагностики.

Результаты лечения больных ОМЛ в рамках первых исследований (ОМЛ-92, ОМЛ-95, ОМЛ-01.01) были неоднократно опубликованы [4—7]. Итоги ОМЛ-06.06 были впервые доложены на рабочем совещании Научно-исследовательской группы гематологических центров России в ноябре 2009 г. Результаты индукционной терапии в разных исследованиях представлены в табл. 3.

Таблица 3. Результаты индукционного лечения больных ОМЛ в разных исследованиях

Показатели	Исследование			
	ОМЛ-92 (n = 185)	ОМЛ-95 (n = 251)	ОМЛ-01.01* (n = 354)	ОМЛ-06.06 (n = 109)
Полная ремиссия, %	63,4	61,0	Нет данных	78,0
После 1-го курса	51,9	48,6	55,4	51,0
Резистентность, %	15,1	21,9	34,1	3,0
Ранняя летальность, %	21,5	17,1	10,5	19,0
Смерть в ремиссии, %	18,1	15,3	10,0	13,0

* В исследовании ОМЛ-01.01 оценка эффективности лечения проводилась после первого курса индукции, в других исследованиях — после двух индукционных курсов.

n — число проанализированных случаев.

Представленные показатели свидетельствуют о том, что в течение 18 лет проведения клинических исследований по лечению ОМЛ частота полных ремиссий после первого курса индукции (во всех исследованиях это был 7 + 3 с небольшими модификациями) одинаковая и составляет в среднем 52%. В последнем исследовании ОМЛ-06.06 вторым курсом индукции был высокодозный цитарабин с митоксантроном (программа НАМ), и частота полных ремиссий, оцененная после двух курсов индукции, составила 78%, что значительно отличается от показателей прежних исследований ОМЛ-92 и ОМЛ-95 ($P = 0,01$). Ранняя летальность оставалась высокой во всех исследованиях (17,1—21,5%), основной причиной смерти были инфекционные осложнения. Тем не менее позитивным фактом явилось то, что, во-первых, применение программы НАМ в качестве второго курса индукции не увеличило раннюю летальность по сравнению с курсами 7 + 3 в исследованиях ОМЛ-92 и ОМЛ-95, и во-вторых, за годы проведения исследований процент больных, погибающих в ремиссии, достоверно уменьшился с 18,1% в исследовании ОМЛ-92 до 10% в ОМЛ-01.01 ($P = 0,035$). В последнем исследовании — ОМЛ-06.06 — частота смерти в ремиссии вновь увеличилась до 13% и уже не отличалась от предшествующих исследований ($P = 0,3$). Причиной этого послужили осложнения после курсов консолидации цитарабином в высоких дозах. Долгосрочные результаты выполненных исследований отражены в табл. 4.

Таблица 4. Долгосрочные результаты Российских клинических исследований по лечению ОМЛ

Показатели	Исследование			
	ОМЛ-92	ОМЛ-95	ОМЛ-01.01	ОМЛ-06.06
3-летняя общая/безрецидивная выживаемость, %	27/38	30/46	38/45	38/20
5-летняя общая/безрецидивная выживаемость, %	25/35	25/28	25,5/25	25/34
7-летняя общая/безрецидивная выживаемость, %	18/29,5	Нет данных	19/21	Нет данных

Приведенные в таблице долгосрочные результаты свидетельствуют об одинаковой эффективности всех использованных программ лечения. Как совершенно очевидно, с увеличением сроков наблюдения процент живых больных и тех, у кого сохраняется полная ремиссия, постепенно уменьшается, составляя через 3 года в среднем 30 и 45%, через 5 лет — 25 и 28%, через 7 лет — 19 и 20% соответственно. Обращают на себя внимание более низкие показатели трехлетней безрецидивной выживаемости в последнем исследовании — 20%, что обусловлено высокой частотой рецидивов (37,6%) и смертей в ремиссии (13%). Кривые общей и безре-

цидивной выживаемости в исследовании ОМЛ-06.06. представлены на рис. 2.

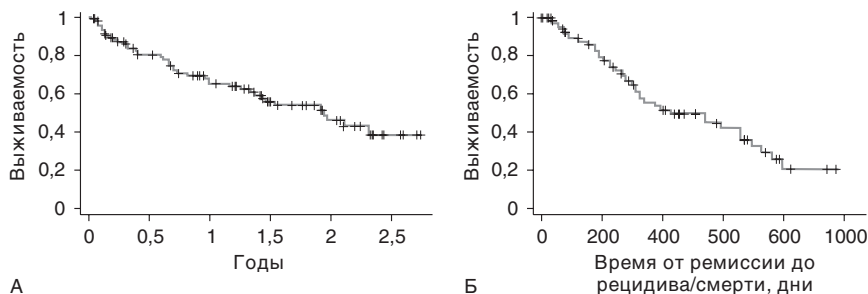


Рисунок 2. Общая (А) и безрецидивная (Б) выживаемость больных в исследовании ОМЛ-06.06.

Приведенные кривые выживаемости в исследовании ОМЛ-06.06 иллюстрируют тот факт, что жесткая интенсификация постремиссионной терапии не привнесла изменений в долгосрочные результаты. Более того, можно утверждать, что показатели безрецидивной выживаемости стали хуже в сравнении с предыдущими исследованиями.

К значимым прогностическим факторам в исследовании ОМЛ-06.06 можно отнести следующие: 1) недостижение полной ремиссии после первого курса; 2) проведение поддерживающего лечения после 4 высокодозных курсов; 3) гематологический центр, где выполняли терапию.

На рис. 3. представлены кривые выживаемости больных, у которых полная ремиссия была достигнута после первого или второго курса индукции.

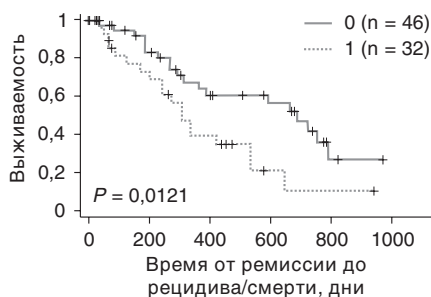


Рисунок 3. Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от времени достижения полной ремиссии: 0 — после первого курса; 1 — после второго курса.

Представленные кривые выживаемости свидетельствуют о том, что даже использование агрессивного консолидирующего лечения не изме-

няет долгосрочных результатов у тех больных, у кого полная ремиссия достигнута после второго курса индукции.

Как и в трех предыдущих исследованиях по лечению больных острыми лейкозами (ОМЛ, ОЛЛ, ОПЛ), к значимым факторам относится гематологический центр, где проводится лечение [8–10] (рис. 4).

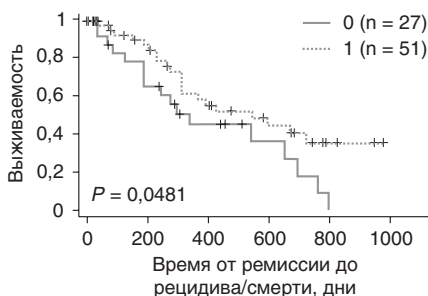


Рисунок 4. Безрецидивная выживаемость больных в координационном центре (1) и в других гематологических отделениях (0).

Безрецидивная выживаемость в координационном центре составляет в течение трех лет 37%, что полностью соответствует показателям, публикуемым в литературе. При этом в других центрах за счет смертей в ремиссии и большего числа рецидивов безрецидивная выживаемость практически нулевая.

Хотелось бы подчеркнуть, что в двух последних исследованиях удалось оценить так называемую «выполняемость» программ терапии. В исследовании ОМЛ-01.01 два курса индукции выполнили в полном объеме 87,5% больных, а всю программу терапии — 75%. В последнем же исследовании лишь 23% больных завершили предусмотренное лечение в полном объеме. Основной причиной этого являются длительные периоды аплазии кроветворной ткани после цитостатического воздействия и инфекционные осложнения различной тяжести. Если сравнить эти показатели с результатами, полученными в зарубежных исследованиях, то исследование ОМЛ-01.01 можно назвать вполне сопоставимым, а вот исследование ОМЛ-06.06 — значительно отличающимся в худшую сторону. Так, по данным объединенного европейского исследования EORTC + GIMEMA [11], программа химиотерапии выполнена полностью у 82,5% больных, по данным французского исследования GOELAM [12, 13] — у 91%, по данным американского исследования US Intergroup [14, 15] — у 92%. В то же время, по результатам другой крупнейшей исследовательской группы США — CALGB, — запланированная интенсивная терапия была полностью выполнена лишь у 56% больных [16]. Можно предположить, что поскольку эти показатели получены в исследованиях 1990-х гг., то в современных исследованиях результаты должны быть иными. Тем не менее, согласно итоговому анализу немецкой исследовательской группы, опубликованному в 2009 г., второй курс индукции был

выполнен 88% больных, третий курс — 82,6%, а к этапу поддерживающей терапии «пришли» только 58% больных [3].

Дизайны двух европейских исследований и исследования US Inter-group похожи на протокол ОМЛ-01.01: ни в том, ни в другом не применяли цитарабин в высоких дозах. В американском же исследовании CALGB и немецком AMLCG были предусмотрены курсы с цитарабином в высоких дозах, и, как показано выше, полностью выполнить программу удалось чуть больше, чем у половины больных.

Совершенно очевидно, что агрессивность цитостатического воздействия имеет своим следствием аплазию кроветворной ткани и развитие глубокой нейтропении. В табл. 5 приводится длительность лейкопении (лейкоциты менее $1 \times 10^9/\text{л}$) у больных ОМЛ, которым проводили два курса индукционной терапии по программам химиотерапии, предусмотренным протоколами четырех клинических исследований: ОМЛ-92, ОМЛ-95, ОМЛ-01.01, ОМЛ-06.06.

Как видно из представленных данных, в течение всех лет проведения исследований продолжительность лейкопении после первого индукционного курса, будь то 7 + 3 с даунорубицином в дозе 45 или 60 мг/м² либо 7 + 3 с последующим пятидневным введением этопозида, практически не различалась и составляла в среднем 18 дней (от 15 до 19). После второго курса индукции длительность лейкопении была значительно меньше и также существенно не различалась (в среднем 10 дней; от 6 до 13). Исключением служит период агранулоцитоза длительностью 17 дней (от 8 до 32) после второго курса индукции по программе НАМ в исследовании ОМЛ-06.06, что объясняется использованием цитарабина в высоких дозах. Хотелось бы отметить, что если программа НАМ применяется в качестве первого индукционного курса, то длительность нейтропении составляет $29,43 \pm 8,9$ дня.

Таблица 5. Длительность лейкопении после каждого из двух курсов индукции

Медиана длительности лейкопении в исследовании, дни							
Исследование	7 + 3 (45)*		7 + 3 + VP-16		7 + 3 (60)*		НАМ
	1-й курс	2-й курс	1-й курс	2-й курс	1-й курс	2-й курс	2-й курс
ОМЛ-92	15 (0—35)	6 (0—25)	18 (0—46)	9 (0—42)	—	—	—
ОМЛ-95	18 (0—47)	10 (0—42)	—	—	18 (2—42)	10 (0—30)	—
ОМЛ-01.01	—	—	17 (0—53)	13 (0—42)	—	—	—
ОМЛ-06.06	19 (3—45)	—	—	—	—	—	17 (8—32)

* В скобках указана доза даунорубицина в программе 7 + 3, вводимая за один день, — 45 мг/м² или 60 мг/м².

Прочерк означает, что указанный курс не входил в программу того или иного исследования.

Длительность посткурсовой аплазии напрямую определяет объем трансфузионной терапии тромбоцитами и вероятность развития как геморрагических, так и инфекционных осложнений. В первые годы проведения исследований число доз переливаемых тромбоцитов было невелико, но в дальнейшем оно существенно увеличилось. Результаты анализа представлены в табл. 6.

По сравнению с первым исследованием во всех последующих объемы переливаемых тромбоцитов значительно увеличились. Начиная со второго исследования — ОМЛ-95, число переливаемых доз тромбоцитов на первом и втором индукционных курсах оставалось приблизительно одинаковым. Однако после второго индукционного курса НАМ в исследовании ОМЛ-06.06 медиана доз перелитых тромбоцитов составила 28. По-видимому, объем переливаемых тромбоцитов недостаточен, так как частота геморрагических осложнений довольно высока. Оценить долю больных с тяжелыми геморрагическими осложнениями после первого курса индукции (желудочно-кишечное кровотечение, маточное кровотечение, кровоизлияние в головной мозг) стало возможным лишь в трех исследованиях: ОМЛ-95 (13,5, 24 и 11,4% соответственно), ОМЛ-01.01 (5,6, 23 и 2% соответственно), ОМЛ-06.06 (жизнеугрожающие кровотечения у 6%, или у 4 из 63 больных). Со временем частота тяжелых геморрагических осложнений значительно уменьшилась, но объем трансфузий тромбоцитов остался практически прежним. Возможно, это связано с тем, что в период индукции со временем уменьшилась и частота тяжелых инфекционных осложнений, которые всегда ассоциированы с геморрагическим синдромом. Частота и тяжесть инфекционных осложнений будут проанализированы ниже. В исследовании ОМЛ-06.06 после второго курса химиотерапии НАМ, как и следовало ожидать, частота развития тяжелого геморрагического синдрома по сравнению с первым индукционным курсом возросла в 2 раза (6/49, 12%), но эти различия были статистически незначимыми из-за малого числа больных ($P = 0,2$). Геморрагический синдром как причина смерти в индукции в исследовании ОМЛ-95 отмечен у 50% больных, в ОМЛ-01.01 — у 35%, в ОМЛ-06.06 — у 24,4%.

Оценить частоту развития и спектр тяжелых инфекционных осложнений оказалось возможным также лишь по данным трех исследований. В исследованиях ОМЛ-95, ОМЛ-01.01 информация имеется по первому

Таблица 6. Количество переливаемых в период индукционной терапии тромбоцитов

Курс индукции	Количество доз тромбоцитов, переливаемых в период индукции, по данным разных исследований			
	ОМЛ-92	ОМЛ-95	ОМЛ-01.01	ОМЛ-06.06
Первый	20 (0—217)	47 (0—321)	46 (0—200)	53 (3—227)
Второй	7 (0—117)	17 (0—180)	13 (0—120)	28 (0—94)

Указаны медианы и разброс показателей.

индукционному курсу, в исследовании ОМЛ-06.06 — по двум. В табл. 7 представлены результаты этого анализа.

Приведенная в табл. 7 информация отчетливо демонстрирует, что частота тяжелых инфекционных осложнений в период индукции ремиссии у больных ОМЛ велика. Во всех трех исследованиях после первого индукционного курса пневмонии были зарегистрированы более чем у 40% больных. Частота их диагностики в разные годы значимо не различалась ($P > 0,05$). А вот частота регистрации септических осложнений и некротической энтеропатии со временем существенно уменьшилась ($P < 0,01$). Одно из возможных объяснений этого факта — применение в настоящее время более жестких критериев диагностики сепсиса, то есть на первых этапах проведения клинических исследований, по-видимому, имела место гипердиагностика этого осложнения. С другой стороны, достоверное уменьшение частоты поражения желудочно-кишечного тракта (одной из главных причин возникновения граммотрицательного сепсиса) тоже может объяснить уменьшение числа септических осложнений. Уменьшение же частоты выявления некротической энтеропатии, по-видимому, может быть связано с внедрением четких алгоритмов диагностики и лечения инфекционных осложнений, что привело к грамотному назначению антибактериальных препаратов и наверняка уменьшило число псевдомембранозных колитов. Маловероятно, что снижение частоты некротической энтеропатии было обусловлено применением программ деконтаминации, поскольку их использовали не во всех исследованиях, а из препаратов часто назначали триметоприм/сульфаметоксазол (Бисептол) — средство с низкой антимикробной активностью: доля нечувствительных к нему энтеробактерий составляет 76% [17]. Поми-

Таблица 7. Частота и спектр тяжелых инфекционных осложнений, возникающих в период индукционной терапии

Осложнения	Число больных с инфекционными осложнениями в исследованиях			
	ОМЛ-95	ОМЛ-01.01	ОМЛ-06.06	
	(n = 71)	(n = 176)	1-й курс (n = 63)	2-й курс (n = 49)
Пневмония	31 (43,6)	73 (41,5)	33 (52)	17 (34)
Сепсис	33 (46,5)	51 (29)	12 (19)	13 (26)
Некротическая энтеропатия	29 (40,8)	47 (27)	11 (17,5)	15 (30)
Грибковая инфекция	22 (31)	51 (29)	Нет данных	Нет данных
Инвазивный аспергиллез	Нет данных	Нет данных	3 (4,7)	3 (6)
Инвазивный кандидоз	Нет данных	Нет данных	3 (4,7)	0

n — число проанализированных случаев; в скобках приведены проценты.

мо Бисептола, начиная с исследования ОМЛ-95, использовали ципрофлоксацин, но частота возникновения некротической энтеропатии оставалась высокой — 40,8 и 27%. В исследовании ОМЛ-06.06, где частота некротической энтеропатии на первом курсе была незначительной (17,5%), назначение препаратов для деконтаминации вообще не было жестко регламентировано. В этом протоколе подразумевалось прецизионное назначение антибактериальных препаратов в зависимости от локализации очага инфекции и ее клинических проявлений.

Значительная частота грибковых инфекций (30%) в исследованиях ОМЛ-95 и ОМЛ-01.01 может быть объяснена тем, что регистрировались не только инвазивные микозы (кандидемия, инвазивный аспергиллез, хронический диссеминированный гепатолиенальный кандидоз), но и поверхностные (кандидозный стоматит, эзофагит, цистит). Реальная частота тяжелых микозов в этих исследованиях неизвестна. А в исследовании ОМЛ-06.06 за период двух курсов индукции частота инвазивного аспергиллеза составила около 10%, инвазивного кандидоза — 5%. В последние годы произошли изменения в структуре инвазивных микозов при лейкозах: отмечаются преобладание аспергиллеза над кандидозом и высокий риск развития аспергиллеза в период индукции ремиссии. Частота развития инвазивного аспергиллеза при ОМЛ, по результатам разных исследований, составляет от 6 до 12%, при этом 43—54% всех зарегистрированных случаев приходится на период индукции ремиссии [18, 19]. Так, в многоцентровом исследовании SEIFEM-2004, проведенном в Италии (анализ по 3012 больным), частота инвазивного аспергиллеза была 7,1%, а инвазивного кандидоза — 4,4% [20]. Зарегистрированная нами частота инвазивных микозов вполне сопоставима с результатами других многоцентровых исследований, требует прецизионного диагностического мониторинга этих инфекций и является поводом для внедрения профилактики препаратами, активными в отношении мицелиальных грибов, в отделениях, где частота их выявления составляет 10% и более.

В исследовании ОМЛ-06.06 обращает на себя внимание значительная доля тяжелых осложнений после второго курса индукции НАМ: он практически аналогичен по профилю осложнений первому индукционному курсу. Мы, к сожалению, не владеем информацией о частоте инфекционных осложнений после второго курса индукции в предшествующих исследованиях, но она должна быть меньше — хотя бы потому, что длительность нейтропении была на неделю короче. Следует также отметить, что в исследовании ОМЛ-06.06 частота столь тяжелых осложнений, как пневмония, сепсис и некротическая энтеропатия, оставалась высокой и после проведения третьего курса химиотерапии (29, 23 и 14% соответственно). Именно тяжесть инфекционных осложнений при выполнении протокола высокодозной химиотерапии заставляет пересматривать подходы нашей исследовательской группы к программам второго курса индукции и курсов консолидации.

Косвенными критериями оценки токсичности и выполнимости проводимого исследования являются число участвующих гематологических

центров и число включаемых ими больных. Так, в первом исследовании (ОМЛ-92) принимал участие 21 гематологический центр с 22 гематологическими отделениями из 13 городов России; во втором исследовании (ОМЛ-99) — 21 гематологический центр с 23 гематологическими отделениями из 15 городов; в третьем исследовании (ОМЛ-01.01) — 30 гематологических центров с 33 гематологическими отделениями из 24 городов. В последнем исследовании (ОМЛ-06.06) число центров-участников уменьшилось более чем вдвое (14 центров с 17 отделениями из 13 городов): это свидетельствует о том, что предложенный протокол с большим трудом воспроизводится в региональных центрах (удорожание стоимости лечения за счет увеличения дозы цитарабина, увеличения объема трансфузий и антимикробной терапии). Еще более значимым показателем является число больных, включенных в исследования координационным центром и регионами: 48,2% больных ($n = 66$) всего исследования ОМЛ-06.06 ($n = 137$) были пролечены в ГНЦ РАМН (сейчас МЗСР РФ) в сравнении с 19,7% в ОМЛ-92, 19,9% в ОМЛ-95 и 27,9% в ОМЛ-01.01. Основной причиной таких показателей мы считаем избыточную агрессивность выбранного протокола лечения больных ОМЛ при отсутствии в нашей стране как адекватного обеспечения необходимыми компонентами терапии острых лейкозов, так и достаточного опыта по проведению высокодозных программ лечения.

Подводя итоги четырех многоцентровых исследований, мы пришли к выводу, что долгосрочные результаты лечения ОМЛ практически не изменились несмотря на значительную интенсификацию терапии. Остается высокой летальность в период индукционного лечения и в постремиссионный период. Причиной этого служат тяжелые инфекционные осложнения, развивающиеся в период миелотоксического агранулоцитоза. Значительная частота развития инвазивного аспергиллеза в период индукционного лечения, которая была зарегистрирована, заставляет как пересматривать программы химиотерапии, так и решать вопросы профилактики этого грозного осложнения. К сожалению, за последние годы уменьшилось число центров-участников многоцентрового исследования, как мы полагаем, в основном вследствие избыточной агрессивности используемых протоколов лечения. Проведенный анализ создал основу для разработки нового протокола лечения ОМЛ, в котором была предпринята попытка учесть весь опыт прежних исследований и соблюсти баланс между токсичностью и эффективностью лечения, не претендуя на радикальное изменение долгосрочных показателей выживаемости больных ОМЛ.

Помимо токсичности программ лечения ОМЛ была проанализирована эффективность различных вариантов постремиссионного лечения (по опыту российских исследований и литературным данным) у всех больных, в том числе у больных с определенными цитогенетическими аномалиями. Рассмотрен вопрос о необходимости применения цитарабина в высоких или средних дозах и антрациклиновых антибиотиков в высоких дозах, обсуждено оптимальное число высокодозных курсов, подчеркнута роль трансплантации аллогенных кроветворных клеток в первой полной ремиссии заболевания.

В течение последних 10 лет, после публикации исследовательской группы CALGB, считается, что больным ОМЛ, особенно с благоприятными хромосомными aberrациями и нормальным кариотипом, следует проводить консолидацию цитарабином в высоких дозах, поскольку в этом случае безрецидивная выживаемость значительно превышает таковую при использовании стандартных (100 и 400 мг/м²) доз препарата [21] (табл. 8).

Таблица 8. Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных ОМЛ с различным кариотипом в зависимости от дозы цитарабина, использованной в курсах консолидации

Доза цитарабина	Пятилетняя безрецидивная выживаемость, %		
	CBF-группа	NK	Остальные
3 г/м ²	78*	40*	17
400 мг/м ²	57*	37*	20
100 мг/м ²	16*	20*	18

CBF-группа — больные, у которых определялись аномалии генов, кодирующих CBF (core binding factor), то есть inv(16) и t(8;21); NK — нормальный кариотип. Звездочками отмечены статистически значимые различия.

Как видно из представленных данных, у больных с благоприятными хромосомными aberrациями увеличение дозы цитарабина до 3 г/м² повышает пятилетнюю безрецидивную выживаемость с 16 до 78%, а у больных с нормальным кариотипом — с 20 до 40%. В то же время у больных с иными изменениями кариотипа увеличение дозы цитарабина не изменяет долгосрочных результатов.

В дальнейшем исследовательская группа CALGB продемонстрировала, что применение трех курсов консолидации цитарабином в высоких дозах (HDAC) в сравнении с одним курсом увеличивает общую и безрецидивную выживаемость больных с inv(16) и t(8;21) [22, 23]. Кривые выживаемости представлены на рис. 5 и 6.

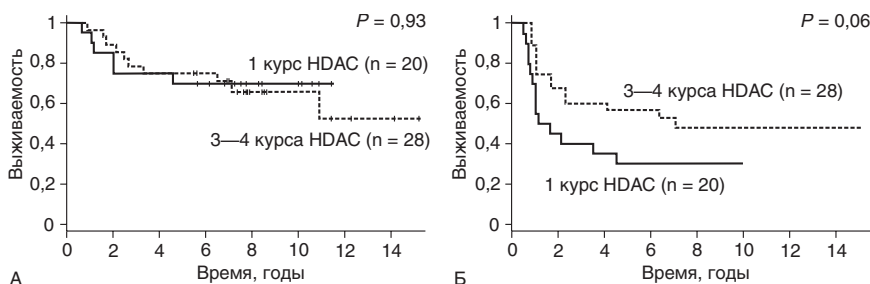


Рисунок 5. Общая (А) и безрецидивная (Б) выживаемость больных ОМЛ с inv(16) в зависимости от числа курсов цитарабина в высоких дозах.

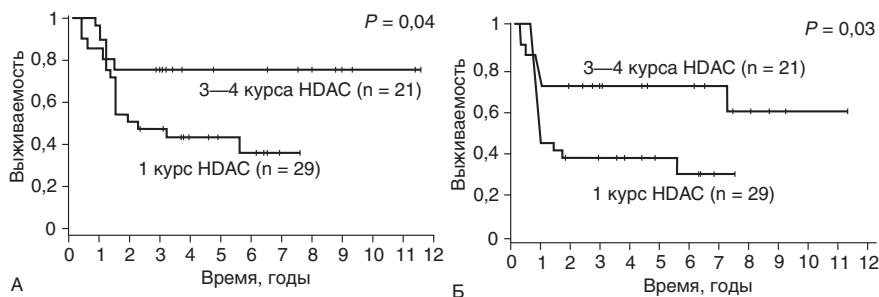


Рисунок 6. Общая (А) и безрецидивная (Б) выживаемость больных ОМЛ с t(8;21) в зависимости от числа курсов цитарабина в высоких дозах.

Результаты длительного наблюдения за больными с этими хромосомными аномалиями показали, что пятилетняя безрецидивная выживаемость составляет среди них 78%, а десятилетняя — 50–60%. Согласно результатам недавно завершеного российского многоцентрового исследования ОМЛ-06.06, в котором использовали четыре курса консолидации с высокими дозами цитарабина, трехлетняя общая выживаемость больных с благоприятными и промежуточными по прогнозу аномалиями кариотипа составляет 60%, что соответствует показателям CALGB (рис. 7).

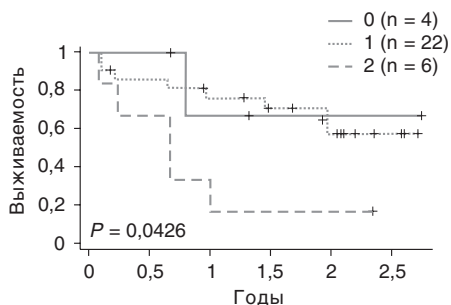


Рисунок 7. Общая выживаемость больных ОМЛ в исследовании ОМЛ-06.06 в зависимости от аномалий кариотипа (0 — благоприятные; 1 — промежуточный прогноз; 2 — плохой прогноз).

Приведенные результаты вполне оптимистичны, но, как указывалось выше, выполняемость этого протокола в региональных гематологических центрах была крайне низка. Фактически — это результаты лечения больных в одном высокоспециализированном центре, которые не могут быть перенесены на все гематологические отделения нашей страны. Следует напомнить, что реализуемость протокола CALGB также была невысокой — 56%.

В конце 1990-х гг. другие исследовательские группы поставили под сомнение необходимость применения цитарабина в высоких дозах и не-

обходимость именно трех курсов. Так, по итогам английского исследования MRC 10, в котором вообще не было предусмотрено введение цитарабина в высоких дозах, а применялся один курс средних доз цитарабина и использовались антрациклиновые антибиотики в очень высоких дозах (суммарная доза в пересчете на даунорубин была около 840 мг/м^2), общая пятилетняя выживаемость больных с inv(16) и t(8;21) составила 69 и 61% соответственно, а больных с нормальным кариотипом — 42% [24]. Результаты представлены на рис. 8.

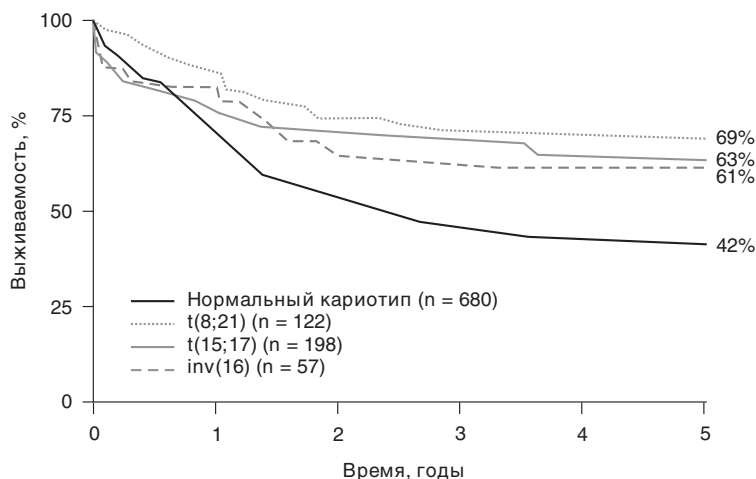


Рисунок 8. Общая выживаемость больных ОМЛ с нормальным кариотипом и благоприятными хромосомными аномалиями в английском исследовании.

В пользу того, что у больных с указанными аномалиями при применении программ с высокими дозами антрациклинов долгосрочные результаты получаются столь же хорошими, как при применении высокодозного цитарабина, свидетельствуют результаты российского ОМЛ-01.01 (рис. 9) и американского (ECOG) исследований [25] (рис. 10).

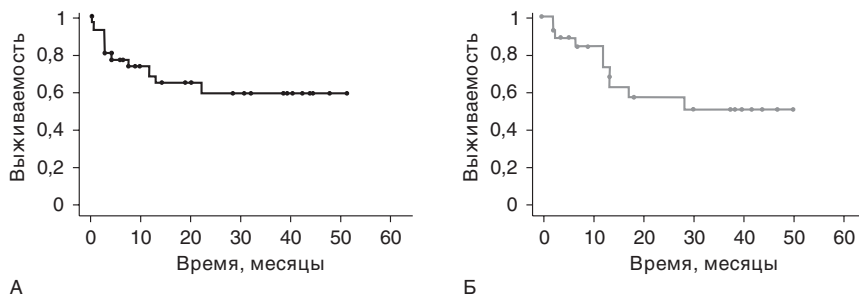


Рисунок 9. Общая (А) и безрецидивная (Б) выживаемость больных с благоприятными аномалиями в исследовании ОМЛ-01.01.

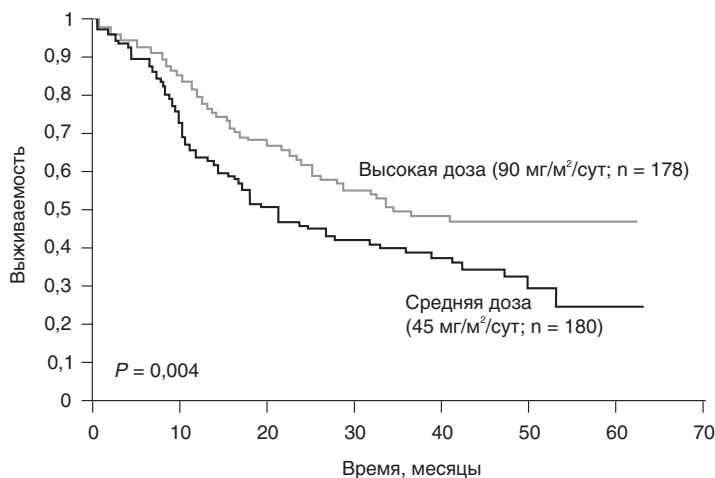


Рисунок 10. Общая выживаемость больных ОМЛ из группы благоприятного и промежуточного прогноза по цитогенетическим маркерам в зависимости от дозы даунорубина, применяемого в индукции.

Приведенные кривые выживаемости в российском исследовании ОМЛ-01.01, где суммарная доза антрациклиновых антибиотиков составляла 540 мг/м², а также в первые 2—4 курса вводился этопозид, демонстрируют показатели пятилетней общей и безрецидивной выживаемости у больных с inv(16) и t(8;21) на уровне 60 и 55%, что фактически совпадает с результатами ранее приведенных исследований с высокодозным цитарабином. В американском исследовании ECOG больные с благоприятными аномалиями и из группы промежуточного прогноза были объединены. Но и при таком анализе видно, что общая пятилетняя выживаемость у больных, получавших даунорубин в дозе 90 мг/м² в день, составила 50%, что вполне соответствует показателям в других исследованиях.

Важные результаты у больных ОМЛ с t(8;21) были получены во французском исследовании, в котором после двух агрессивных индукционных программ консолидирующее лечение выполняли либо одним, либо двумя курсами с цитарабином в средних дозах или двумя курсами с цитарабином в высоких дозах [26]. Кроме того, авторы проанализировали показатели выживаемости этих больных в зависимости от того, выполняли им трансплантацию аллогенных кроветворных клеток или нет (рис. 11).

Исследователи пришли к выводу, что у больных ОМЛ с t(8;21) эффективность лечения двумя курсами с высокодозным цитарабином или двумя курсами с цитарабином в средних дозах аналогична эффективности аллогенной ТКМ. Отсюда следует, что выполнение аллогенной ТКМ больным с t(8;21) в первой ремиссии не рекомендуется. При этом со всей очевидностью продемонстрирована низкая эффективность одного курса консолидации цитарабином в средних дозах, даже после двух курсов агрессивной индукции. Для больных с t(8;21) значимым прогностическим фактором, очень

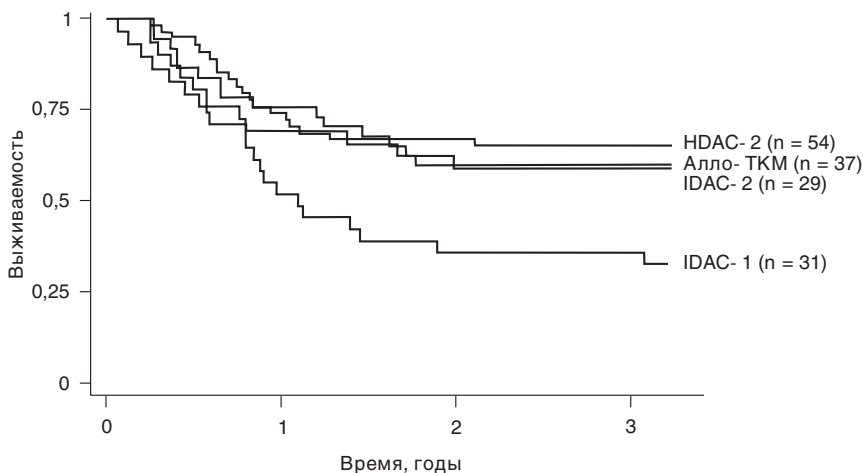


Рисунок 11. Безрецидивная выживаемость больных ОМЛ с t(8;21) в зависимости от программы терапии. HDAC-2 — два курса консолидации с цитарабином в высоких дозах (3 г/м^2 2 раза в сутки в 1—4-й дни) и идарубицином или даунорубицином; IDAC-1 — один курс консолидации с цитарабином в средних дозах (500 мг/м^2 в виде постоянной инфузии в течение 6 дней) с митоксантроном и этопозидом; IDAC-2 — два курса консолидации с цитарабином в средних дозах (500 мг/м^2 в виде постоянной инфузии в течение 6 дней) с митоксантроном и этопозидом; алло-ТКМ — аллогенная трансплантация.

простым в определении, эти же исследователи считают так называемый лейкоцитарный индекс (WBC index), который вычисляется по формуле:

$$\text{WBC index} = \text{Число лейкоцитов} \times \% \text{ бластных клеток} / 100,$$

где указываются число лейкоцитов и процент бластных клеток в дебюте заболевания.

Если WBC index > 20 , то долгосрочные результаты существенно хуже (пятилетняя выживаемость 30%), чем у больных с меньшим индексом (пятилетняя выживаемость 70%). Поэтому у больных с индексом, превышающим 20, аллогенная ТКМ должна выполняться в первой полной ремиссии.

Другое французское исследование по лечению больных ОМЛ с inv(16) также позволяет прийти к выводу, что эффективность химиотерапии аналогична эффективности аллогенной ТКМ, поэтому в первой полной ремиссии эта процедура не рекомендуется [27] (рис. 12).

Значимым простым прогностическим фактором при ОМЛ с inv(16) в этом исследовании стал возраст пациентов. Оказалось, что выживаемость больных в возрасте моложе 35 лет составляет 70%, а в возрасте старше 35 лет — 30%. По-видимому, у больных ОМЛ с указанной аномалией в возрасте от 35 до 50 лет аллогенная ТКМ должна включаться в программы лечения в период первой полной ремиссии.

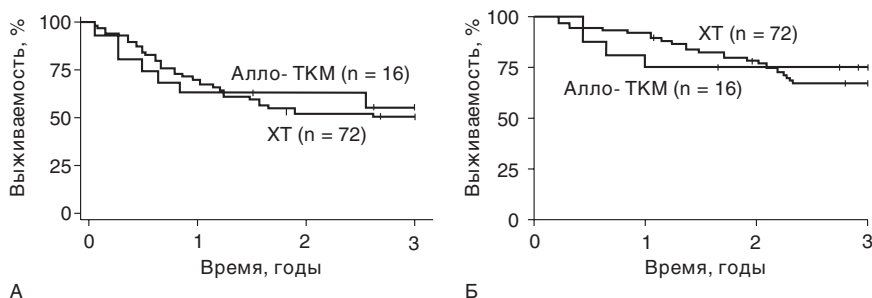


Рисунок 12. Безрецидивная (А) и общая (Б) выживаемость больных ОМЛ с *inv(16)* в зависимости от варианта терапии: алло-ТКМ — выполнена аллогенная ТКМ; ХТ — проводили только химиотерапию.

Для больных ОМЛ и с *inv(16)*, и с *t(8;21)* значимым оказалось обнаружение мутаций в гене *KIT*, которые выявляются у трети пациентов: в отсутствие мутаций безрецидивная выживаемость составляет 70%, при их выявлении — 20% [28].

Возвращаясь к применению цитарабина в высоких дозах в качестве консолидации у взрослых больных ОМЛ в возрасте до 60 лет, хотелось бы привести результаты еще трех исследований — немецкого (AMLCG) и двух американских, — сравнивших эффективность лечения в зависимости от того, один, два или три курса высокодозного цитарабина использовали в программах терапии.

Так, по результатам немецкого исследования оказалось, что применение в индукции/консолидации двух курсов с цитарабином в высоких дозах в сочетании с митоксантроном (НАМ-НАМ) сопоставимо по долгосрочным результатам с одним курсом консолидации высокими дозами цитарабина (ТАД-НАМ); и в том, и в другом случае впоследствии проводилась трехлетняя поддерживающая терапия [29] (рис. 13).

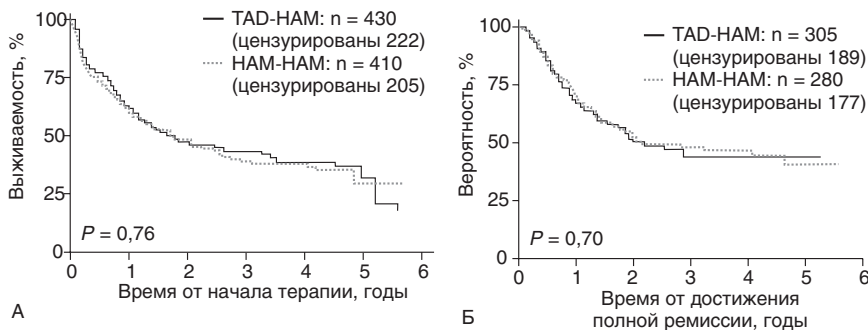


Рисунок 13. Общая выживаемость (А) и вероятность сохранения полной ремиссии (Б) у больных ОМЛ в зависимости от числа курсов с цитарабином в высоких дозах.

В двух американских исследованиях тоже было показано, что пятилетняя общая выживаемость при применении одного курса консолидации цитарабином в высоких дозах составляет 42% (US Intergroup) и 46% (CALGB 9222) в сравнении с 44% при использовании трех курсов консолидации высокими дозами цитарабина. Показатели полностью сопоставимы [30, 31] (рис. 14).

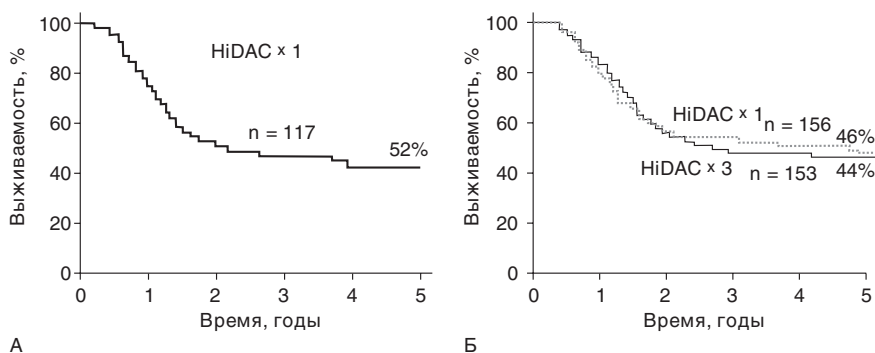


Рисунок 14. Общая выживаемость больных ОМЛ в исследованиях US Intergroup (А) и CALGB 9222 (Б) при применении одного (HiDAC × 1) и трех (HiDAC × 3) курсов с цитарабином в высоких дозах.

Следует подчеркнуть, что в одной из ветвей исследования CALGB после одного курса консолидации HiDAC применяли два интенсивных курса с митоксантроном и с циклофосфаном и этопозидом. Как видно на рис. 14 Б, эффективность этого подхода оказалась аналогичной эффективности трех курсов HiDAC.

До сих пор обсуждается необходимость применения поддерживающей терапии после завершения индукции и консолидации. В большинстве исследований поддерживающая терапия после высокодозной консолидации не проводится. Исключение составляют немецкие исследования и ряд исследований группы CALGB. Поддерживающее лечение также постоянно используется в российских протоколах.

В исследовании немецкой группы по лечению ОМЛ (Т. Buchner) была доказана значимость поддерживающего лечения, но лишь для первых 5 лет наблюдения [32]. При дальнейшем наблюдении выживаемость больных не зависела от использования поддерживающего лечения. Тем не менее при подробном анализе факторов риска оказалось, что поддерживающее лечение значительно увеличивает безрецидивную выживаемость у больных старшего возраста (> 60 лет), у больных с неблагоприятными хромосомными аномалиями или с исходной активностью ЛДГ более 750 ед, то есть у больных из группы неблагоприятного прогноза (рис. 15).

Это исследование, по-видимому, является самым крупным рандомизированным исследованием, доказывающим значимость поддерживающей терапии, особенно у больных старшего возраста с неблагоприятными факторами прогноза. По крайней мере, вероятность пятилетней без-

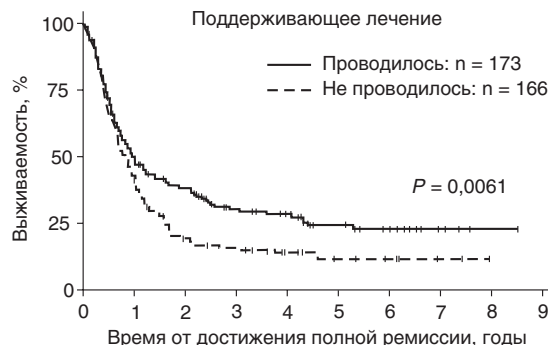


Рисунок 15. Безрецидивная выживаемость больных из группы неблагоприятного прогноза в зависимости от использования поддерживающего лечения в течение 3 лет после 3 курсов высокодозной индукции/консолидации.

рецидивной выживаемости в 25% для этих больных — показатель, не представленный ни в одном другом исследовании.

В недавно завершенном российском исследовании ОМЛ-06.06 было показано, что поддерживающая терапия значимо снижает вероятность развития рецидивов у больных, которым завершена программа высокодозной консолидации (рис. 16). Причем кривые начинают расходиться на сроке один год от момента достижения ремиссии, то есть через 3—4 месяца после окончания высокодозной консолидации. Результаты, полученные в исследовании ОМЛ-06.06, заставляют Российскую исследовательскую группу продолжать использование поддерживающей терапии в протоколах лечения больных ОМЛ.

В связи со всем вышесказанным в ноябре 2009 г. на производственном совещании был предложен к обсуждению, а в январе 2010 г. одобрен проект нового многоцентрового исследования по лечению больных ОМЛ. Основной задачей этого исследования является соблюдение ба-

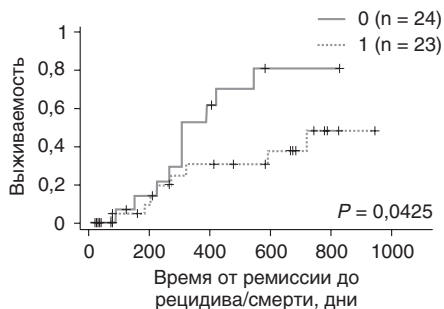


Рисунок 16. Вероятность развития рецидива у больных без поддерживающей терапии (0) и с поддерживающей терапией (1).

ланса между токсичностью и эффективностью лечения. С этой целью будет значительно уменьшена агрессивность постремиссионного лечения, будет использован принцип чередования антрациклиновых антибиотиков, а также расширены показания к выполнению ТКМ. Предполагается сравнить эффективность двух вариантов консолидирующей терапии — со средними и стандартными дозами цитарабина.

Все больные будут рандомизированы на момент диагностики ОМЛ и начала лечения (в течение первых 7 дней терапии) на две ветви, определяющие вариант консолидации. В новом протоколе предусматривается возвращение к программе индукции 7 + 3 с дозой даунорубицина 60 мг/м². Предполагается выполнение двух таких курсов, причем второй курс планируется выполнять с постоянной инфузией цитарабина в дозе 200 мг/м² в сутки. Оценка резистентности будет производиться после двух курсов. При достижении полной ремиссии больным будут выполняться два курса консолидации по двум программам: либо два курса 7 + 3 с различными антрациклинами (идарубицин и митоксантрон), либо два курса цитарабина в средних дозах с различными антрациклинами (идарубицин и митоксантрон). После завершения двух курсов индукции и двух курсов консолидации всем больным будет проводиться поддерживающая терапия курсами 5 + 5 (цитарабин + меркаптопурин). Суммарная доза антрациклиновых антибиотиков в пересчете на даунорубицин составляла на первом этапе исследования 720 мг/м², на втором этапе (с 2012 г.) она будет составлять 660 мг/м².

Дизайн исследования представлен на рис. 17.



Рисунок 17. Дизайн исследования (протокола). R — рандомизация; м — меркаптопурин; подчеркнутые цифры означают постоянное введение цитарабина в течение 7 дней.

Родственная алло-ТКМ показана в первой полной ремиссии всем, кроме больных с inv(16) и t(8;21).

Неродственная алло-ТКМ показана в первой полной ремиссии больным с t(9;22) и комплексными аномалиями кариотипа (3 и более).

Литература

1. Rowe J. Optimal induction and post remission therapy for AML in first remission. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009:396–405.

2. Burnett AK, Hills RK, Wheatley K et al. A sensitive risk score for directing treatment in younger patients with AML. *Blood* 2006; 108: abstract 18 (ASH Annual Meeting Abstracts).
3. Buchner T, Berdel WE, Haferlach C et al. Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: A study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2009; 27:61–69.
4. Савченко ВГ, Паровичникова ЕН, Клясова ГА и др. Итоги двух с половиной лет работы Российского многоцентрового исследования по лечению острых миелоидных лейкозов взрослых. *Терапевтический архив* 1995; № 7:21–24.
5. Parovichnikova H, Savchenko V, Kliasova G et al. 7+3 versus 7+3+VP-16 as remission induction in AML patients under the age of 60 years: preliminary results of Russian multicenter trial // *Acute Leukemias VI: Prognostic Factors and Treatment Strategies*. Eds. Buchner T et al. — Berlin, New York: Springer, 1997; pp. 837–845.
6. Савченко ВГ, Паровичникова ЕН, Клясова ГА и др. Итоги проводимых в течение 7 лет клинических многоцентровых исследований по лечению острых миелоидных лейкозов взрослых. *Терапевтический архив* 1999; № 7:13–20.
7. Савченко ВГ, Паровичникова ЕН, Менделеева ЛП и др. Многоцентровая кооперация — основа прогресса в лечении лейкозов. *Терапевтический архив* 2005; № 7:5–11.
8. Паровичникова ЕН, Савченко ВГ, Исаев ВГ и др. Итоги многоцентрового рандомизированного исследования по лечению острых миелоидных лейкозов взрослых. *Терапевтический архив* 2007; № 7:14–19.
9. Паровичникова ЕН, Давидян ЮР, Исаев ВГ и др. Итоги лечения острых лимфобластных лейкозов взрослых по протоколу ОЛЛ-2005 как основа для новых исследований. *Терапевтический архив* 2009; № 7:8–15.
10. Паровичникова ЕН, Савченко ВГ, Исаев ВГ и др. Итоги второго рандомизированного исследования Российской научно-исследовательской группы гематологических центров по лечению острых промиелоцитарных лейкозов. *Гематология и трансфузиология* 2007; № 6:3–9.
11. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1995; 332:217–223.
12. Harousseau JL, Cahn JY, Pignon B et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. *Blood* 1997; 90:2978–2986.
13. Harousseau JL, Pignon B, Chevalier MP et al. Comparison of intensive chemotherapy and autologous transplantation as post remission therapy in adult acute myeloid leukemia. Update of the GOELAM 1 trial // *Acute Leukemias VIII: Prognostic Factors and Treatment Strategies*. Eds. Buchner T et al. — Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2001; pp. 661–664.
14. Cassileth P, Harrington DP, Appelbaum FR et al. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* 1998; 339:1649–1656.
15. Slovak M, Kopecky KJ, Cassileth P et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest oncology group / Eastern cooperative oncology group study. *Blood* 2000; 96:4075–4083.
16. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1994; 331:896–903.
17. Клясова ГА, Сперанская ЛЛ, Миронова АВ и др. Возбудители сепсиса у иммунокомпрометированных больных: структура и проблемы антибиотикоре-

- зистентности (результаты многоцентрового исследования). Гематология и трансфузиология 2007; № 1:11–19.
18. Pagano L, Caira M, Candoni A et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006; 91:1068–1075.
 19. Клясова ГА, Петрова НА, Паровичникова ЕН и др. Инвазивный аспергиллез легких. *Терапевтический архив* 2005; № 7:65–71.
 20. Cornet M, Fleury L, Maslo C et al. Epidemiology of invasive aspergillosis in France: a six-year multicentric survey in the Greater Paris area. *J Hosp Infect* 2002; 51:288–296.
 21. Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res* 1998; 58:4173–4179.
 22. Byrd JC, Dodge RK, Carroll A et al. Patients with t(8;21)(q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. *J Clin Oncol* 1999; 17:3767–3775.
 23. Byrd JC, Ruppert AS, Mrozek K et al. Repetitive cycles of high-dose cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22): results from CALGB 8461. *J Clin Oncol* 2004; 22:1087–1094.
 24. Grimwade D, Walker H, Oliver F et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood* 1998; 92:2322–2333.
 25. Fernandez HF, Sun Z, Yao X et al. Anthracyclines dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009; 361:1249–1259.
 26. Nguyen S, Leblanc T, Fenaux P et al. A white blood cell index as the main prognostic factor in t(8;21) acute myeloid leukemia (AML): a survey of 161 cases from the French AML Intergroup. *Blood* 2002; 99:3517–3523.
 27. Delaunay J, Vey N, Leblanc T et al. Prognosis of inv(16)/t(16;16) acute myeloid leukemia (AML): a survey of 110 cases from the French AML Intergroup. *Blood* 2003; 102:462–469.
 28. Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS et al. Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv(16) and t(8;21): a Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 2006; 24:3904–3911.
 29. Buchner T, Berdel WE, Schoch C et al. Double induction containing either two courses or one course of high-dose cytarabine plus mitoxantrone and postremission therapy by either autologous stem-cell transplantation or by prolonged maintenance for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2006; 24:2480–2489.
 30. Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR et al. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* 1998; 339:1649–1656.
 31. Moore JO, George SL, Dodge RK et al. Sequential multiagent chemotherapy is not superior to high-dose cytarabine alone as postremission intensification therapy for acute myeloid leukemia in adults under 60 years of age: Cancer and Leukemia Group B Study 9222. *Blood* 2005; 105:3420–3427.
 32. Buchner T, Hiddemann W, Berdel WE et al. 6-Thioguanine, cytarabine, and daunorubicin (TAD) and high-dose cytarabine and mitoxantrone (HAM) for induction, TAD for consolidation, and either prolonged maintenance by reduced monthly TAD or TAD-HAM-TAD and one course of intensive consolidation by sequential HAM in adult patients at all ages with de novo acute myeloid leukemia (AML): a randomized trial of the German AML Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:4496–4504.

Протокол терапии больных острыми миелоидными лейкозами

В 2011 г. внесены изменения в программы консолидации с идарубицином: его доза снижена при трехкратном введении с 12 до 8 мг/м² (суммарно с 36 до 24 мг/м²), вследствие чего суммарная доза антрациклинов на протоколе составит не 720 мг/м², а 660 мг/м².

1. Отбор больных на лечение по протоколу

Протокол одобрен этическим комитетом ГНЦ МЗСР РФ.

На лечение по протоколу принимаются пациенты в возрасте от 15 до 60 лет (59 лет 11 месяцев) с впервые выявленным острым миелоидным лейкозом (все варианты, за исключением острого промиелоцитарного лейкоза), *кроме*:

- 1) больных, получавших ранее по поводу этого заболевания химиотерапию (использование преднизолона, винкристина менее чем за 7 дней до начала адекватной химиотерапии может быть проигнорировано);
- 2) больных с бластным кризом хронического миелолейкоза (*de novo* ОМЛ с t(9;22) из протокола не исключаются);
- 3) больных со вторичным или с трансформировавшимся из МДС ОМЛ, для которых предусмотрен другой протокол.

2. Объем лабораторных и инструментальных исследований, необходимый для включения больных ОМЛ

1. Общий анализ крови (ретикулоциты + тромбоциты).
2. Полный биохимический анализ крови (ЛДГ обязательно).
3. Коагулограмма (+ протромбин, фибриноген).
4. Вирусы гепатитов, ВИЧ, герпесвирусы.
5. Пункция костного мозга:
 - 1) цитохимическое исследование бластных клеток (пероксидаза, липиды, гликоген, α -нафтилэстераза);
 - 2) иммунофенотипирование;
 - 3) цитогенетическое исследование;
 - 4) молекулярно-биологическое исследование: наиболее часто используемые маркеры — химерные транскрипты *BCR/ABL*, *CBFB/MYH11*, *AML1/ETO* (новое название — *RUNX1/RUNX1T1*), мутации и тандемные повторы генов *FLT3*, *MLL*, *NPM*.
6. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (печень, селезенка, поджелудочная железа, желчный пузырь, лимфатические узлы, почки), щитовидной железы, у мужчин — предстательной железы, у женщин — органов малого таза.
7. ЭКГ, эхокардиография (обязательно).
8. Рентгенография грудной клетки.
9. Компьютерная томография (КТ) грудной клетки и брюшной полости.

10. При лейкоцитозе выше $30 \times 10^9/\text{л}$ рекомендуется КТ головы.
11. Общий анализ мочи.

3. Диагностика острых миелоидных лейкозов

1. Диагноз острого лейкоза устанавливается при обнаружении в пунктате костного мозга 20 и более процентов бластных клеток.
2. При обнаружении в костном мозге менее 20% бластных клеток, а в периферической крови — более 20% также устанавливается диагноз острого лейкоза.
3. При обнаружении менее 20% (5—19%) бластных клеток в пунктате костного мозга через 7 дней выполняют повторную пункцию и, если процент бластных клеток не превышает 20%, в соответствии с классификацией ВОЗ устанавливают диагноз рефрактерной анемии с избытком бластов 1-го или 2-го типа (5—9% и 10—20% бластных клеток соответственно). Терапия осуществляется по отдельным программам.
4. Если доля ядросодержащих эритроидных клеток в пунктате костного мозга составляет менее 50% от всех ядросодержащих клеток, то подсчет процента бластных клеток осуществляется по отношению ко всем ядросодержащим элементам костного мозга.
5. Если доля ядросодержащих клеток эритроидного ряда составляет 50% и более, то в зависимости от процентного содержания бластных клеток может производиться перерасчет на неэритроидные ядросодержащие клетки костного мозга: при проценте бластов, равном 20% и более, перерасчет не производится, при проценте бластов менее 20% их процентное содержание рассчитывается по отношению ко всем ядросодержащим неэритроидным элементам костного мозга. Эти расчеты используются для дифференциальной диагностики между острым миелоидным лейкозом и миелодиспластическим синдромом.
6. Если при цитогенетическом исследовании у больных с процентом бластных клеток в костном мозге менее 20% выявляются цитогенетические аномалии $t(15;17)$, $inv(16)$, $t(8;21)$, устанавливается диагноз острого лейкоза и терапия осуществляется по протоколу лечения соответствующей формы острого лейкоза.
7. По классификации ВОЗ все острые миелоидные лейкозы подразделяют на четыре категории: 1) ОМЛ с устойчивыми аномалиями кариотипа [транслокациями $t(15;17)$, $t(8;21)$, $inv(16)$, $t(9;22)$, $3q26$, $t(6;9)$] и молекулярными маркерами при нормальном кариотипе (мутации в гене нуклеофосмина *NPM* в отсутствие мутаций в гене FLT3-тирозинкиназы, мутации в двух аллелях гена *CEBPA*); 2) ОМЛ с чертами миелодисплазии (ОМЛ с $-5/5q-$, $-7/7q-$, аномалиями $11q23$ и ряд других); 3) ОМЛ, развившийся вследствие предшествующей химио-радиотерапии или возникший после МДС (любые аномалии кариотипа и молекулярные маркеры); 4) ОМЛ никак не категоризированный (для тех вариантов ОМЛ, которые не могут быть охарактеризованы в соответствии с первыми тремя категориями, используется классификация FAB).

8. Морфологические варианты ОМЛ в соответствии с классификацией FAB:
 - 1) Острый миелобластный недифференцированный лейкоз (M0).
 - 2) Острый миелобластный лейкоз без созревания (M1).
 - 3) Острый миелобластный лейкоз с созреванием (M2).
 - 4) Острый промиелоцитарный лейкоз (M3, M3v).
 - 5) Острый миеломонобластный лейкоз (M4, M4eo).
 - 6) Острый монобластный лейкоз (M5a, M5b).
 - 7) Острый эритробластный лейкоз (M6).
 - 8) Острый мегакариобластный лейкоз (M7).
9. Морфологическая характеристика клеток во всех случаях должна сопровождаться их цитохимическим исследованием. Следует подчеркнуть, что выполнение цитохимического анализа клеток костного мозга необходимо, даже если определяется высокое содержание бластных клеток в периферической крови. Это связано с тем, что в ряде случаев цитохимические реакции дают разные результаты в клетках периферической крови и костного мозга, что может повлечь за собой установление ошибочного диагноза. Диагноз основывается на результатах анализа клеток костного мозга.
10. Диагноз острого миелобластного недифференцированного лейкоза (**M0**) может быть установлен **только** на основании иммунофенотипирования бластных клеток (при этом по данным цитохимического исследования всегда определяется недифференцируемый вариант острого лейкоза, а при иммунофенотипировании должны определяться миелоидные маркеры — CD13, CD33, миелопероксидаза в сочетании с экспрессией ранних маркеров CD34, CD117, но в отсутствие значимых лимфоидных маркеров — CD3, CD22, CD79a).
11. Диагноз острого мегакариобластного острого лейкоза (**M7**) может быть предположен на основании цитохимического исследования, но должен быть подтвержден с помощью иммунофенотипирования (CD 41/42 и/или CD62).
12. При адекватной диагностике билинейного острого лейкоза (сумма баллов для каждой линии кроветворения должна составлять более 2 по шкале EGIL и ВОЗ) рекомендуется связаться с координационным центром для определения оптимального терапевтического подхода.
13. При остальных вариантах ОМЛ иммунофенотипирование не является ключевым исследованием для установления диагноза, но его выполнение необходимо для исключения билинейного лейкоза и для определения исходного aberrантного иммунофенотипа. Определение aberrантного иммунофенотипа бластных клеток является принципиальным для выполнения в дальнейшем мониторинга минимальной остаточной болезни.
14. В отсутствие возможности выполнить иммунофенотипирование, цитогенетическое и молекулярное исследования диагноз следует устанавливать в соответствии с классификацией FAB. Эти больные будут исключаться из анализа факторов риска, но учитываться при оценке общей эффективности и токсичности.

4. Противопоказания к принятию больного на лечение по протоколу

1. Застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, нарушения ритма и проводимости, острый инфаркт миокарда.
2. Почечная недостаточность (концентрация сывороточного креатинина более 0,2 ммоль/л, или более 200 мг/мкл; за исключением случаев, обусловленных лейкоемической инфильтрацией почек).
3. Печеночная недостаточность (за исключением случаев, обусловленных лейкоемической инфильтрацией органа), острый гепатит (концентрация сывороточного билирубина более 1,5 нормы, активность АЛТ и АСТ более 3 норм, протромбиновый индекс менее 70%).
4. Тяжелая пневмония: дыхательная недостаточность — одышка более 26—28 дыхательных движений в минуту, артериальная гипоксемия — P_aO_2 менее 70 мм рт. ст.; при этом следует иметь в виду, что если в течение 2—3 дней состояние пациента стабилизировать не удастся, курс химиотерапии (наиболее приемлемый в каждой конкретной ситуации и уже вне данного протокола) должен быть начат в условиях отделения интенсивной терапии, поскольку нередко диагностируется исходное поражение легочной ткани лейкоемическими клетками и без специфической терапии шансы на излечение пневмонии чрезвычайно малы.
5. Сепсис (септикопиемические очаги, нестабильность гемодинамики, неэффективность антимикробной терапии; только высокая лихорадка без характерных признаков септикопиемии не должна служить поводом к отсрочке химиотерапии).
6. Угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечное, профузное маточное, кровоизлияние в головной мозг).
7. Тяжелые психические нарушения (бред, тяжелый депрессивный синдром и другая продуктивная симптоматика).
8. Физическая несостоятельность, требующая постоянного ухода, кахексия (содержание общего белка ниже 35 г/л).
9. Декомпенсированный сахарный диабет (глюкоза крови выше 15 ммоль/л).
10. Другие сопутствующие онкологические заболевания (рак легких, молочной железы, желудка и т. д.).

В том случае, если на момент поступления у пациента было одно из вышеуказанных состояний (сепсис, пневмония, кровотечение, сахарный диабет и т. д.), но в результате интенсивного симптоматического лечения его удалось купировать в течение максимум 7—10 дней, больной может быть включен в протокол. При этом, если в ходе симптоматического лечения сопутствующей патологии отмечается увеличение числа лейкоцитов, процентного содержания бластных клеток в периферической крови, либо уровень лейкоцитов исходно составлял $70 \times 10^9/\text{л}$ и более, целесообразно к терапии осложнений добавить гидроксимочевину в дозе 100 мг/кг в день и в случае необходимости для профилактики синдрома распада опухоли выполнить плазмаферез.

5. Рандомизация пациентов

1. Все больные с впервые выявленным острым миелоидным лейкозом должны быть зарегистрированы в общей базе исследования по острым лейкозам.
2. Рандомизация осуществляется только для тех больных, которые соответствуют критериям включения и подписали информированное согласие.
3. В случае возникновения трудностей в интерпретации диагноза и оценке критериев включения больных в протокол необходимо связаться с координационным центром (Елена Николаевна Паровичникова, elenap@blood.ru, (495) 612-43-13, 8 (916) 125-26-23).
4. Рандомизация осуществляется до начала химиотерапии. Пациенты, которым начато лечение до рандомизации, в протокол включаются в течение 7 дней курса.
5. Рандомизация осуществляется по электронной почте или телефону (Елена Николаевна Паровичникова, elenap@blood.ru, (495) 612-43-13; Андрей Николаевич Соколов, cat@blood.ru, (495) 612-45-92). Вариант рандомизации может быть получен на сайте (www.leukemia.ru) в онлайн-режиме, но регистрация больного на протокол должна быть выполнена в том числе и по телефону или электронной почте (с указанием варианта рандомизации больного).
6. Если в течение 7 дней курса больной не был рандомизирован, то он не будет включен в протокол.

6. Варианты терапии в соответствии с рандомизацией

Пациенты, принятые на программное лечение, разделяются на два потока по случайному признаку (рис. 17).

Вариант 1

Индукция осуществляется всем больным двумя курсами 7 + 3:

- **1-й курс:** цитарабин вводят в/в в дозе 100 мг/м² в виде 30-минутной инфузии 2 раза в сутки в течение 7 дней, даунорубин — в/в в течение 10 мин в дозе 60 мг/м² 1 раз в сутки, через 2 часа после введения цитарабина, в 1—3-й дни курса;
- **2-й курс:** цитарабин вводят в/в в дозе 200 мг/м² в сутки в виде постоянной инфузии в течение 7 дней, даунорубин — в/в в течение 10 мин в дозе 60 мг/м² 1 раз в сутки (в 1-й день через 2 часа после введения цитарабина, во 2-й и 3-й дни в такое же время), в 1—3-й дни курса.

Консолидация выполняется всем больным, у кого достигнута ремиссия после первого или второго курса индукции, двумя курсами 7 + 3:

- **1-й курс:** цитарабин вводят в/в в дозе 100 мг/м² в виде 30-минутной инфузии 2 раза в сутки в течение 7 дней, идарубин — в/в в течение 10 мин в дозе 8 мг/м² 1 раз в сутки, через 2 часа после введения цитарабина, в 1—3-й дни курса;

- **2-й курс:** цитарабин вводят в/в в дозе 100 мг/м² в виде 30-минутной инфузии 2 раза в сутки в течение 7 дней, митоксантрон — в/в в течение 10 мин в дозе 10 мг/м² 1 раз в сутки, через 2 часа после введения цитарабина, в 1—3-й дни курса.

Поддерживающая терапия выполняется после двух курсов индукции и двух курсов консолидации 6 курсами 5 + 5: цитарабин вводят подкожно в дозе 50 мг/м² 2 раза в сутки в 1—5-й дни, меркаптопурин — внутрь в дозе 60 мг/м² в сутки в 2 приема в 1—5-й дни.

Вариант 2

Терапия аналогична таковой при первом варианте рандомизации, однако два курса консолидации выполняются по программам с цитарабином в средних дозах:

- **1-й курс:** цитарабин вводят в/в в дозе 1000 мг/м² в течение 3 часов 2 раза в сутки в 1—3-й дни, идарубицин — в/в в течение 10 мин в дозе 8 мг/м² 1 раз в сутки, через 2 часа после введения цитарабина, в 3—5-й дни курса (**IdAC-Ida**);
- **2-й курс:** цитарабин вводят в/в в дозе 1000 мг/м² в течение 3 часов 2 раза в сутки в 1—3-й дни, митоксантрон — в/в в течение 10 мин в дозе 10 мг/м² 1 раз в сутки в 3—5-й дни курса (**IdAC-Mito**).

Больным с de novo ОМЛ с t(9;22) (Ph-позитивный ОМЛ) проводят терапию по протоколу на фоне **постоянного приема** иматиниба в дозе 400—600 мг в сутки в зависимости от переносимости и глубины цитопенического синдрома.

7. Характеристика цитостатических средств, входящих в программы терапии

- **Цитарабин** — структурный аналог цитидина и дезоксицитидина; активным метаболитом является цитарабинтрифосфат. Наибольшая цитостатическая активность проявляется при воздействии на клетку, находящуюся в фазе перехода из G₁ в S-фазу и в период S-фазы клеточного цикла. Механизм действия связан с ингибированием ДНК-полимеразы и включением цитарабина в ДНК и РНК. Выведение препарата из плазмы двухфазное: первая фаза короткая (T_{1/2} = 10 мин), вторая — более продолжительная (T_{1/2} = 1—3 часа). Концентрация в плазме при введении стандартных доз цитарабина составляет ≤ 1 мкмоль/л, высоких доз — 15—20 мкмоль/л. При использовании средних и высоких доз цитарабина создается достаточная концентрация препарата в спинномозговой жидкости. Через 24 часа после в/в введения 80% препарата экскретируется почками в виде неактивного метаболита уридинарабинозида. Официальные препараты — см. Государственный реестр лекарственных средств (<http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>).
- **Даунорубицин** — антрациклиновый антибиотик (производное Streptomyces coeruleorubidus); цитотоксичны сам препарат и его активный

метаболит даунорубицинол; наибольшая цитостатическая активность проявляется при переходе из G_1 в S-фазу клеточного цикла и в период S-фазы. Механизм действия связан с непосредственным включением в молекулу ДНК, с ингибированием топоизомеразы II и образованием свободных радикалов, что ведет к фрагментации ДНК. Выведение препарата из плазмы после однократного в/в введения двухфазное: первая фаза короткая ($T_{1/2} = 1$ час), вторая — более длительная ($T_{1/2} = 18,5—19$ часов). Через час после введения в плазме преобладает даунорубицинол ($T_{1/2} = 26,5$ часа), который полностью элиминируется только через 144 часа. Концентрация в плазме при введении стандартных доз препарата составляет 0,2 мкг/мл. Даунорубицин на 25% экскретируется почками и на 40% — желчью без повторного всасывания в кишечнике. Официальные препараты — см. Государственный реестр лекарственных средств (<http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>).

- **Митоксантрон** — антрацендион; цитостатический препарат, аналогичный антрациклиновым антибиотикам; активен в любой фазе клеточного цикла; связываясь с нуклеиновыми кислотами, ингибирует синтез РНК и ДНК, снижает репликацию ДНК за счет связывания с топоизомеразой II; в отличие от антрациклинов интеркалирует ДНК (встраивается между нуклеиновыми основаниями), не вызывает образования свободных радикалов. После внутривенного введения 95% связывается с белками плазмы, 76% — с альбумином; метаболизируется в печени; время полувыведения — 37 часов; 6—11% экскретируется с мочой, остальной препарат в неизмененном виде и в виде метаболитов выделяется с желчью. Хорошо распределяется в тканях (почки, щитовидная железа, печень, сердце, связывается с эритроцитами) и в полостях (в плевральной жидкости). Суммарная токсическая доза по отношению к миокарду составляет 80—120 мг/м² для больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями или предшествующим введением антрациклинов и 160 мг/м² для остальных больных. Не совместим в системах с гепарином и гидрокортизоном. Официальные препараты — см. Государственный реестр лекарственных средств (<http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>).
- **Идарубицин** — антрациклиновый антибиотик (производное); цитотоксичны сам препарат и его активный метаболит — идарубицинол. Метаболизм препарата в основном осуществляется в печени. Максимальная концентрация идарубицина достигается через несколько минут после внутривенного введения, затем в течение получаса снижается в два раза, после чего наступает вторая медленная фаза выведения и повторно в два раза концентрация снижается через 2—27 часов. Период полувыведения идарубицина в целом занимает от 10 до 30 часов. Максимальная концентрация активного метаболита — идарубицинола — в плазме, составляющая 7—10 нг/мл, достигается через 3—8 часов после введения идарубицина, период полувыведения идарубицинола составляет 36—73 часа. Механизм действия связан с непосредственным включением в молекулу ДНК, с ингибированием топоизомеразы II и

образованием свободных радикалов, что ведет к разрывам нитей ДНК. Липофильный препарат, проникает через гематоэнцефалический барьер. Официальные препараты — см. Государственный реестр лекарственных средств (<http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>).

8. Непосредственные побочные эффекты на фоне введения цитостатических препаратов

- **Цитарабин** — подъем температуры до фебрильных значений, аллергические высыпания, кожный зуд, васкулит, конъюнктивит возникают у 10—15% больных. Если эти эффекты отмечаются при использовании Цитозара, то рекомендуется переходить на введение Алексана, и наоборот. Лечение вышеописанных осложнений складывается из применения антигистаминных средств, глюкокортикоидов (в виде мази или капель при конъюнктивите). Отмены препарата они не требуют.
 - У 50—60% пациентов отмечается разной степени выраженности диспептический синдром (тошнота, рвота, снижение аппетита), что требует применения противорвотных средств — ондансетрона (Зофран), трописетрона (Навобан), «коктейлей».
- **Даунорубин** — диспептический синдром наблюдается у 80—90% больных (используются различные противорвотные средства), флебиты возникают у 5% пациентов, причем в некоторых случаях могут носить генерализованный характер, то есть возникать не только в месте введения препарата, но и в других областях (подмышечные впадины с обеих сторон, подвздошные вены); профилактика флебита заключается в основном в четком выполнении инструкций по введению препарата (инфузия проводится не более 10 минут, лучше быстрее, затем сразу вводится 400 мл 5% глюкозы). Лечение «рубомициновых» флебитов складывается из применения гепариновой мази, троксерутина (Троксевазин), при подъеме температуры назначают линкомицин.
 - Нередко на введение препарата отмечается подъем температуры до фебрильных значений, после завершения терапии даунорубицином температура в течение суток снижается до нормальной. Отмена препарата из-за температурной реакции не производится.
 - При попадании даунорубина вне вены (экстравазация) возникает обширное некротическое поражение тканей, зачастую требующее хирургического лечения. По опыту ГНЦ МЗСР РФ, первой мерой в случае попадания даунорубина вне венозного русла может быть обкалывание экстравазата прокаинам (Новокаин) с дальнейшим использованием различных рассасывающих, противовоспалительных мазей. Согласно рекомендациям немецких исследователей, если попадание препарата отмечено сразу, на фоне введения даунорубина, то по той же игле, по которой вводился антрациклиновый антибиотик, вводится 8,4% раствор гидрокарбоната натрия — не более 1—3 мл. Затем производится аппликация 0,5—1% раствора ДМСО каждые 3—4 часа в течение 3 дней.

- **Митоксантрон** — более чем у 10% больных: головные боли, тошнота, рвота, диарея, боли в животе, зеленое окрашивание мочи, отклонение от нормы биохимических показателей функции печени, кашель, затруднения дыхания, алопеция; более чем у 1%, но менее чем у 10% больных: лихорадка, дерматит, конъюнктивит, желтуха, гипотензия; менее чем у 1% больных: локальные изменения кожи в месте инъекций.
- **Идарубицин**
 - *Со стороны органов ЖКТ:* тошнота, рвота, боли в животе, воспаление слизистой оболочки полости рта, эзофагит, диарея, повышение активности печеночных ферментов и концентрации билирубина (в 10—30% случаев).
 - *Со стороны мочеполовой системы:* гиперурикемия или нефропатия, связанная с повышенным образованием мочевой кислоты.
 - *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* редко — кардиотоксичность (аритмия, сердечная недостаточность).
 - *Прочие:* повышение температуры, ознобы при введении препарата, алопеция, шелушение кожи, кожная сыпь, головная боль, редко — экстравазаты или некроз ткани, периферическая полинейропатия.
 - *Взаимодействия.* Совместим с другими противоопухолевыми средствами. Несовместим (нельзя смешивать) с гепарином (образуется осадок), щелочными растворами (разрушается). Ослабляет эффективность аллопуринола.

9. Программы индукции (А), консолидации (В1 и В2) и поддерживающего лечения (С)

А		
7 + 3 (1 курс)		
Цитарабин	100 мг/м ² 2 раза в сутки (каждые 12 часов), внутривенная 30-минутная инфузия в 250 мл физиологического раствора	Дни 1—7
Даунорубицин	60 мг/м ² 1 раз в сутки, внутривенная инфузия в течение 10 минут в 50 мл физиологического раствора, через 2 часа после введения цитарабина	Дни 1—3
7 + 3 (2 курса)		
Цитарабин	200 мг/м ² в сутки, круглосуточная внутривенная инфузия в 500 мл физиологического раствора	Дни 1—7
Даунорубицин	60 мг/м ² 1 раз в сутки, внутривенная инфузия в течение 10 минут в 50 мл физиологического раствора	Дни 1—3
В1		
7 + 3-Ida		
Цитарабин	100 мг/м ² 2 раза в сутки (каждые 12 часов), внутривенная 30-минутная инфузия в 250 мл физиологического раствора	Дни 1—7
Идарубицин	8 мг/м ² 1 раз в сутки, внутривенная инфузия в течение 10 минут в 50 мл физиологического раствора, через 2 часа после введения цитарабина	Дни 1—3

7 + 3-Mito		
Цитарабин	100 мг/м ² 2 раза в сутки (каждые 12 часов), внутривенная 30-минутная инфузия в 250 мл физиологического раствора	Дни 1—7
Митоксантрон	10 мг/м ² 1 раз в сутки, внутривенная инфузия в течение 10 минут в 50 мл физиологического раствора, через 2 часа после введения цитарабина	Дни 1—3
B2		
IdAC-Ida		
Цитарабин	1000 мг/м ² 2 раза в сутки (каждые 12 часов) внутривенно капельно в течение 3 часов в 500 мл физиологического раствора	Дни 1—3
Идарубицин	8 мг/м ² 1 раз в сутки, внутривенная короткая (не более 10 минут) инфузия в 50 мл физиологического раствора, в 3-й день через 2 часа после введения цитарабина	Дни 3—5
IdAC-Mito		
Цитарабин	1000 мг/м ² 2 раза в сутки (каждые 12 часов) внутривенно капельно в течение 3 часов в 500 мл физиологического раствора	Дни 1—3
Митоксантрон	10 мг/м ² 1 раз в сутки, внутривенная инфузия в течение 10 минут в 50 мл физиологического раствора, в 3-й день через 2 часа после введения цитарабина	Дни 3—5
С		
5 + 5 (м) (6 курсов)		
Цитарабин	50 мг/м ² подкожно 2 раза в сутки (каждые 12 часов)	Дни 1—5
Меркаптопурин	60 мг/м ² в сутки внутрь в 2 приема	Дни 1—5

10. Терапевтическая тактика в ходе индукции ремиссии

1. Все больные, включенные в протокол, должны подписать информированное согласие.
2. Больным, принятым на лечение по протоколу, индукционные и консолидирующие курсы проводятся строго в соответствии с группой рандомизации.
3. До начала химиотерапии каждому пациенту назначают аллопуринол в дозе 300 мг/м². С первого дня курса **под контролем диуреза (!)** увеличивается объем вводимой жидкости до 3 литров в день (включая принимаемую внутрь). При большой опухолевой массе с первого дня курса назначается гидратирующая терапия в объеме 3 л/м² со стимуляцией диуреза мочегонными препаратами.
4. Если у пациента при диагностике заболевания в периферической крови определяется лейкоцитоз менее $70 \times 10^9/\text{л}$, то курс химиотерапии можно начинать сразу, без проведения предфазы.
5. Если у пациента при диагностике заболевания в периферической крови определяется существенный гиперлейкоцитоз (свыше $70 \times 10^9/\text{л}$), рекомендуется назначение гидроксимочевины в дозе

- 100 мг/кг в сутки (при необходимости суточная доза может быть увеличена до 150 мг/кг). Курс химиотерапии может начинаться при снижении числа лейкоцитов до $50 \times 10^9/\text{л}$.
6. На фоне синдрома распада опухоли необходим ежедневный мониторинг следующих лабораторных показателей: число лейкоцитов (на фоне терапии гиперлейкоцитоза — 2 раза в день), коагулограмма (протромбин, фибриноген, АЧТВ), биохимические показатели (электролиты, креатинин, билирубин, АЛТ, АСТ, ЛДГ), дыхательная функция (P_aO_2), диурез.
 7. У больных с гиперлейкоцитозом и значительной водной нагрузкой необходимо также обращать внимание на концентрацию альбумина, и при его низких значениях (менее 25—30 г/л) введение мочегонных препаратов целесообразно осуществлять после введения альбумина с целью более эффективной стимуляции диуреза.
 8. На фоне форсированного диуреза и цитолиза опухолевых клеток необходимо корректировать показатели электролитов в сыворотке крови.
 9. При появлении признаков синдрома распада опухоли (усиление геморрагического синдрома, выраженная задержка жидкости, увеличение концентрации креатинина, мочевины, билирубина, активности аминотрансфераз, снижение концентрации фибриногена, протромбина) рекомендуется выполнение плазмафереза в небольшом объеме (1—1,2 л) с замещением альбумином и плазмой с целью профилактики легочного дистресс-синдрома и острой почечной недостаточности.
 10. Если число лейкоцитов в крови не уменьшается в течение 2 дней, рекомендуется начать химиотерапию без дальнейшего приема гидроксимочевины. Максимальный срок приема гидроксимочевины не должен превышать 3 дня.
 11. Если на фоне гиперлейкоцитоза (более $100 \times 10^9/\text{л}$) имеются очевидные признаки «лейкоцитарных стазов» (спутанное сознание, интерстициальное поражение легких за счет сосудистого компонента, одышка), наряду с назначением гидроксимочевины целесообразно проведение 2—3 сеансов лейкафереза.
 12. Если нет возможности осуществить лейкаферез или если нет ярких признаков «лейкоцитарных стазов», после 2—3 дней (максимум) терапии гидроксимочевойной вводят цитостатические препараты, предусмотренные протоколом, и через 6—8 часов после введения цитарабина (до введения даунорубицина) проводят плазмаферез в объеме 1—1,5 л. Чтобы избежать «обвального» цитолиза, в указанной ситуации можно сначала ввести только цитарабин и затем выполнить плазмаферез, а введение даунорубицина приурочить ко второму введению цитарабина или даже отложить на 3—5-й дни курса, а первые три дня выполнять плазмаферезы после введения цитарабина. Так как клиренс цитарабина очень высокий, то плазмаферез не повлияет на его концентрацию в плазме; однако плазмаферез может повлиять на концентрацию даунорубицина, у которого период полувыведения достаточно длительный.

13. Селективная деконтаминация кишечника антимикробными препаратами не проводится по причине распространения резистентности энтеробактерий к антибиотикам, назначаемым для профилактики. Резистентность энтеробактерий к триметоприму/сульфаметоксазолу (Бисептол) составляет 70%, к фторхинолонам (левофлоксацин) — 30%. Основным механизмом резистентности энтеробактерий является продукция β -лактамаз расширенного спектра, частота выявления резистентных штаммов энтеробактерий составляет 40%. Профилактическое применение фторхинолонов приводит к достоверному увеличению частоты инфекций, вызванных полирезистентными штаммами, и к необходимости назначения карбапенемов. Отсутствие в протоколе антимикробной профилактики означает только более жесткий клинический и бактериологический мониторинг состояния больного и быстрое назначение адекватных препаратов внутривенно в соответствии с проявлениями инфекции.
14. Профилактика пневмоцистной пневмонии проводится только тем больным, у которых она была ранее диагностирована (вторичная профилактика). Назначают Бисептол в следующих дозах: по 480 мг ежедневно или по 960 мг 3 раза в неделю. Такой подход обусловлен низкой частотой развития пневмоцистной пневмонии при остром миелоидном лейкозе.
15. В связи с увеличением частоты инвазивного аспергиллеза у больных ОМЛ и изменением спектра возбудителей возобновлена первичная профилактика грибковых инфекций в отношении ведущих патогенных микроорганизмов — аспергилл. Профилактику инвазивного аспергиллеза проводят в группе высокого риска: 1) в первой индукции — больным с гиперлейкоцитозом (число лейкоцитов $\geq 50\,000 \times 10^9/\text{л}$); 2) во второй индукции — пациентам с гранулоцитопенией (число гранулоцитов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$), у которых не достигнута ремиссия после первого индукционного курса. Для профилактики назначают позаконазол (Ноксафил), по 200 мг 3 раза в сутки, в виде суспензии строго после приема пищи. Позаконазол назначают с 1-го дня курса химиотерапии. Профилактику позаконазолом отменяют при наличии одного из критериев: 1) восстановление числа лейкоцитов ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$) или 2) назначение других системных противогрибковых препаратов.

В настоящее время позаконазол выпускается только в форме для перорального применения, поэтому у отдельных больных, имеющих проблемы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боль в животе, диарея), возможны отклонения в приеме препарата. При наличии указанных симптомов допускаются следующие изменения в профилактике позаконазолом: 1) в дни введения цитостатических препаратов применяют флуконазол внутривенно в дозе 400 мг 1 раз в сутки, а позаконазол назначают в 1—2-й день после курса (флуконазол отменяют); 2) в послекурсовом периоде возможен перерыв в приеме позаконазола, но не более чем на 2—3 дня. Если через 2—3 дня возобновить прием позаконазола не удастся, то профилактику инвазивного аспергиллеза у этого больного проводят другим противогриб-

- ковым препаратом, активным в отношении аспергилл (вориконазол, по 200 мг внутривенно 2 раза в сутки; каспофунгин, 50 мг внутривенно 1 раз в сутки; амфотерицин В, 0,7 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки).
16. Флуконазол не используют для профилактики грибковой инфекции у больных ОМЛ в период гранулоцитопении в связи с изменением структуры инвазивных микозов (преобладает аспергиллез), расширением спектра возбудителей кандидемии за счет *Candida non-albicans* (21%) и увеличением числа штаммов дрожжевых грибов, резистентных к флуконазолу. Назначение флуконазола показано при орофарингеальном кандидозе в период нейтропении (400 мг внутривенно или внутрь 1 раз в сутки в течение 7—10 дней). Это способно предотвратить транслокацию дрожжевых грибов со слизистой желудочно-кишечного тракта в кровоток. Назначение флуконазола при орофарингеальном кандидозе проводят на основании бактериологических исследований (выделение культуры грибов) или на основании клиники (белые налеты вдоль альвеол зубов, налеты на миндалинах в виде «проса» и др.).

- Вторичная профилактика грибковых инфекций проводится больным, имеющим в анамнезе инвазивный микоз. Профилактика инвазивного кандидоза проводится флуконазолом (400 мг внутривенно или внутрь 1 раз в сутки), инвазивного аспергиллеза — вориконазолом (по 200 мг внутрь 2 раза в сутки, натошак), позаконазолом (по 200 мг внутрь 3 раза в сутки, после еды) или итраконазолом (по 200 мг внутрь 2 раза в сутки, в виде суспензии).
17. Расчет доз цитостатических препаратов — цитарабина, даунорубицина — проводится в соответствии с площадью поверхности тела больного. Снижение доз препаратов недопустимо ни в одном случае, за исключением оговоренных ситуаций в период поддерживающей терапии. Дозы цитостатических препаратов пересчитываются после каждого курса индукции и консолидации, так как многие больные худеют во время лечения.
18. Введение цитостатических препаратов у всех больных должно сопровождаться введением противорвотных средств: (I) ондансетрон (Зофран, Латран и др.), 8 мг внутрь или внутривенно за 30—60 мин до введения цитостатических препаратов; доза может быть увеличена до 16 мг 2 раза в сутки, препарат можно сочетать с дексаметазоном в дозе 4—6 мг; при неэффективности этого подхода можно использовать «старые» схемы (II): 1) Димедрол 1%, 1,0 мл (или Супрастин 2%, 1,0 мл) + преднизолон, 30 мг (или дексаметазон, 4 мг) + платифиллин 2,2%, 1,0 мл, + Реланиум 0,5%, 2,0 мл (Реланиум вводится в отдельном шприце); данное сочетание препаратов («коктейль») должно назначаться до введения цитостатических препаратов и затем при необходимости; 2) то же, но вместо платифиллина Церукал, 5 мг; 3) дроперидол 0,25%, 2,0 мл; 4) Аминазин 2,5%, 2,0 мл; 5) тиетилперазин (Торекан) или Этаперазин, по 0,01 мг в таблетках, до 10 таблеток в день (максимум 0,3 мг), препарат дается в течение всего курса химиотерапии, может использоваться на фоне вышеперечисленных «коктейлей»; 5) дроперидол, 5 мг в/в 3 раза в день.

19. Курс индукционной химиотерапии 7 + 3 проводится в течение 7 дней. Сокращение длительности программы означает исключение пациента из протокола. Основанием к прерыванию курса могут служить лишь угрожающие жизни состояния (кровоизлияние в головной мозг, септический шок, гепатаргия). В этих случаях больной остается в анализе. Лейкопения и тромбоцитопения, какой бы глубины они ни были, и высокая лихорадка не являются основанием для прерывания курса.
20. Всем больным, у которых уровень тромбоцитов составляет не менее $30 \times 10^9/\text{л}$, до начала курса химиотерапии или в первые дни курса химиотерапии необходимо выполнить контрольную люмбальную пункцию с введением трех цитостатических препаратов. Тактику профилактики и лечения нейтролейкемии см. в разделах 11 и 12.
21. После завершения первого курса химиотерапии необходимо выполнение программы выхаживания в полном объеме: трансфузионная заместительная терапия, инфузионная терапия, при необходимости — антибиотикотерапия.
22. Показаниями к назначению антибиотиков в период нейтропении являются: 1) повышение температуры $\geq 38,0^\circ\text{C}$, сохраняющееся в течение 2 часов и не связанное с введением пирогенных препаратов (например, компонентов крови, факторов роста и т. д.) или 2) наличие очага инфекции (в этом случае уровень лихорадки не является определяющим для назначения антибиотиков). Введение антибактериальных препаратов осуществляют только внутривенно. На первом этапе антимикробной терапии назначают пиперациллин/тазобактам (Тазоцин), по 4,5 г 3 раза в сутки (монотерапия), цефоперазон/сульбактам (Сульперазон), по 4 г 2 раза в сутки (монотерапия) или цефепим (Максипим), по 2 г 2 раза в сутки (монотерапия). При неэффективности антибиотиков первого этапа добавляют амикацин или проводят замену на карбапенем с антисинегнойной активностью (имипенем/циластатин, по 0,5 г 4 раза в сутки, или меропенем, по 1,0 г 3 раза в сутки, или дорипенем, по 0,5 г 3 раза в сутки). Замену на карбапенем с антисинегнойной активностью проводят при появлении симптомов сепсиса или септического шока (повторяющийся озноб, артериальная гипотония, положительный тест на прокальцитонин и др.) или при развитии пневмонии с дыхательной недостаточностью. В других случаях при неэффективности антибиотиков первого этапа присоединяют к лечению амикацин (15 мг/кг/сут, дозу вводят в 1—2 приема). При тяжелых проявлениях инфекции (тяжелый сепсис или септический шок; пневмония с дыхательной недостаточностью) сразу, на первом этапе лечения, назначают карбапенем (меропенем, имипенем или дорипенем). Модификацию антимикробной терапии при персистирующей лихорадке в период нейтропении осуществляют на основании микробиологических и/или клинических данных. В тех случаях, когда у больного стойко сохраняется лихорадка без очага инфекции, а проводимые исследования, включая компьютерную томографию легких, дают отрицательные результаты, следует отменить

- антибиотики первого этапа и назначить карбапенем (меропенем, по 1,0 г 3 раза в сутки, имипенем, по 0,5 г 4 раза в сутки, или дорипенем, по 0,5 г 3 раза в сутки).
23. Препаратом выбора в лечении инвазивного аспергиллеза является вориконазол (начало лечения — только внутривенно, через 3—7 дней — замена на таблетки), инвазивного кандидоза (наиболее частое проявление — кандидемия) — эхинокандины (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин). После стабилизации клинического состояния больного, идентификации грибов и определения их чувствительности проводят замену на флуконазол (400 мг внутривенно или внутрь 1 раз в сутки) или вориконазол в таблетках (по 200 мг 2 раза в сутки). При кандидемии, обусловленной *Candida glabrata*, используют эхинокандины. Лечение инвазивного кандидоза амфотерицином В проводят в крайне редких случаях, когда в стационаре отсутствуют другие противогрибковые препараты, при стабильной гемодинамике и нормальных биохимических показателях (нормальные уровни калия и креатинина). **Лечение амфотерицином В инвазивного аспергиллеза в индукции и консолидации ОМЛ противопоказано по причине низкой эффективности и высокой токсичности препарата.**
24. Вне высокой лихорадки и инфекционных осложнений рекомендуется поддерживать уровень тромбоцитов в периферической крови не менее $15\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$ с помощью трансфузий концентратов тромбоцитов. В случае развития инфекций целесообразно увеличивать объем трансфузий тромбоцитов (уровень тромбоцитов должен быть не менее $25\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$). В среднем на этапе первого индукционного курса необходимо использование 6—8 трансфузий тромбоконцентратов (48—64 дозы).
25. На 15-й день от начала курса 7 + 3 (или на 8-й день перерыва) целесообразно выполнить полный анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы (процент бластных клеток, лимфоцитов, гранулоцитов).
26. Первая контрольная пункция костного мозга выполняется при завершении периода миелотоксического агранулоцитоза (число лейкоцитов $> 2 \times 10^9/\text{л}$ или нейтрофилов $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$), в среднем на 21—28-й день после курса.
27. Если показатели крови к 28-му дню перерыва не восстановились, то в любом случае осуществляется первая контрольная стерильная пункция.
28. Полная ремиссия констатируется при наличии в пунктате костного мозга 5% и менее бластных клеток, при количестве нейтрофилов в периферической крови более $1,5 \times 10^9/\text{л}$, при количестве тромбоцитов более или равном $100 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии экстрамедуллярных очагов лейкемического роста.
29. Всем больным, независимо от того, достигнута или не достигнута полная ремиссия после первого курса 7 + 3, проводят второй курс индукции/консолидации 7 + 3 с постоянным введением цитарабина.
30. Второй курс химиотерапии (по программе 7 + 3 с постоянным введением цитарабина) следует начинать после восстановления показате-

лей периферической крови и при отсутствии тяжелых инфекционных осложнений. Если больной в период индукционного лечения перенес сепсис или тяжелую пневмонию, возможно увеличение перерыва между курсами индукции и консолидации до 35 дней.

31. Если полная ремиссия констатируется на 21-й день перерыва после индукционного курса, курс консолидации рекомендуется начинать не позднее 28-го дня перерыва. Только тяжелые, длительно купирующиеся осложнения могут стать причиной удлинения межкурсового интервала до 35—42 дней.
32. У некоторых больных период глубокой цитопении (число лейкоцитов менее $1-1,5 \times 10^9/\text{л}$) после индукционного курса может быть длительным (более 4 недель). Если период аплазии длится 28 дней, то контрольная пункция костного мозга все равно проводится на 28-й день после курса независимо от показателей периферической крови.
33. Если в пунктате, полученном в период сохраняющейся цитопении на 28-й день перерыва, определяется менее 5% бластных клеток, можно отложить начало следующего курса еще на 7 дней (до 35-го дня) и обязательно выполнить повторную пункцию. Максимальный срок удлинения межкурсового интервала после курса $7 + 3$ в отсутствие бластоза составляет 6 недель. Обязательно выполняется вторая контрольная пункция уже при восстановлении показателей. При сохраняющемся более 6 недель цитопеническом синдроме следует связаться с координирующим центром.
34. Если в контрольном пунктате костного мозга, полученном на 28-й день после курса, определяется более 5% бластных клеток, то второй курс индукции рекомендуется начинать сразу, независимо от показателей периферической крови и не ожидая полного их восстановления. Только наличие значимых очагов инфекции (пневмонии, инвазивного аспергиллеза, диссеминированного кандидоза) позволяет в указанной ситуации отложить курс химиотерапии.
35. Выявление инвазивного аспергиллеза или гепатолиенального кандидоза нередко приводит к модификации программ химиотерапии (!). Необходимо отметить, что общий интервал между курсами не должен превышать на этапах индукции/консолидации 5—6 недель. При инвазивном аспергиллезе не следует ожидать полной регрессии возникших изменений в легких для реализации следующего курса химиотерапии. Курс химиотерапии может быть начат при уменьшении объема поражения в легких на 50% по сравнению с исходным на фоне продолжения терапии противогрибковым препаратом (вориконазол), причем может быть продолжено предусмотренное протоколом лечение, включая курсы консолидации со средними дозами цитарабина. При гепатолиенальном кандидозе химиотерапию начинают при стабилизации клинического состояния больного (допустима субфебрильная температура), на фоне продолжения лечения противогрибковым препаратом. Очаги в печени/селезенке сохраняются длительное время, и уменьшение их размеров наблюдается, как правило, не ранее чем через 3—4 недели применения противогрибковых препара-

тов. На всех последующих курсах химиотерапии больным, имевшим инвазивный аспергиллез и инвазивный кандидоз, назначают противогрибковый препарат для вторичной профилактики. Если интервал между курсами должен быть увеличен, то цитостатическую терапию начинают вовремя, но проводят ее курсами цитарабина в малых дозах (МДЦ; 21—28 дней) на фоне постоянного введения противогрибковых препаратов. Проводят 1—2 курса МДЦ, что занимает в среднем 3—4 месяца. За это время инфекционные осложнения должны быть купированы. Если полная ремиссия сохраняется, то после завершения лечения инвазивного аспергиллеза или гепатолиенального кандидоза есть несколько вариантов продолжения цитостатического лечения: 1) возвращение к протоколу; 2) продолжение МДЦ до трех лет полной ремиссии; 3) выполнение аллогенной родственной ТКМ. Ни в одном из случаев больной не будет исключен из протокола. Для определения конкретной тактики следует связаться с координационным центром. Эти правила распространяются на тактику ведения больных на любом из этапов терапии.

36. Если цитопения после первого индукционного курса очень глубокая — число лейкоцитов $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и менее сохраняется к 35-му дню после курса, рекомендуется выполнить повторную пункцию костного мозга с подсчетом миелограммы, оценить вероятность инфицирования вирусами (исследование периферической крови и костного мозга на маркеры вирусов гепатитов и герпесвирусов), выполнить трепанобиопсию (при возможности следует выполнить и иммуногистохимическое исследование на антигены герпесвирусов и вирусов гепатитов в трепанобиоптате).
37. При отсутствии бластных клеток в костном мозге, аплазии кроветворения по результатам трепанобиопсии и сохраняющейся глубокой цитопении второй курс индукции целесообразно отсрочить и даже исключить из терапевтической программы (на сроках наблюдения 7—8 недель). Столь продолжительные цитопении без бластоза в костном мозге чаще встречаются после высокодозных программ лечения. Использование Г-КСФ в этих ситуациях специально оговаривается с координационным центром, но, по опыту ГНЦ МЗСР, в указанных ситуациях Г-КСФ «не работает». Рекомендуются наблюдение, заместительная трансфузионная терапия. При получении доказательств поражения костного мозга герпесвирусами можно использовать внутривенные иммуноглобулины (Пентаглобин, Габриглобин, отечественные иммуноглобулины) в высоких дозах.
38. Если в пунктате костного мозга у больных с продолжительным цитопеническим синдромом (число лейкоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ в течение 35 дней и более после курса) определяется увеличенное содержание бластных клеток, а в трепанобиоптате выявляется значительная гипоплазия костного мозга (жир более 80%), проведение им курса $7 + 3$ с даунорубицином в дозе $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ и постоянной инфузией цитарабина может сопровождаться тяжелыми осложнениями. **В этой ситуации рекомендуется исключение больного из протокола и проведение терапии**

малыми дозами цитарабина длительностью не менее 3 недель. Если в трепанобиоптате определяется значительная аплазия при отсутствии увеличенного процента бластных клеток в пунктате, то рекомендуется еще на 1—2 недели (до 42—49-го дня после курса) отложить начало курса консолидации.

39. Если в трепанобиоптате на фоне глубокой цитопении продолжительностью более 35 дней выявляется нормоклеточный или гиперклеточный костный мозг независимо от процента бластных клеток в пунктате при отсутствии маркеров герпесвирусов и вирусов гепатитов, то больным может быть начат второй курс индукции 7 + 3 с даунорубицином в дозе 60 мг/м² и постоянной инфузией цитарабина.
40. Второй курс индукции 7 + 3 с даунорубицином в дозе 60 мг/м² и постоянной инфузией цитарабина проводят всем больным независимо от того, достигнута у них полная ремиссия или нет.
41. До начала второго курса индукции производят перерасчет доз цитостатических препаратов, поскольку высока вероятность того, что после первого курса вес больного уменьшился и общая поверхность тела изменилась.
42. Введение цитарабина в дозе 200 мг/м² в сутки проводят в виде постоянной круглосуточной инфузии (через инфузомат) в 500 мл физиологического раствора. Перерывов в инфузии быть не должно (при необходимости перерыв должен составлять не более 10 мин). Даунорубин вводят один раз в сутки в 12 часов дня.
43. Этот курс требует такого же выполнения алгоритмов сопроводительной терапии, что и первый индукционный (противорвотная терапия, заместительная терапия компонентами крови, антимикробная терапия при развитии инфекционных осложнений).
44. Контрольная пункция костного мозга после второго курса индукции выполняется при восстановлении показателей периферической крови (нейтрофилы $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $> 100 \times 10^9/\text{л}$) или на 28-й день перерыва после курса, если показатели не восстанавливаются.
45. Если у больного с нормальными показателями периферической крови при контрольной пункции костного мозга процент бластных клеток не превышает 5%, констатируется сохраняющаяся полная ремиссия и ему начинают выполнение курсов консолидации в соответствии с ветвью протокола.
46. Если у больного при контрольной пункции костного мозга процент бластных клеток не превышает 5%, но сохраняется цитопенический синдром (лейкоциты менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$), то начало консолидации откладывают на неделю (до 35-го дня после курса). При восстановлении показателей периферической крови на 35-й день после курса начинают терапию по программам консолидации.
47. Если показатели не восстанавливаются к 35-му дню после курса, то выполняют исследования, описанные в пункте 34. Если при повторном исследовании бластные клетки не выявляются, а в трепанобиоптате определяется гипоплазия кроветворной ткани, рекомендуется

- связаться с координационным центром для решения вопроса о дальнейшем увеличении интервала до 7—8 недель.
48. Если у больного после второго курса индукции на 21—28-й день в контрольном пунктате костного мозга определяется 5—10% бластных клеток, рекомендуется выполнить повторную пункцию костного мозга через 5—7 дней. Если в следующем пунктате процент бластных клеток остается увеличенным, констатируется резистентная форма острого лейкоза и больного переводят на протоколы лечения рефрактерных ОМЛ (программа НАМ).
 49. Если у больного после второго курса индукции на 21—28-й день в контрольном пунктате костного мозга определяется более 10% бластных клеток, то у него, даже несмотря на восстановление показателей периферической крови, сразу констатируется резистентная форма ОМЛ и его переводят на программу терапии рефрактерных форм (НАМ).
 50. Если у больного достигнута полная ремиссия (после первого или второго курса) и у него есть родные братья или сестры, следует **обязательно** обсудить с координационным центром вопрос о типировании доноров и возможности выполнения аллогенной ТКМ. Для больных с неблагоприятным кариотипом [t(9;22) и множественные хромосомные aberrации], не имеющих родственных доноров, необходимо обсудить вопрос о возможной трансплантации от неродственного донора (ГНЦ МЗСР в Москве и Центр трансплантации им. Р. М. Горбачевой в Санкт-Петербурге). Больным с резистентными формами ОМЛ вне полной ремиссии ТКМ не выполняется.

11. Профилактика нейрорлейкемии

1. Профилактика нейрорлейкемии с помощью интратекальных введений осуществляется при миеломонобластном (М4) и монобластном (М5) лейкозе; при всех формах ОМЛ при лейкоцитозе свыше $30 \times 10^9/\text{л}$; при всех формах ОМЛ, когда диагностируют кожные лейкомиды.
2. Основной этап профилактики — 5 люмбальных пункций с введением трех препаратов — проводится в период индукции/консолидации (3—4 курса), независимо от проведения курсов с цитарабином в средних дозах у больных, рандомизированных на вторую ветвь протокола. Далее профилактические введения цитостатических препаратов в спинномозговой канал проводятся 1 раз в 3 месяца в период поддерживающего лечения: всего выполняют 8 пункций.
3. Первая диагностическая пункция с введением трех препаратов проводится до индукционного курса или в его первые дни до развития цитопении.
4. Если у пациента регистрируется исходная глубокая цитопения (лейкоциты менее $1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты менее $20 \times 10^9/\text{л}$), то первая диагностическая пункция должна осуществляться только после трансфузии тромбоцитов. Если уровень тромбоцитов не удается повысить до $30 \times 10^9/\text{л}$ и выше, от пункции можно воздержаться до восстановления показателей после курса.

5. Препараты вводятся в разных шприцах. Общий объем вводимой жидкости должен составлять 10—12 мл. Для разведения используется дистиллированная вода. Метотрексат вводится в унифицированной дозе 15 мг. Приблизительный объем жидкости, вводимой с метотрексом, составляет 5 мл, с цитарабином — 3 мл (доза препарата 30 мг), с дексаметазоном — 2 мл (доза препарата 4 мг). Объем спинномозговой жидкости, которая берется для исследования, составляет приблизительно 1/2 объема вводимых растворов (5—6 мл).
6. Время проведения люмбальных пункций на основном этапе профилактики нейрорлейкемии должно приблизительно соответствовать следующей схеме: первая — до или во время первого курса индукции, вторая — перед вторым курсом индукции, третья и четвертая — перед первым курсом консолидации, четвертая и пятая — перед вторым курсом консолидации.
7. Если вследствие осложнений или технических трудностей провести полную программу интратекальных введений не представляется возможным, то больным (особенно из группы высокого риска — гиперлейкоцитозы и монобластные варианты) целесообразно выполнить фракционированное краниальное облучение в суммарной дозе 24 Гр. Если у больных с вариантом заболевания М4 не было гиперлейкоцитоза и лейкомидов, то на облучении головы можно не настаивать.

12. Лечение нейрорлейкемии

1. В случае обнаружения в СМЖ при первой диагностической люмбальной пункции цитоза $15/3$ и более (или более 5 клеток в 1 мкл) диагностируется нейрорлейкемия.
2. Лечение нейрорлейкемии проводят путем введения в спинномозговой канал трех препаратов (цитарабина, метотрексата, дексаметазона — в дозах, описанных выше).
3. Если диагностируется нейрорлейкемия, после первой диагностической последующие лечебные пункции должны проводиться с интервалом 2—3 дня, то есть на фоне курса химиотерапии и после него, но до развития глубокой цитопении (лейкоцитов менее $1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$). Последующие пункции выполняются после завершения периода агранулоцитоза. Они осуществляются за три дня до начала следующих курсов консолидации. После нормализации показателей СМЖ должно быть сделано минимум три пункции с таким же интервалом между ними.
4. Если имеются признаки прогрессирования нейрорлейкемии, продолжают выполнять люмбальные пункции и на фоне цитопении, и на фоне возможных осложнений, с ней связанных, при обязательном трансфузионном обеспечении тромбоцитами. При рефрактерной нейрорлейкемии целесообразно присоединить облучение головы в дозе 24 Гр.
5. У больных с исходной нейрорлейкемией после завершения этапа лечения нейрорлейкемии (после трехкратного получения нормальных по-

казателей СМЖ) люмбальные пункции выполняют в дальнейшем перед **каждым** запланированным курсом протокола.

6. Программа лечения нейрорлейкемии выполняется в описанном объеме независимо от варианта рандомизации.

13. Характеристика препаратов, используемых для профилактики и лечения нейрорлейкемии

- **Метотрексат** — антиметаболит, ингибирует дигидрофолатредуктазу, фермент, восстанавливающий дигидрофолат до тетрагидрофолата, который и является непосредственным участником синтеза пуриновых нуклеотидов. Метотрексат влияет на синтез ДНК, нарушает восстановление ее целостности.
 - Интратекально должен вводиться метотрексат, который не содержит консервант — бензиловый спирт (!). Именно с этим веществом связаны многие побочные эффекты при введении метотрексата в спинномозговой канал. Производит метотрексат без данного консерванта компания «Эбеве» (Австрия). Метотрексата отечественного и чешского производства при интратекальных введениях следует избегать.
- **Цитарабин** — фармакокинетическая характеристика представлена выше. Для интратекального введения можно использовать лишь препарат производства компаний «Пфайзер» (США), «Эбеве» (Австрия).
- **Дексаметазон** — для интратекального введения также следует использовать лишь те препараты, в состав которых не входит консервант — бензиловый спирт.

14. Терапевтическая тактика в ходе проведения консолидирующего лечения

1. Курсы консолидации больным выполняют строго в соответствии с ветвью протокола, определенной случайным образом до начала терапии. Больным проводят либо два курса 7 + 3 с идарубицином и митоксантроном, либо два курса с цитарабином в средних дозах и идарубицином или митоксантроном.
2. Обычный срок начала первого курса консолидации — 21—28-й день (3—4 недели) перерыва после второго курса индукции, максимальный — 42-й день (7 недель). Максимально длительный перерыв допускается лишь при наличии тяжелых инфекционных осложнений, не купированных в течение послекурсового периода.
3. С учетом высокой суммарной дозы антрациклиновых антибиотиков (660 мг/м^2 в пересчете на даунорубин), предусмотренной в протоколе, всем больным независимо от возраста целесообразно исследовать функциональное состояние миокарда (перед курсами консолидации — обязательно). При обнаружении любого по отношению к нормальным показателям снижения сократительной способности

- миокарда целесообразно связаться с координационным центром для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.
4. Дозы цитостатических препаратов в курсах консолидации рассчитывают в соответствии с площадью поверхности тела больного, определенной перед каждым курсом.
 5. Курсы консолидации выполняют с другими антрациклиновыми препаратами — идарубицином и митоксантроном. Последовательность использования этих препаратов строго не регламентирована, то есть, какой курс консолидации — первый или второй — будет с митоксантроном, а какой — с идарубицином, значения не имеет. Дозы препаратов должны быть рассчитаны строго в соответствии с поверхностью тела больного.
 6. **Внимание!** В курсах консолидации с идарубицином доза последнего была снижена с 12 до **8 мг/м²** в 1—3-й дни курса 7 + 3 и в 3—5-й дни курса со средними дозами цитарабина. Это обусловлено накопленным в течение двух лет выполнения протокола опытом — применением идарубицина в высокой дозе после двух курсов 7 + 3 с дозой даунорубицина 60 мг/м² на введение.
 7. Больным ни при каком варианте консолидирующего лечения не проводится антибактериальная и противогрибковая профилактика, выполняется только вторичная профилактика пневмоцистной пневмонии и ранее пролеченных инвазивного аспергиллеза и диссеминированного кандидоза. Применение фторхинолонов в качестве профилактики увеличивает вероятность возникновения стрептококковой инфекции (особенно после цитарабина в средних дозах).
 8. Необходимыми назначениями остаются полоскания полости рта, обработка проблемных мест дезинфицирующими растворами, проведение всех гигиенических мероприятий только с кипяченой водой.
 9. На фоне курса консолидации со средними дозами цитарабина следует увеличить объем водной нагрузки до 1,5 л/м² в сутки. В качестве профилактики цитарабинового конъюнктивита следует закапывать в глаза капли, содержащие дексаметазон, как минимум 2 раза в день в течение 5—7 дней от начала курса. Инфузия цитарабина в средних дозах должна осуществляться в течение 3 часов. При чересчур коротком введении (до 1 часа) и очень длительном (круглосуточно) возможно развитие респираторного дистресс-синдрома, связанного с цитарабиновой эндотелиопатией. При цитарабиновой лихорадке возможно использование после инфузии преднизолона в дозе 30 мг в/в или дексаметазона в дозе 4—6 мг в/в.
 10. Сопроводительная терапия осуществляется по тем же принципам, что и в период индукционного лечения (см. раздел 10, пункты 18, 22—24).
 11. Контрольную пункцию костного мозга после каждого курса консолидации проводят после восстановления показателей периферической крови либо, в отсутствие признаков восстановления, на 28—35-й день после курса.
 12. Если после программ консолидации показатели периферической крови не восстанавливаются к 5—6-й неделе, то необходимо выпол-

нить тот же алгоритм обследования больного с цитопенией, который описан для индукционного курса (см. раздел 10, пункт 36).

13. В используемом протоколе длительные периоды миелосупрессии после курсов консолидации являются закономерностью (после первого медиана составляет 14—18 дней с разбросом от 4 до 50, после второго — 12—16 дней с разбросом от 6 до 41), поэтому объем сопроводительного лечения у больных в полной ремиссии должен быть адекватным.

15. Мониторинг минимальной остаточной болезни (МОБ)

1. Больным, у которых в период диагностики ОМЛ были выявлены характерные цитогенетические, молекулярные или иммунофенотипические (по аберрантному иммунофенотипу) маркеры опухолевого клона, на фоне всей программы терапии (индукции, консолидации, поддерживающего лечения) осуществляют мониторинг минимальной остаточной болезни.
2. Мониторинг осуществляют только больным, у которых достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия.
3. Частота выполнения контрольных молекулярных, цитогенетических и иммунофенотипических исследований может приблизительно соответствовать следующей схеме: 1) после первого и/или второго индукционного курса; 2) после первого курса консолидации (с идарубицином или митоксантроном); 3) перед поддерживающим лечением; 4) после трех курсов поддерживающей терапии; 5) после завершения программы лечения.
4. Пункция костного мозга, материал которой будет направлен на анализ МОБ, должна выполняться при восстановленных показателях периферической крови (нейтрофилы $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $> 100 \times 10^9/\text{л}$).
5. Повторное обнаружение маркеров МОБ после их исчезновения или персистенция МОБ на всех этапах лечения (обнаружение специфического маркера методом ПЦР при чувствительности 10^{-4} ; более 0,01% клеток с аберрантным фенотипом в панлейкоцитарном гейте; обнаружение лейкомиического клона методом FISH с чувствительностью 10^{-3} — любой процент клеток) является значимым фактором риска рецидива. Рекомендуется связаться с координационным центром с целью решения вопроса о трансплантации аллогенных кроветворных стволовых клеток.
6. При завершении всей программы лечения, предусмотренной протоколом, больному выполняют все контрольные исследования с обязательным анализом маркеров МОБ.

16. Показания к трансплантации стволовых кроветворных клеток

1. Трансплантация стволовых кроветворных клеток от родственного донора показана всем больным, имеющим HLA-идентичных сиблин-

- гов, в первой полной ремиссии ОМЛ независимо от возраста после завершения ими программы индукции/консолидации. Исключение составляют больные с $\text{inv}(16)$ моложе 35 лет и больные с $t(8;21)$ с лейкоцитарным индексом менее 20 (см. «Введение»).
2. Вопрос о возможности выполнения ТКМ в первой полной ремиссии может быть отложен у больных, у которых после первого/второго индукционного курса достигнута молекулярная ремиссия и она сохраняется на протяжении всего лечения. Исключение составляют больные с Ph-позитивным ОМЛ, которым в любом случае показана трансплантация аллогенных кроветворных клеток от родственного или неродственного донора.
 3. Типирование потенциальных родственных доноров проводят после достижения полной ремиссии. Если находится HLA-совместимый сиблинг, то ТКМ должна быть выполнена больным после завершения программы консолидации или первых трех курсов поддерживающего лечения.
 4. Трансплантация стволовых кроветворных клеток от неродственного донора может быть показана только больным с Ph-позитивным ОМЛ и комплексными аномалиями кариотипа (три и более), у которых достигнута ремиссия после первого или второго индукционного курса.
 5. Больным, у которых не удается получить полную ремиссию ни на каком этапе лечения, ТКМ не показана.
 6. Возможность выполнения аутологичной ТКМ с последующей иммуномодулирующей терапией также может рассматриваться только у больных в первой полной ремиссии, у которых не определяется минимальная остаточная популяция опухолевых клеток перед возможной заготовкой стволовых кроветворных клеток. Для решения этого вопроса необходимо связаться с координационным центром.

17. Основания для исключения из протокола в ходе лечения

1. Если после проведения двух курсов индукции у больного не достигнута полная ремиссия, то в данном случае диагностируется резистентная форма лейкоза. Пациент снимается с основного протокола, и лечение ему проводят в соответствии с протоколами, предусмотренными для рецидивов и рефрактерных форм лейкозов.
2. Больные с острым эритробластным лейкозом (М6), у которых не была достигнута полная ремиссия после первого индукционного курса $7 + 3$, могут быть переведены на пилотный протокол по изучению эффективности цитарабина в малых дозах. По опыту ГНЦ МЗСР, эффективность этого подхода достаточно высока. Поэтому после согласования с координационным центром больные с вариантом М6 ОМЛ будут наблюдаться в рамках параллельного протокола.
3. Больной может быть исключен из протокола вследствие крайне тяжелых, возникших в ходе индукции/консолидации и не купируемых в течение длительного времени осложнений, которые не позволяют в дальнейшем проводить какое-либо адекватное лечение (см. раз-

- дел 18). Больные с инвазивным аспергиллезом или гепатолиенальным кандидозом, которым лечение инвазивных микозов будет выполняться на фоне малых доз цитарабина, не будут исключены из протокола, а будут анализироваться в рамках своей ветви протокола «по намерению лечить».
4. Больной может быть исключен из протокола и переведен на терапию малыми дозами цитарабина, если у него на фоне персистирующей цитопении (число лейкоцитов $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и менее, число тромбоцитов $30 \times 10^9/\text{л}$ и менее) констатирована глубокая аплазия кроветворной ткани (жировой костный мозг).
 5. Отказ больного от проведения химиотерапии по любым причинам.

18. Причины удлинения интервалов между курсами и снятия с протокола, основания для модификации цитостатической терапии в рамках протокола

1. Застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, нарушения ритма и проводимости, инфаркт миокарда.
2. Почечная недостаточность (концентрация сывороточного креатинина более $0,2 \text{ ммоль/л}$).
3. Печеночная недостаточность вследствие острого гепатита — как вирусного, так и токсического (концентрация сывороточного билирубина более 1,5 нормы, активность АЛТ и АСТ более 3 норм, протромбиновый индекс менее 70%). Повышение активности аминотрансфераз (до 5 норм) без увеличения концентрации билирубина и снижения белково-синтетической функции печени не является противопоказанием для продолжения химиотерапии в должные сроки.
4. Тяжелая пневмония (дыхательная недостаточность — одышка более 26—28 дыхательных движений в минуту, артериальная гипоксемия — P_{aO_2} менее 70 мм рт. ст.).
5. Сепсис (не купирующаяся антибиотиками лихорадка свыше 38°C , септикопиемические очаги, нестабильность гемодинамики).
6. Угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечные, маточное, кровоизлияние в головной мозг).
7. Тяжелые психические нарушения (бред, тяжелый депрессивный синдром, другая продуктивная симптоматика).
8. Физическая несостоятельность, требующая постоянного ухода, кахексия (уровень общего белка менее 35 г/л).
9. Декомпенсированный сахарный диабет (глюкоза крови выше 15 ммоль/л), не корригируемый инсулином и требующий назначения высоких доз этого препарата (свыше 50 ед в день из расчета на простой инсулин).
10. Инвазивный микоз (аспергиллез, кандидоз).
11. Перенесенная клиническая смерть и постреанимационная болезнь.
12. Последствия интенсивной терапии в отделении реанимации после искусственной вентиляции легких по поводу крайне тяжелых инфек-

ционных осложнений (синегнойный сепсис с остающимися очагами; цитомегаловирусная инфекция или другая генерализованная герпетическая инфекция, сопровождавшаяся неврологической симптоматикой; плохо контролируемая грибковая инфекция).

13. Длительный период критической нейтропении и тромбоцитопении (более 60 дней).

19. Терапевтическая тактика в ходе поддерживающего лечения

1. Всем больным, которым было проведено 4 курса индукции/консолидации, осуществляют терапию поддержания ремиссии шестью курсами по схеме 5 + 5 с меркаптопурином.
2. Курсы поддерживающей терапии начинают после последнего курса консолидации на фоне полностью восстановленных показателей периферической крови и проводят их с интервалом 4 недели, считая от последнего дня курса. Курсы выполняют амбулаторно.
3. В программе 5 + 5 предусматривается использование подкожного введения цитарабина (50 мг/м^2 2 раза в сутки в 1—5-й дни) и приема внутрь меркаптопурина в дозе 60 мг/м^2 в 2 приема в сутки в 1—5-й дни.
4. Если уже после первого курса поддерживающей терапии развиваются критическая нейтропения (менее $1 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопения ($20 \times 10^9/\text{л}$), снижают дозы всех цитостатических препаратов на 1/3. При необходимости после каждого курса терапии поддержания ремиссии больных госпитализируют и осуществляют терапию выхаживания — трансфузионную, инфузионную, симптоматическую, антимикробную.
5. Каждый последующий курс, проводимый через 4 недели от последнего дня предыдущего курса, должен начинаться при числе тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$ и числе лейкоцитов более $2 \times 10^9/\text{л}$. Если в течение 4 недель после курса нормализация показателей периферической крови не происходит, то следующий курс проводится на 5—6-й неделе перерыва. Если показатели не восстановлены, курс проводят со сниженными уже на 50% дозами цитостатических препаратов.
6. Больным должно быть проведено 6 курсов поддерживающей терапии.
7. Пункции костного мозга проводятся через курс или при необходимости, в частности при подозрении на развитие рецидива болезни.

20. Молекулярный/цитогенетический рецидив острого миелоидного лейкоза

1. У больных, которым осуществляется молекулярный или цитогенетический мониторинг МОБ и у которых на этапах индукции/консолидации была получена молекулярная/цитогенетическая ремиссия ОМЛ, в случае обнаружения при двух исследованиях костного мозга,

- выполненных с интервалом 1—2 недели, исходных маркеров опухолевого клона констатируется молекулярный рецидив заболевания. Молекулярный рецидив заболевания является фактором риска развития развернутого клинико-гематологического рецидива ОМЛ.
2. В случае констатации молекулярного или цитогенетического рецидива ОМЛ целесообразно изменить тактику поддерживающей терапии (при раннем молекулярном рецидиве — до 12 мес полной ремиссии) или начать программу лечения молекулярного рецидива (при позднем молекулярном рецидиве — после снятия с терапии).
 3. Программы лечения молекулярных/цитогенетических рецидивов носят экспериментальный характер и могут быть выбраны центром-участником после согласования с координационным центром: 1) иммуномодулирующие программы (**А**: двухнедельный курс интерферона α в дозе 3 млн ед в 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15-й дни на фоне постоянного приема АТРА [третиноин, полностью транс-ретиноевая кислота] в дозе 45 мг/м² в сутки, повторяемый 2—3 раза с интервалом 2—3 недели, с последующей оценкой молекулярного эффекта; при получении эффекта терапия продолжается как минимум 6 месяцев; **В**: в отсутствие эффекта больному может быть начата терапия пятидневными курсами интерлейкина-2 [Ронколейкин] в нарастающей дозе 2, 4, 6, 8, 8 млн ед; при развитии тяжелых реакций доза может оставаться 2 млн ед в день; выполняются 3 курса с интервалом 2 недели и оценивается эффект терапии; 2) цитостатическое воздействие: введение цитарабина в высоких дозах — 3 г/м² 2 раза в сутки в течение 1 дня — в сочетании с однократным введением митоксантрона в дозе 12 мг/м², с последующей оценкой молекулярного эффекта и решением вопроса о выполнении ТКМ).
 4. Во всех случаях, когда после 2—3 курсов экспериментального протокола не удастся достичь повторной молекулярной ремиссии, целесообразно решить вопрос о возможности выполнения ТКМ от родственного/неродственного донора. Для этого уже на фоне применения иммуномодулирующего или цитостатического воздействия следует выполнить типирование (если оно не было выполнено ранее) с целью поиска возможных доноров.

21. Рецидив острого миелоидного лейкоза

1. В случае обнаружения в очередном контрольном пунктате костного мозга более 5%, но менее 15% бластных клеток, особенно тогда, когда пункция костного мозга проводится в ранние сроки после курса химиотерапии, при нормальном анализе периферической крови и в отсутствие экстрамедуллярных поражений рецидив заболевания не констатируется.
2. Вторая диагностическая пункция осуществляется через 7—10 дней. Если процент бластных клеток сохраняется выше 5% или отмечается его увеличение (например, с 7 до 13%), то констатируется рецидив.

3. Если процент бластных клеток менее 5% и показатели периферической крови остаются нормальными, то рецидив заболевания с известной долей вероятности может быть исключен и терапия проводится в соответствии с обычной схемой. При этом целесообразно выполнение трепанобиопсии с целью более точного исключения рецидива заболевания.
4. Рецидив заболевания констатируется сразу при обнаружении в пунктате костного мозга более 15% бластных клеток, даже при нормальных показателях крови и в отсутствие экстрамедуллярных очагов поражения.
5. Рецидив заболевания констатируется сразу в случае обнаружения в пунктате костного мозга более 5% бластных клеток и отклонениях в анализах периферической крови (лейкопения — менее $3 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения — менее $100 \times 10^9/\text{л}$, единичные бластные клетки даже при нормальном анализе крови), если они не связаны с недавно проведенным курсом химиотерапии.
6. Во всех случаях диагностики рецидива или подозрения на развитие рецидива необходимо выполнить исследование на маркеры МОБ (исходные специфические маркеры опухолевого клона).
7. Рецидив заболевания констатируется в случае экстрамедуллярного поражения органов и тканей (лейкемиды в коже и на глазном дне, нейролейкемия, инфильтрация молочных желез, яичек и т. д.) в отсутствие инфильтрации бластными клетками костного мозга.
8. Рецидив считается ранним, если он констатирован в первые 12 месяцев от момента достижения ремиссии. Поздним рецидив считают, если он констатирован после 12 месяцев ремиссии.
9. При констатации рецидива пациенты переводятся на лечение по протоколу лечения рефрактерных форм ОМЛ.

22. Снятие с лечения

1. Больным, которым выполнены программа индукции/консолидации (4 курса) и 6 курсов поддерживающего лечения, терапию ОМЛ завершают.
2. После завершения лечения больным проводят полное контрольное обследование (пункция костного мозга с исследованием цитогенетических и/или молекулярных маркеров, трепанобиопсия, анализ периферической крови, УЗИ, рентгенография и т. д.) и в отсутствие данных за лейкоемический процесс снимают с терапии.
3. Наблюдение осуществляют в течение 5 лет от момента достижения ремиссии. Контрольные исследования костного мозга выполняют три раза в год в течение двух лет после снятия с терапии, затем — один раз в полгода в течение еще двух лет (до 5 лет от момента достижения полной ремиссии). В дальнейшем график наблюдения может быть произвольным.
4. Информация о жизненном статусе больного должна предоставляться в координационный центр как минимум один раз в год.

23. Информационное сопровождение протокола

1. Больные, включенные в протокол, регистрируются и рандомизируются в координационном центре, по телефону или электронной почте.
2. Информация о больном предоставляется в координационный центр один раз в полгода в электронном виде: заполненные в программе Word отчетные формы. Допускается краткая информация: заполнение таблиц в программе Excel с передачей в координационный центр один раз в полгода.
3. Центры, включившие больных в протокол, но не предоставившие в течение одного года информацию по ним, будут временно исключены из протокола (до момента предоставления информации по предшествующим больным).
4. Больные с инвазивным аспергиллезом или гепатолиенальным синдромом, которым лечение инвазивных микозов будет выполняться на фоне малых доз цитарабина, не будут исключены из протокола, а будут анализироваться в рамках своей ветви протокола «по намерению лечить».
5. Больные, которым выполнена трансплантация стволовых кроветворных клеток, будут цензурироваться на момент выполнения трансплантации. Их долгосрочные результаты будут сравниваться с показателями у больных, которым ТКМ не была осуществлена, в соотношении 1 к 2. Больные будут подобраны по признакам: пол, возраст, время достижения полной ремиссии, группа риска по цитогенетическим аномалиям, продолжительность полной ремиссии до ТКМ.
6. Больные с вариантом М6 ОМЛ (острый эритробластный лейкоз), у которых не была достигнута полная ремиссия после первого курса и которые были включены в параллельный основному протокол по использованию цитарабина в малых дозах, будут анализироваться отдельно с оценкой промежуточных и конечных точек анализа данного протокола.
7. Промежуточными точками анализа протокола являются показатели достижения полной ремиссии, особенно после использования постоянного введения цитарабина во втором курсе индукции; показатели ранней летальности; частота развития инвазивного аспергиллеза; токсичность и переносимость курсов консолидации с разными антрациклиновыми препаратами.
8. Конечными точками анализа протокола являются показатели долгосрочной (трехлетней, пятилетней, семилетней) общей и безрецидивной выживаемости; вероятность развития рецидива в зависимости от варианта рандомизации, абсолютного числа лимфоцитов на 15-й день первого индукционного курса, выявления МОБ.
9. Статистический анализ и обработка данных будут осуществляться в лаборатории биостатистики ГНЦ МЗСР.

**Е. Н. Паровичникова, А. Н. Соколов,
Г. А. Клясова, В. Г. Савченко**

**Унифицированный протокол
лечения больных ОМЛ
в возрасте моложе 60 лет**

Руководитель протокола

Е. Н. Паровичникова
тел. +7 (495) 612-4313
elenap@blood.ru

Координатор

А. Н. Соколов
тел. +7 (495) 612-4592
cat@blood.ru

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Введение

Российской группой по изучению острых лейкозов было проведено пять больших клинических исследований по выработке оптимальной терапевтической тактики у больных острыми миелоидными лейкозами в возрасте моложе 60 лет, включивших более 1200 больных.

Основными направлениями этих исследований были:

- 1) применение 5-дневного курса этопозида в качестве второго цитостатического воздействия после стандартной программы 7 + 3 (ОМЛ-92) в период индукции и консолидации;
- 2) сокращение периода поддерживающего лечения с трех лет до одного года при увеличении дозы даунорубицина с 45 мг/м^2 (на введение) до 60 мг/м^2 в программе 7 + 3 (ОМЛ-95);
- 3) сокращение периода поддерживающего лечения до 6 месяцев и снятие с терапии за счет проведения двух курсов консолидации со средними дозами цитарабина (ОМЛ-99);
- 4) сравнение двух курсов высокодозной химиотерапии со стандартными курсами консолидации и годичной поддерживающей терапией после двух индукционных курсов 7 + 3 + этопозид;
- 5) значительная интенсификация консолидирующей терапии за счет четырех курсов цитарабина в высоких дозах с митоксантроном и без него после одного курса 7 + 3 с дозой даунорубицина 45 мг/м^2 на введение.

Главные итоги этих исследований таковы:

- 1) использование стандартной программы 7 + 3 или 7 + 3 с этопозидом позволило добиться 25% безрецидивной выживаемости больных ОМЛ;
- 2) вдвое снизилась летальность во время индукции и в период полной ремиссии;
- 3) поддерживающая терапия, выполняемая в течение одного года, оказалась столь же эффективной, что и поддерживающая терапия в течение трех лет;
- 4) программа консолидации двумя курсами цитарабина в средних дозах с последующим прекращением химиотерапии оказалась малоэффективной;
- 5) консолидация двумя курсами цитарабина в высоких дозах после двух курсов 7 + 3 с этопозидом была сопоставима по эффективности с постремиссионной терапией семью курсами 7 + 3 (пять из которых проводят с меркаптопурином) — общая и безрецидивная пятилетняя выживаемость составила соответственно 35 и 36%;
- 6) увеличение агрессивности консолидации за счет высокодозного цитарабина с одновременным снижением дозы антрациклиновых антибиотиков увеличило токсичность воздействия, но не изменило пятилетние показатели ни общей, ни безрецидивной выживаемости больных ОМЛ (25 и 35% соответственно).

Во всех исследованиях было продемонстрировано: чем больше больных включено в исследование, тем больше опыт лечения больных по интенсивным программам и тем выше долгосрочные показатели [1].

В настоящее время (с января 2010 г.) проводится многоцентровое исследование ОМЛ-01.10, в котором ключевыми моментами стали возвращение к использованию высоких доз антрациклиновых антибиотиков и в индукции, и консолидации (суммарная доза в пересчете на даунорубицин первые два года составляла 720 мг/м^2 , а сейчас — 660 мг/м^2), длительная круглосуточная инфузия цитарабина во втором индукционном курсе и сравнение двух вариантов консолидации — со средними (1 г/м^2) и стандартными дозами цитарабина. Всем больным, у которых есть родные братья и сестры, предусмотрено HLA-типирование с целью возможного выполнения аллогенной ТКМ в первой полной ремиссии. Больным, у которых отсутствуют родственные доноры и диагностирован ОМЛ из группы высокого риска, предусмотрено типирование неродственных доноров. В этом исследовании принимают участие 19 гематологических центров РФ.

Двадцатилетний опыт кооперативного взаимодействия по лечению ОМЛ, итоги проведенных и текущего исследований, международные данные позволяют предложить унифицированный протокол лечения ОМЛ. В основе единого протокола лежат протоколы американских исследователей CALGB [2] и общей стандартной ветви немецкого мультигруппового исследования [3].

Сравнение этой унифицированной программы лечения с пятью иными агрессивными подходами в Германии показало, что результаты всех шести программ лечения одинаковы: общая выживаемость составила 44,3%, безрецидивная — 44,9% [3].

В данном унифицированном протоколе объединены несколько ключевых принципов современного лечения ОМЛ: 1) высокая доза даунорубицина в индукционных курсах [4–6]; 2) постоянное круглосуточное введение цитарабина (на втором курсе индукции) [5–7]; 3) применение трех-четырёх курсов цитарабина в высоких дозах в консолидации [6–9]; 4) выполнение аллогенной ТКМ всем больным в первой полной ремиссии, кроме больных с *inv(16)* и *t(8;21)*, если у них нет мутаций *C-KIT* [6–9]; 5) поддерживающее лечение в общей сложности в течение одного года после достижения полной ремиссии [8, 10].

Эти принципы обеспечивают высокую эффективность химиотерапии ОМЛ в зависимости от общепризнанных факторов прогноза, особенно:

- 1) при обнаружении благоприятных цитогенетических аномалий — *inv(16)* и *t(8;21)* без мутаций *C-KIT*;
- 2) у больных с нормальным кариотипом, особенно при наличии мутаций *NPM1* в отсутствие тандемных повторов и мутаций гена *FLT3* [6–9].

При выявлении неблагоприятных прогностических факторов [*достижение полной ремиссии не после первого курса индукции; активность ЛДГ более 700 ед; моносомия по 5-й и 7-й хромосомам, делеции 5q- и 7q-, t(3;3), inv(3), t(6;9), t(9;22), комплексный кариотип; тандемные повторы и мутации генов MLL и FLT3; персистирование минимальной остаточной болезни*] высокие дозы антрациклинов и цитарабина существенно не изменяют

долгосрочных результатов лечения, но для этой группы пациентов необходимым является включение в программу лечения трансплантации аллогенного костного мозга, поэтому уже после одного курса химиотерапии необходимо начать реализацию проекта ТКМ (типирование сиб-лингов, поиск неродственного донора).

Если этой возможности нет, то именно таким больным особенно показана поддерживающая терапия после завершения двух курсов индукции и трех курсов консолидации [9].

Литература

1. Паровичникова ЕН, Савченко ВГ, Клясова ГА и др. Токсичность различных протоколов лечения острых миелоидных лейкозов взрослых: результаты четырех российских многоцентровых исследований. *Терапевтический архив* 2010; № 7:5–11.
2. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1994; 331:896–903.
3. Buchner T, Schlenk RF, Schaich M et al. Acute myeloid leukemia (AML): prospective comparison of different treatments with a common standard treatment – A study by the German AML Intergroup. *Blood* 2010; 116:898, abstract 2175.
4. Fernandez HF, Sun Z, Yao X et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009; 361:1249–1259.
5. Fernandez HF. New trends in the standard care of initial therapy of acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010:56–61.
6. Roboz GJ. Novel approaches to the treatment of acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011:43–50.
7. Rowe JM. Optimal induction and post-remission therapy for AML in first remission. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:396–405.
8. National Comprehensive Cancer Network. Acute myeloid leukemia in clinical practice. Guidelines in Oncology. Version 1.2010. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf.
9. Döhner H, Estey EH, Amadori S et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010; 115:453–474.
10. Buchner T, Berdel WE, Schoch C. Double induction containing either two courses or one course of high-dose cytarabine plus mitoxantrone and postremission therapy by either autologous stem-cell transplantation or by prolonged maintenance for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2006; 24:2480–2489.

Протокол

1. Отбор больных на лечение по протоколу

На лечение по протоколу принимаются пациенты в возрасте от 15 до 60 лет (59 лет 11 месяцев) с **впервые выявленным** острым миелоидным лейкозом (все варианты, за исключением острого промиелоцитарного лейкоза), кроме получавших ранее химиотерапию по поводу ОМЛ.

2. Критерии исключения

1. В протокол не включаются больные ОМЛ в исходе миелодиспластического синдрома (им выполняют программу лечения по другому протоколу).
2. Больные с ОМЛ, возникшим после химиотерапии по поводу другого онкологического заболевания или ОЛЛ (им выполняют программу лечения по другому протоколу).
3. Больные с Ph-позитивным ОМЛ (предлагаемая программа лечения им выполняется на фоне постоянного приема иматиниба в дозе 400 мг с коррекцией дозы иматиниба в зависимости от достижения молекулярной ремиссии).

3. Противопоказания к принятию больного на лечение по протоколу

1. Застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, нарушения ритма и проводимости, острый инфаркт миокарда.
2. Почечная недостаточность (концентрация сывороточного креатинина более 0,2 ммоль/л, или более 200 мг/мкл; за исключением случаев, обусловленных лейкоемической инфильтрацией почек).
3. Печеночная недостаточность (за исключением случаев, обусловленных лейкоемической инфильтрацией органа), острый гепатит (концентрация сывороточного билирубина более 1,5 нормы, активность АЛТ и АСТ более 3 норм, протромбиновый индекс менее 70%).
4. Тяжелая пневмония: дыхательная недостаточность — одышка более 26—28 дыхательных движений в минуту, артериальная гипоксемия — P_aO_2 менее 70 мм рт. ст.; при этом следует иметь в виду, что если в течение 2—3 дней состояние пациента стабилизировать не удастся, курс химиотерапии (наиболее приемлемый в каждой конкретной ситуации и уже вне данного протокола) должен быть начат в условиях отделения интенсивной терапии, поскольку нередко диагностируется исходное поражение легочной ткани лейкоемическими клетками и без специфической терапии шансы на излечение пневмонии чрезвычайно малы.
5. Сепсис (септикопиемические очаги, нестабильность гемодинамики, неэффективность антимикробной терапии; только высокая лихорадка без характерных признаков септикопиемии не должна служить поводом к отсрочке химиотерапии).

6. Угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечное, маточное, кровоизлияние в головной мозг).
7. Тяжелые психические нарушения (бред, тяжелый депрессивный синдром и другая продуктивная симптоматика).
8. Физическая несостоятельность, требующая постоянного ухода, кахексия (содержание общего белка ниже 35 г/л).
9. Декомпенсированный сахарный диабет (глюкоза крови выше 15 ммоль/л).
10. Другие сопутствующие онкологические заболевания (рак легких, молочной железы, желудка и т. д.).

В том случае, если на момент поступления у пациента было одно из вышеуказанных состояний (сепсис, пневмония, кровотечение, сахарный диабет и т. д.), но в результате интенсивного симптоматического лечения его удалось купировать в течение максимум 7—10 дней, больной может быть включен в протокол. При этом, если в ходе симптоматического лечения сопутствующей патологии отмечается увеличение числа лейкоцитов, процентного содержания бластных клеток в периферической крови либо уровень лейкоцитов исходно составлял $70 \times 10^9/\text{л}$ и более, целесообразно к терапии осложнений добавить гидроксимочевину в дозе 100 мг/кг в день.

4. Регистрация и консультации пациентов

Регистрация осуществляется до начала химиотерапии и в течение первых 7 дней курса.

Регистрация осуществляется по электронной почте или телефону (Елена Николаевна Паровичникова, elenap@blood.ru, (495) 612-43-13; Андрей Николаевич Соколов, cat@blood.ru, (495) 612-45-92) либо на сайте (www.leukemia.ru).

При наличии у больного родных братьев и сестер вопрос типирования с последующей аллогенной ТКМ обсуждается после достижения полной ремиссии, так же как и возможность выполнения аутологичной ТКМ.

5. Дизайн протокола (рис. 1)

Индукция		Консолидация			Поддерживающее лечение
7 + 3 (60)	7 + 3 (60)	ВДЦ	ВДЦ	ВДЦ	(5+5 (м) № 6)

Рисунок 1. Дизайн протокола. ВДЦ — высокие дозы цитарабина; м — меркаптопурин; цифры в скобках — доза даунорубицина.

Индукция осуществляется по схеме 7 + 3 (2 курса) с интервалом между курсами 3—4 недели; доза даунорубицина в каждом курсе составляет $60 \text{ мг}/\text{м}^2$; цитарабин в первом курсе вводят в дозе $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ 2 раза в сутки в 1—7-й дни, а во втором курсе — в виде постоянной круглосуточной ин-

фузии в дозе 200 мг/м². Далее проводят два курса консолидации цитарабином в высоких дозах (**ВДЦ**, 3 г/м² 2 раза в сутки в 1, 3 и 5-й дни) с интервалом 4—5 недель. Терапию поддержания ремиссии проводят по схеме **5 + 5** с меркаптопурином в дозе 60 мг/м² внутрь 1 раз в сутки в 1—5-й дни и цитарабином в дозе 50 мг/м² подкожно 2 раза в сутки в 1—5-й дни с интервалом 4—5 недель.

Типирование родственных доноров выполняется после достижения полной ремиссии. ТКМ от аллогенного родственного донора выполняется в среднем через 5—6 месяцев от момента достижения полной ремиссии (после 4—6 курсов химиотерапии).

Если HLA-идентичных сиблингов нет, больным в первой полной ремиссии в возрасте моложе 45 лет, особенно имеющим факторы неблагоприятного прогноза (гиперлейкоцитоз свыше 30×10^9 /л, достижение полной ремиссии после второго курса индукции, цитогенетические аномалии из группы среднего и высокого риска), при отсутствии тяжелых инфекционных процессов может быть выполнена аутологичная ТКМ.

В отсутствие HLA-идентичных сиблингов у больных из группы крайне неблагоприятного прогноза (гиперлейкоцитоз свыше 100×10^9 /л, достижение полной ремиссии после второго курса индукции, цитогенетические аномалии из группы высокого риска, персистирование МОБ после консолидации) необходимо обсудить вопрос о возможной трансплантации от неродственного донора.

6. Характеристика цитостатических средств, входящих в программы терапии

- **Цитарабин** — структурный аналог цитидина и дезоксицитидина; активным метаболитом является цитарабинтрифосфат. Наибольшая цитостатическая активность проявляется при воздействии на клетку, находящуюся в фазе перехода из G₁ в S-фазу и в период S-фазы клеточного цикла. Механизм действия связан с ингибированием ДНК-полимеразы и включением цитарабина в ДНК и РНК. Выведение препарата из плазмы двухфазное: первая фаза короткая ($T_{1/2} = 10$ минут), вторая — более продолжительная ($T_{1/2} = 1—3$ часа). Концентрация в плазме при введении стандартных доз цитарабина составляет ≤ 1 мкмоль/л, высоких доз — 15—20 мкмоль/л. При использовании средних и высоких доз цитарабина создается достаточная концентрация препарата в спинномозговой жидкости. Через 24 часа после в/в введения 80% препарата экскретируется почками в виде неактивного метаболита уридинарабинозида. Официальные препараты — см. Государственный реестр лекарственных средств (<http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>).
- **Даунорубицин** — антрациклиновый антибиотик (производное Streptomyces coeruleorubidus); цитотоксичны сам препарат и его активный метаболит даунорубицинол; наибольшая цитостатическая активность проявляется при переходе из G₁ в S-фазу клеточного цикла и в период S-фазы. Механизм действия связан с непосредственным включением в молекулу ДНК, с ингибированием топоизомеразы II и образованием

свободных радикалов, что ведет к фрагментации ДНК. Выведение препарата из плазмы после однократного в/в введения двухфазное: первая фаза короткая ($T_{1/2} = 1$ час), вторая — более длительная ($T_{1/2} = 18,5—19$ часов). Через час после введения в плазме преобладает даунорубицинол ($T_{1/2} = 26,5$ часа), который полностью элиминируется только через 144 часа. Концентрация в плазме при введении стандартных доз препарата составляет 0,2 мкг/мл. Даунорубицин на 25% экскретируется почками и на 40% — желчью без повторного всасывания в кишечнике. Официальные препараты — см. Государственный реестр лекарственных средств (<http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>).

7. Непосредственные побочные эффекты на фоне введения цитостатических препаратов

- **Цитарабин** — подъем температуры, аллергические высыпания, кожный зуд, васкулит, конъюнктивит возникают у 10—15% больных. Если эти эффекты отмечаются при использовании Цитозара, то рекомендуется переходить на введение Алексана, и наоборот. Лечение вышеописанных осложнений складывается из применения антигистаминных средств, глюкокортикоидов (в виде мази или капель при конъюнктивите). Отмены препарата они не требуют.

У 50—60% пациентов отмечается разной степени выраженности диспептический синдром (тошнота, рвота, снижение аппетита), что требует применения противорвотных средств — ондансетрона (Зофран), трописетрона (Навобан), «коктейлей».

- **Даунорубицин** — диспептический синдром наблюдается у 80—90% больных (используются различные противорвотные средства), флебиты возникают у 5% пациентов, причем в некоторых случаях могут носить генерализованный характер, то есть возникать не только в месте введения препарата, но и в других областях (подмышечные впадины с обеих сторон, подвздошные вены); профилактика флебита заключается в основном в четком выполнении инструкций по введению препарата (инфузия проводится не более 10 минут, лучше быстрее, затем сразу вводится 400 мл 5% глюкозы). Лечение «даунорубициновых» флебитов складывается из применения гепариновой мази, троксерутина (Троксевазин), при подъеме температуры назначают линкомицин, ванкомицин.

Нередко на введение препарата отмечается подъем температуры до фебрильных значений, после завершения терапии даунорубицином температура в течение суток снижается до нормальной. Отмена препарата из-за температурной реакции не производится.

При попадании даунорубицина вне вены (экстравазация) возникает обширное некротическое поражение тканей, зачастую требующее хирургического лечения. Согласно рекомендациям немецких исследователей, если попадание препарата отмечено сразу, на фоне введения даунорубицина, то по той же игле, по которой вводился антрациклиновый антибиотик, вводится 8,4% раствор

гидрокарбоната натрия — не более 1—3 мл. Затем производится аппликация ДМСО каждые 3—4 часа в течение 3 дней.

8. Программы индукции (А), консолидации (В) и поддерживающего лечения (С)

А		
7 + 3 (1 курс)		
Цитарабин	100 мг/м ² 2 раза в сутки (каждые 12 часов), внутривенная инфузия в течение 30 минут в 250 мл физиологического раствора	Дни 1—7
Даунорубицин	60 мг/м ² 1 раз в сутки, внутривенная инфузия в течение 10 минут в 50—100 мл физиологического раствора, через 2 часа после введения цитарабина	Дни 1—3
7 + 3 (2 курса)		
Цитарабин	200 мг/м ² в сутки, круглосуточная внутривенная инфузия в 500 мл физиологического раствора	Дни 1—7
Даунорубицин	60 мг/м ² 1 раз в сутки, внутривенная инфузия в течение 10 минут в 50—100 мл физиологического раствора	Дни 1—3
В		
ВДЦ (3 курса)		
Цитарабин	3000 мг/м ² 2 раза в сутки (каждые 12 часов) внутривенно капельно в течение 3 часов в 500 мл физиологического раствора	Дни 1, 3, 5
С		
5 + 5 (6 курсов)		
Цитарабин	50 мг/м ² подкожно 2 раза в сутки	Дни 1—5
Меркаптопурин	60 мг/м ² внутрь 1 раз в сутки	Дни 1—5

9. Необходимые исследования при проведении протокола

До начала лечения

- Гемограмма.
- Миелограмма.
- Цитохимическое исследование.
- Иммунофенотипирование¹.
- Цитогенетическое исследование¹.
- Молекулярно-биологическое исследование¹.
- Исследование СМЖ.
- Биохимический анализ крови.

¹ Эти исследования являются принципиальными для выбора терапевтической тактики в консолидации (вопрос о необходимости выполнения ТКМ в первой полной ремиссии).

- Коагулограмма.
- Анализ мочи.
- Оценка почечной функции (скорость клубочковой фильтрации).
- Рентгенография грудной клетки.
- КТ грудной клетки.
- ЭКГ, ЭхоКГ.
- УЗИ органов брюшной полости и малого таза.
- Осмотр глазного дна.

Во время терапии

- Подсчет баланса вводимой и выделяемой жидкости — ежедневно.
- АД, ЧСС, ЦВД — два раза в день.
- Гемограмма — до констатации ремиссии через день. Развернутая лейкоцитарная формула — два раза в неделю.
- Коагулограмма — еженедельно, при необходимости чаще.
- Биохимический анализ крови (электролиты!) — минимум 2 раза в неделю, при развитии синдрома распада опухоли — ежедневно или 2 раза в день, на фоне терапии амфотерицином В — ежедневно.
- Оценка почечной функции (скорость клубочковой фильтрации) — на фоне массивной сочетанной антибиотикотерапии с целью своевременного пересчета дозировок антимикробных средств.
- Пункция костного мозга — на 21—28-й день после завершения первого курса индукции.
- Пункции костного мозга — перед каждым курсом консолидации и затем перед каждым четным курсом поддерживающего лечения.
- Оценка минимальной остаточной болезни — после двух курсов индукции (первое исследование), двух курсов консолидации (второе исследование), через три курса поддерживающего лечения и перед завершением протокола.

Методом проточной цитофлюориметрии удастся обнаружить одну опухолевую клетку на 10^4 нормальных (процент клеток с aberrantным иммунофенотипом в пересчете на панлейкоцитарный гейт не должен превышать 0,01%).

Методом FISH удастся обнаружить одну опухолевую клетку на 10^3 нормальных (при оценке МОБ этим методом следует говорить о цитогенетической, а не о молекулярной ремиссии, а при наличии известных маркеров лучше выполнять молекулярное исследование).

Методом ПЦР удастся определять наличие химерного транскрипта с чувствительностью 10^{-4} (отсутствие химерных транскриптов при такой чувствительности позволяет говорить о молекулярной ремиссии заболевания).

- При подъеме температуры: рентгенография, КТ грудной клетки, в зависимости от очага инфекции — посевы (кровь-катетер, мазок из зева, моча, жидкость, полученная при бронхоальвеолярном лаваже, и др.).
- Кислотно-щелочное состояние — при дыхательной недостаточности.
- При появлении неврологической симптоматики, головных болей, менингизма, сонливости, загруженности выполняются люмбальная

- пункция (посевы СМЖ на бактериальную и грибковую флору, исследования на герпетические инфекции) и КТ головного мозга.
- При высыпаниях на коже — биопсия кожи.
 - ЭхоКГ — через два курса индукции, затем через два курса консолидации и далее при необходимости.

10. Терапевтическая тактика в ходе индукции ремиссии

1. Больным, принятым на лечение по протоколу, курсы химиотерапии проводят с соблюдением интервалов и доз цитостатических препаратов. Только четкое выполнение предусмотренных протоколом режимов введения цитостатических препаратов позволит получить адекватные долгосрочные результаты.
2. До начала химиотерапии каждому пациенту назначают аллопуринол в дозе 300 мг/м^2 . С первого дня курса **под контролем диуреза (!)** увеличивается объем вводимой жидкости до 3 литров в день (включая принимаемую внутрь). При большой опухолевой массе с первого дня курса назначается гидратирующая терапия в объеме 3 л/м^2 со стимулирующей диуреза мочегонными препаратами.
3. Если у пациента при диагностике заболевания в периферической крови определяется лейкоцитоз менее $70 \times 10^9/\text{л}$, то курс химиотерапии можно начинать сразу, без проведения предфазы.
4. Если у пациента при диагностике заболевания в периферической крови определяется существенный гиперлейкоцитоз (свыше $70 \times 10^9/\text{л}$), рекомендуется назначение гидроксимочевины в дозе 100 мг/кг в сутки (при необходимости суточная доза может быть увеличена до 150 мг/кг). Курс химиотерапии может начинаться при снижении числа лейкоцитов до $50 \times 10^9/\text{л}$.
5. На фоне синдрома распада опухоли необходим ежедневный мониторинг следующих лабораторных показателей: число лейкоцитов (на фоне терапии гиперлейкоцитоза — 2 раза в день), коагулограмма (протромбин, фибриноген, АЧТВ), биохимические показатели (электролиты, креатинин, билирубин, АЛТ, АСТ, ЛДГ), дыхательная функция (P_aO_2), диурез.
6. У больных с гиперлейкоцитозом и значительной водной нагрузкой необходимо также обращать внимание на концентрацию альбумина, и при его низких значениях (менее $25\text{—}30 \text{ г/л}$) введение мочегонных препаратов целесообразно осуществлять после введения альбумина с целью более эффективной стимуляции диуреза.
7. На фоне форсированного диуреза и цитолиза опухолевых клеток необходимо корректировать показатели электролитов в сыворотке крови.
8. При появлении признаков синдрома распада опухоли (усиление геморрагического синдрома, выраженная задержка жидкости, увеличение концентрации креатинина, мочевины, билирубина, активности аминотрансфераз, снижение концентрации фибриногена, протромбина) рекомендуется выполнение плазмафереза в небольшом объеме ($1\text{—}1,2 \text{ л}$) с замещением альбумином и плазмой с целью профилактики

- ки респираторного дистресс-синдрома и острой почечной недостаточности.
9. Если число лейкоцитов в крови не уменьшается в течение 2 дней, рекомендуется начать химиотерапию без дальнейшего приема гидроксимочевины. Максимальный срок приема гидроксимочевины не должен превышать 3 дня.
 10. Если на фоне гиперлейкоцитоза (более $100 \times 10^9/\text{л}$) имеются очевидные признаки «лейкоцитарных стазов» (спутанное сознание, интерстициальное поражение легких за счет сосудистого компонента, одышка), наряду с назначением гидроксимочевины целесообразно проведение 2—3 сеансов лейкафереза.
 11. Если нет возможности осуществить лейкаферез или если нет ярких признаков «лейкоцитарных стазов», после 2—3 дней (максимум) терапии гидроксимочевиной вводят цитостатические препараты, предусмотренные протоколом, и через 6—8 часов после введения цитарабина (до введения даунорубицина) проводят плазмаферез в объеме 1—1,5 л. Чтобы избежать «обвального» цитолиза, в указанной ситуации можно сначала ввести только цитарабин и затем выполнить плазмаферез, а введение даунорубицина приурочить ко второму введению цитарабина или даже отложить на 3—5-й дни курса, а первые три дня выполнять плазмаферезы после введения цитарабина. Так как клиренс цитарабина очень высокий, то плазмаферез не повлияет на его концентрацию в плазме; однако плазмаферез может повлиять на концентрацию даунорубицина, у которого период полувыведения достаточно длительный.
 12. Селективная деконтаминация кишечника антимикробными препаратами не проводится по причине распространения резистентности энтеробактерий к антибиотикам, назначаемым для профилактики. Резистентность энтеробактерий к триметоприму/сульфаметоксазолу (Бисептол) составляет 70%, к фторхинолонам (левофлоксацин) — 30%. Основным механизмом резистентности энтеробактерий является продукция β -лактамаз расширенного спектра, частота выявления резистентных штаммов энтеробактерий составляет 40%. Профилактическое применение фторхинолонов приводит к достоверному увеличению частоты инфекций, вызванных полирезистентными штаммами, и к необходимости назначения карбапенемов. Отсутствие в протоколе антимикробной профилактики означает только более жесткий клинический и бактериологический мониторинг состояния больного и быстрое назначение адекватных препаратов внутривенно в соответствии с проявлениями инфекции.
 13. Профилактика пневмоцистной пневмонии проводится только тем больным, у которых она была ранее диагностирована (вторичная профилактика). Назначают Бисептол в следующих дозах: по 480 мг ежедневно или по 960 мг 3 раза в неделю. Такой подход обусловлен низкой частотой развития пневмоцистной пневмонии при остром миелоидном лейкозе.
 14. В связи с увеличением частоты инвазивного аспергиллеза у больных ОМЛ и изменением спектра возбудителей возобновлена первичная

- профилактика грибковых инфекций в отношении ведущих патогенных микроорганизмов — аспергилл. Профилактику инвазивного аспергиллеза проводят в группе высокого риска: 1) в первой индукции — больным с гиперлейкоцитозом (число лейкоцитов $\geq 50\,000 \times 10^9/\text{л}$); 2) во второй индукции — пациентам с гранулоцитопенией (число гранулоцитов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$), у которых не достигнута ремиссия после первого индукционного курса. Для профилактики назначают позаконазол (Ноксафил), по 200 мг 3 раза в сутки, в виде суспензии строго после приема пищи. Позаконазол назначают с 1-го дня курса химиотерапии. Профилактику позаконазолом отменяют при наличии одного из критериев: 1) восстановление числа лейкоцитов ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$) или 2) назначение других системных противогрибковых препаратов.
15. В настоящее время позаконазол выпускается только в форме для перорального применения, поэтому у отдельных больных, имеющих проблемы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боль в животе, диарея), возможны отклонения в приеме препарата. При наличии указанных симптомов допускаются следующие изменения в профилактике позаконазолом: 1) в дни введения цитостатических препаратов применяют флуконазол внутривенно в дозе 400 мг 1 раз в сутки, а позаконазол назначают в 1—2-й день после курса (флуконазол отменяют); 2) в послекурсовом периоде возможен перерыв в приеме позаконазола, но не более чем на 2—3 дня. Если через 2—3 дня возобновить прием позаконазола не удастся, то профилактику инвазивного аспергиллеза у этого больного проводят другим противогрибковым препаратом, активным в отношении аспергилл (вориконазол, по 200 мг внутривенно 2 раза в сутки; каспофунгин, 50 мг внутривенно 1 раз в сутки; амфотерицин В, 0,7 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки).
16. Флуконазол не используют для профилактики грибковой инфекции у больных ОМЛ в период гранулоцитопении в связи с изменением структуры инвазивных микозов (преобладает аспергиллез), расширением спектра возбудителей кандидемии за счет *Candida non-albicans* (21%) и увеличением числа штаммов дрожжевых грибов, резистентных к флуконазолу. Назначение флуконазола показано при орофарингеальном кандидозе в период нейтропении (400 мг внутривенно или внутрь 1 раз в сутки в течение 7—10 дней). Это способно предотвратить транслокацию дрожжевых грибов со слизистой желудочно-кишечного тракта в кровоток. Назначение флуконазола при орофарингеальном кандидозе проводят на основании бактериологических исследований (выделение культуры грибов) или на основании клиники (белые налеты вдоль альвеол зубов, налеты на миндалинах в виде «проса» и др.).
17. Вторичная профилактика грибковых инфекций проводится больным, имеющим в анамнезе инвазивный микоз. Профилактика инвазивного кандидоза проводится флуконазолом (400 мг внутривенно или внутрь 1 раз в сутки), инвазивного аспергиллеза — вориконазолом (по 200 мг внутрь 2 раза в сутки, натошак), позаконазолом (по 200 мг внутрь 3 раза в сутки, после еды) или итраконазолом (по 200 мг внутрь 2 раза в сутки, в виде суспензии).

18. Расчет доз цитостатических препаратов — цитарабина, даунорубицина — проводится в соответствии с площадью поверхности тела больного. Снижение доз препаратов недопустимо ни в одном случае, за исключением оговоренных ситуаций в период поддерживающей терапии. Дозы цитостатических препаратов пересчитываются после каждого курса индукции и консолидации, так как многие больные худеют во время лечения.
19. Введение цитостатических препаратов у всех больных должно сопровождаться введением противорвотных средств: (I) ондансетрон (Зофран, Латран и др.), 8 мг внутрь или внутривенно за 30—60 мин до введения цитостатических препаратов; доза может быть увеличена до 16 мг 2 раза в сутки, препарат можно сочетать с дексаметазоном в дозе 4—6 мг; при неэффективности этого подхода можно использовать «старые» схемы (II): 1) Димедрол 1%, 1,0 мл (или Супрастин 2%, 1,0 мл), + преднизолон, 30 мг (или дексаметазон, 4 мг), + платифиллин 2,2%, 1,0 мл, + Реланиум 0,5%, 2,0 мл (Реланиум вводится в отдельном шприце): данное сочетание препаратов («коктейль») должно назначаться до введения цитостатических препаратов и затем при необходимости; 2) то же, но вместо платифиллина Церукал, 5 мг; 3) дроперидол 0,25%, 2,0 мл; 4) Аминазин 2,5%, 2,0 мл; 5) тиэтилперазин (Торекан) или Этаперазин, по 0,01 мг в таблетках, до 10 таблеток в день (максимум 0,3 мг), препарат дается в течение всего курса химиотерапии, может использоваться на фоне вышеперечисленных «коктейлей»; 5) дроперидол, 5 мг в/в 3 раза в день.
20. Курс индукционной химиотерапии 7 + 3 проводится в течение 7 дней. Сокращение длительности программы означает исключение пациента из протокола. Основанием к прерыванию курса могут служить лишь угрожающие жизни состояния (кровоизлияние в головной мозг, септический шок, гепатаргия). В этих случаях больной остается в анализе. Лейкопения и тромбоцитопения, какой бы глубины они ни были, и высокая лихорадка не являются основанием для прерывания курса.
21. Всем больным, у которых уровень тромбоцитов составляет не менее $30 \times 10^9/\text{л}$, до начала курса химиотерапии или в первые дни курса химиотерапии необходимо выполнить контрольную люмбальную пункцию с введением трех цитостатических препаратов. Тактику профилактики и лечения нейтролейкемии см. в разделах 11 и 12.
22. После завершения первого курса химиотерапии необходимо выполнение программы выхода больного в полном объеме: трансфузионная заместительная терапия, инфузионная терапия, при необходимости — антибиотикотерапия.
23. Показаниями к назначению антибиотиков в период нейтропении являются: 1) повышение температуры $\geq 38,0^\circ\text{C}$, сохраняющееся в течение 2 часов и не связанное с введением пирогенных препаратов (например, компонентов крови, факторов роста и т. д.) или 2) наличие очага инфекции (в этом случае уровень лихорадки не является определяющим для назначения антибиотиков). Введение антибактери-

альных препаратов осуществляют только внутривенно. На первом этапе антимикробной терапии назначают пиперациллин/тазобактам (Тазоцин), по 4,5 г 3 раза в сутки (монотерапия), цефоперазон/сульбактам (Сульперазон), по 4 г 2 раза в сутки (монотерапия) или цефепим (Максипим), по 2 г 2 раза в сутки (монотерапия). При неэффективности антибиотиков первого этапа добавляют амикацин или проводят замену на карбапенем с антисинегнойной активностью (имипенем/циластатин, по 0,5 г 4 раза в сутки, или меропенем, по 1,0 г 3 раза в сутки, или дорипенем, по 0,5 г 3 раза в сутки). Замену на карбапенем с антисинегнойной активностью проводят при появлении симптомов сепсиса или септического шока (повторяющийся озноб, артериальная гипотония, положительный тест на прокальцитонин и др.) либо при развитии пневмонии с дыхательной недостаточностью. В других случаях при неэффективности антибиотиков первого этапа присоединяют к лечению амикацин (15 мг/кг/сут, дозу вводят в 1—2 приема). При тяжелых проявлениях инфекции (тяжелый сепсис или септический шок; пневмония с дыхательной недостаточностью) сразу, на первом этапе лечения, назначают карбапенем (меропенем, имипенем или дорипенем). Модификацию антимикробной терапии при персистирующей лихорадке в период нейтропении осуществляют на основании микробиологических и/или клинических данных. В тех случаях, когда у больного стойко сохраняется лихорадка без очага инфекции, а проводимые исследования, включая компьютерную томографию легких, дают отрицательные результаты, следует отменить антибиотики первого этапа и назначить карбапенем (меропенем, по 1,0 г 3 раза в сутки, имипенем, по 0,5 г 4 раза в сутки, или дорипенем, по 0,5 г 3 раза в сутки).

24. Препаратом выбора в лечении инвазивного аспергиллеза является вориконазол (начало лечения — только внутривенно, через 3—7 дней — замена на таблетки), инвазивного кандидоза (наиболее частое проявление — кандидемия) — эхинокандины (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин). После стабилизации клинического состояния больного, идентификации грибов и определения их чувствительности проводят замену на флуконазол (400 мг внутривенно или внутрь 1 раз в сутки) или вориконазол в таблетках (по 200 мг 2 раза в сутки). При кандидемии, обусловленной *Candida glabrata*, используют эхинокандины. Лечение инвазивного кандидоза амфотерицином В проводят в крайне редких случаях, когда в стационаре отсутствуют другие противогрибковые препараты, при стабильной гемодинамике и нормальных биохимических показателях (нормальные уровни калия и креатинина). **Лечение амфотерицином В инвазивного аспергиллеза в индукции и консолидации ОМЛ противопоказано по причине низкой эффективности и высокой токсичности препарата.**
25. Вне высокой лихорадки и инфекционных осложнений рекомендуется поддерживать уровень тромбоцитов в периферической крови не менее $15\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$ с помощью трансфузий концентратов тромбоцитов. В случае развития инфекций целесообразно увеличивать объем

- трансфузий тромбоцитов (уровень тромбоцитов должен быть не менее $25\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$). В среднем на этапе первого индукционного курса необходимо использование 6—8 трансфузий тромбоконцентратов (48—64 дозы).
26. На 15-й день от начала курса 7 + 3 (или на 8-й день перерыва) целесообразно выполнить полный анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы (процент бластных клеток, лимфоцитов, гранулоцитов).
 27. Первая контрольная пункция костного мозга выполняется при завершении периода миелотоксического агранулоцитоза (число лейкоцитов $> 2 \times 10^9/\text{л}$ или нейтрофилов $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$), в среднем на 21—28-й день после курса.
 28. Если показатели крови к 28-му дню перерыва не восстановились, то в любом случае осуществляется первая контрольная стерильная пункция.
 29. Полная ремиссия констатируется при наличии в пунктате костного мозга 5% и менее бластных клеток, при количестве нейтрофилов в периферической крови более $1,5 \times 10^9/\text{л}$, при количестве тромбоцитов более или равном $100 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии экстрамедуллярных очагов лейкемического роста.
 30. Всем больным, независимо от того, достигнута или не достигнута полная ремиссия после первого курса 7 + 3, проводят второй курс индукции/консолидации 7 + 3 с постоянным введением цитарабина.
 31. Второй курс химиотерапии (по программе 7 + 3 с постоянным введением цитарабина) следует начинать после восстановления показателей периферической крови и при отсутствии тяжелых инфекционных осложнений. Если больной в период индукционного лечения перенес сепсис или тяжелую пневмонию, возможно увеличение перерыва между курсами индукции и консолидации до 35 дней.
 32. Если полная ремиссия констатируется на 21-й день перерыва после индукционного курса, курс консолидации рекомендуется начинать не позднее 28-го дня перерыва. Только тяжелые, длительно купирующиеся осложнения могут стать причиной удлинения межкурсового интервала до 35—42 дней.
 33. У некоторых больных период глубокой цитопении (число лейкоцитов менее $1\text{--}1,5 \times 10^9/\text{л}$) после индукционного курса может быть длительным (более 4 недель). Если период аплазии длится 28 дней, то контрольная пункция костного мозга все равно проводится на 28-й день после курса независимо от показателей периферической крови.
 34. Если в пунктате, полученном в период сохраняющейся цитопении на 28-й день перерыва, определяется менее 5% бластных клеток, можно отложить начало следующего курса еще на 7 дней (до 35-го дня) и обязательно выполнить повторную пункцию. Максимальный срок удлинения межкурсового интервала после курса 7 + 3 в отсутствие blastoza составляет 6 недель. Обязательно выполняется вторая контрольная пункция уже при восстановлении показателей. При сохраняющемся более 6 недель цитопеническом синдроме следует связаться с координционным центром.

35. Если в контрольном пунктате костного мозга, полученном на 28-й день после курса, определяется более 5% бластных клеток, то второй курс индукции рекомендуется начинать сразу, независимо от показателей периферической крови и не ожидая полного их восстановления. Только наличие значимых очагов инфекции (пневмонии, инвазивного аспергиллеза, диссеминированного кандидоза) позволяет в указанной ситуации отложить курс химиотерапии.
36. Выявление инвазивного аспергиллеза или гепатолиенального кандидоза нередко приводит к модификации программ химиотерапии (!). Необходимо отметить, что общий интервал между курсами не должен превышать на этапах индукции/консолидации 5–6 недель. При инвазивном аспергиллезе не следует ожидать полной регрессии возникших изменений в легких для реализации следующего курса химиотерапии. Курс химиотерапии может быть начат при уменьшении объема поражения в легких на 50% по сравнению с исходным на фоне продолжения терапии противогрибковым препаратом (вориконазол), причем может быть продолжено предусмотренное протоколом лечение, включая курсы консолидации со средними дозами цитарабина. При гепатолиенальном кандидозе химиотерапию начинают при стабилизации клинического состояния больного (допустима субфебрильная температура) на фоне продолжения лечения противогрибковым препаратом. Очаги в печени/селезенке сохраняются длительное время, и уменьшение их размеров наблюдается, как правило, не ранее чем через 3–4 недели применения противогрибковых препаратов. На всех последующих курсах химиотерапии больным, имевшим инвазивный аспергиллез и инвазивный кандидоз, назначают противогрибковый препарат для вторичной профилактики. Если интервал между курсами должен быть увеличен, то цитостатическую терапию начинают вовремя, но проводят ее курсами цитарабина в малых дозах (МДЦ; 21–28 дней) на фоне постоянного введения противогрибковых препаратов. Проводят 1–2 курса МДЦ, что занимает в среднем 3–4 месяца. За это время инфекционные осложнения должны быть купированы. Если полная ремиссия сохраняется, то после завершения лечения инвазивного аспергиллеза или гепатолиенального кандидоза есть несколько вариантов продолжения цитостатического лечения: 1) возвращение к протоколу; 2) продолжение МДЦ до трех лет полной ремиссии; 3) выполнение аллогенной родственной ТКМ. Ни в одном из случаев больной не будет исключен из протокола. Для определения конкретной тактики следует связаться с координационным центром. Эти правила распространяются на тактику ведения больных на любом из этапов терапии.
37. Если цитопения после первого индукционного курса очень глубокая — число лейкоцитов $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и менее сохраняется к 35-му дню после курса, рекомендуется выполнить повторную пункцию костного мозга с подсчетом миелограммы, оценить вероятность инфицирования вирусами (исследование периферической крови и костного мозга на маркеры вирусов гепатитов и герпесвирусов), выполнить

- трепанобиопсию (при возможности следует выполнить и иммуногистохимическое исследование на антигены герпесвирусов и вирусов гепатитов в трепанобиоптате).
38. При отсутствии бластных клеток в костном мозге, аплазии кроветворения по результатам трепанобиопсии и сохраняющейся глубокой цитопении второй курс индукции целесообразно отсрочить и даже исключить из терапевтической программы (на сроках наблюдения 7—8 недель). Столь продолжительные цитопении без бластоза в костном мозге чаще встречаются после высокодозных программ лечения. Использование Г-КСФ в этих ситуациях специально оговаривается с координационным центром, но, по опыту ГНЦ МЗСР, в указанных ситуациях Г-КСФ «не работает». Рекомендуются наблюдение, заместительная трансфузионная терапия. При получении доказательств поражения костного мозга герпесвирусами можно использовать внутривенные иммуноглобулины (Пентаглобин, Габриглобин, отечественные иммуноглобулины) в высоких дозах.
 39. Если в пунктате костного мозга у больных с продолжительным цитопеническим синдромом (число лейкоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ в течение 35 дней и более после курса) определяется увеличенное содержание бластных клеток, а в трепанобиоптате выявляется значительная гипоплазия костного мозга (жир более 80%), проведение им курса 7 + 3 с даунорубицином в дозе 60 мг/м² и постоянной инфузией цитарабина может сопровождаться тяжелыми осложнениями. **В этой ситуации рекомендуется исключение больного из протокола и проведение терапии малыми дозами цитарабина длительностью не менее 3 недель.** Если в трепанобиоптате определяется значительная аплазия при отсутствии увеличенного процента бластных клеток в пунктате, то рекомендуется еще на 1—2 недели (до 42—49-го дня после курса) отложить начало курса консолидации.
 40. Если в трепанобиоптате на фоне глубокой цитопении продолжительностью более 35 дней выявляется нормоклеточный или гиперклеточный костный мозг независимо от процента бластных клеток в пунктате при отсутствии маркеров герпесвирусов и вирусов гепатитов, то больным может быть начат второй курс индукции 7 + 3 с даунорубицином в дозе 60 мг/м² и постоянной инфузией цитарабина.
 41. Второй курс индукции 7 + 3 с даунорубицином в дозе 60 мг/м² и постоянной инфузией цитарабина проводят всем больным независимо от того, достигнута у них полная ремиссия или нет.
 42. До начала второго курса индукции производят перерасчет доз цитостатических препаратов, поскольку высока вероятность того, что после первого курса вес больного уменьшился и общая поверхность тела изменилась.
 43. Введение цитарабина в дозе 200 мг/м² в сутки проводят в виде постоянной круглосуточной инфузии (через инфузомат) в 500 мл физиологического раствора. Перерывов в инфузии быть не должно (при необходимости перерыв должен составлять не более 10 минут). Даунорубицин вводят один раз в сутки в 12 часов дня.

44. Этот курс требует такого же выполнения алгоритмов сопроводительной терапии, что и первый индукционный (противорвотная терапия, заместительная терапия компонентами крови, антимикробная терапия при развитии инфекционных осложнений).
45. Контрольная пункция костного мозга после второго курса индукции выполняется при восстановлении показателей периферической крови (нейтрофилы $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $> 100 \times 10^9/\text{л}$) или на 28-й день перерыва после курса, если показатели не восстанавливаются.
46. Если у больного с нормальными показателями периферической крови при контрольной пункции костного мозга процент бластных клеток не превышает 5%, констатируется сохраняющаяся полная ремиссия и ему начинают выполнение курсов консолидации в соответствии с ветвью протокола.
47. Если у больного при контрольной пункции костного мозга процент бластных клеток не превышает 5%, но сохраняется цитопенический синдром (лейкоциты менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$), то начало консолидации откладывают на неделю (до 35-го дня после курса). При восстановлении показателей периферической крови на 35-й день после курса начинают терапию по программам консолидации.
48. Если показатели не восстанавливаются к 35-му дню после курса, то выполняют исследования, описанные в пункте 34. Если при повторном исследовании бластные клетки не выявляются, а в трепанобиоптате определяется гипоплазия кроветворной ткани, рекомендуется связаться с координационным центром для решения вопроса о дальнейшем увеличении интервала до 7—8 недель.
49. Если у больного после второго курса индукции на 21—28-й день в контрольном пунктате костного мозга определяется 5—10% бластных клеток, рекомендуется выполнить повторную пункцию костного мозга через 5—7 дней. Если в следующем пунктате процент бластных клеток остается увеличенным, констатируется резистентная форма острого лейкоза и больного переводят на протоколы лечения рефрактерных ОМЛ (программа НАМ).
50. Если у больного после второго курса индукции на 21—28-й день в контрольном пунктате костного мозга определяется более 10% бластных клеток, то у него, даже несмотря на восстановление показателей периферической крови, сразу констатируется резистентная форма ОМЛ и его переводят на программу терапии рефрактерных форм (НАМ).
51. Если у больного достигнута полная ремиссия (после первого или второго курса) и у него есть родные братья или сестры, следует **обязательно** обсудить с координационным центром вопрос о типировании доноров и возможности выполнения аллогенной ТКМ. Для больных с неблагоприятным кариотипом [t(9;22) и множественные хромосомные аберрации], не имеющих родственных доноров, необходимо обсудить вопрос о возможной трансплантации от неродственного донора (ГНЦ МЗСР в Москве и Центр трансплантации им. Р. М. Горбаче-

вой в Санкт-Петербурге). Больным с резистентными формами ОМЛ вне полной ремиссии ТКМ не выполняется.

11. Профилактика нейрорлейкемии

1. Профилактика нейрорлейкемии с помощью интратекальных введений осуществляется при миеломонобластном (М4) и монобластном (М5) лейкозе; при всех формах ОМЛ при лейкоцитозе свыше $30 \times 10^9/\text{л}$; при всех формах ОМЛ, когда диагностируют кожные лейкемиды.
2. Основным этапом профилактики — 5 люмбальных пункций с введением трех препаратов — проводится в период индукции/консолидации (3—4 курса), независимо от проведения курсов с цитарабином в средних дозах у больных, рандомизированных на вторую ветвь протокола. Далее профилактические введения цитостатических препаратов в спинномозговой канал проводятся 1 раз в 3 месяца в период поддерживающего лечения: всего выполняют 8 пункций.
3. Первая диагностическая пункция с введением трех препаратов проводится до индукционного курса или в его первые дни до развития цитопении.
4. Если у пациента регистрируется исходная глубокая цитопения (лейкоциты менее $1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты менее $20 \times 10^9/\text{л}$), то первая диагностическая пункция должна осуществляться только после трансфузии тромбоцитов. Если уровень тромбоцитов не удается повысить до $30 \times 10^9/\text{л}$ и выше, от пункции можно воздержаться до восстановления показателей после курса.
5. Препараты вводятся в разных шприцах. Общий объем вводимой жидкости должен составлять 10—12 мл. Для разведения используется дистиллированная вода. Метотрексат вводится в унифицированной дозе 15 мг. Приблизительный объем жидкости, вводимой с метотрексатом, составляет 5 мл, с цитарабином — 3 мл (доза препарата 30 мг), с дексаметазоном — 2 мл (доза препарата 4 мг). Объем спинномозговой жидкости, которая берется для исследования, составляет приблизительно 1/2 объема вводимых растворов (5—6 мл).
6. Время проведения люмбальных пункций на основном этапе профилактики нейрорлейкемии должно приблизительно соответствовать следующей схеме: первая — до или во время первого курса индукции, вторая — перед вторым курсом индукции, третья и четвертая — перед первым курсом консолидации, четвертая и пятая — перед вторым курсом консолидации.
7. Если вследствие осложнений или технических трудностей провести полную программу интратекальных введений не представляется возможным, то больным (особенно из группы высокого риска — гиперлейкоцитозы и монобластные варианты) целесообразно выполнить фракционированное краниальное облучение в суммарной дозе 24 Гр. Если у больных с вариантом заболевания М4 не было гиперлейкоцитоза и лейкемидов, то на облучении головы можно не настаивать.

12. Лечение нейрорлейкемии

1. В случае обнаружения в СМЖ при первой диагностической люмбальной пункции цитоза 15/3 и более (или более 5 клеток в 1 мкл) диагностируется нейрорлейкемия.
2. Лечение нейрорлейкемии проводят путем введения в спинномозговой канал трех препаратов (цитарабина, метотрексата, дексаметазона — в дозах, описанных выше).
3. Если диагностируется нейрорлейкемия, после первой диагностической последующие лечебные пункции должны проводиться с интервалом 2—3 дня, то есть на фоне курса химиотерапии и после него, но до развития глубокой цитопении (лейкоцитов менее 1×10^9 /л, тромбоцитов менее 20×10^9 /л). Последующие пункции выполняются после завершения периода агранулоцитоза. Они осуществляются за три дня до начала следующих курсов консолидации. После нормализации показателей СМЖ должно быть сделано минимум три пункции с таким же интервалом между ними.
4. Если имеются признаки прогрессирования нейрорлейкемии, продолжают выполнять люмбальные пункции и на фоне цитопении, и на фоне возможных осложнений, с ней связанных, при обязательном трансфузионном обеспечении тромбоцитами. При рефрактерной нейрорлейкемии целесообразно присоединить облучение головы в дозе 24 Гр.
5. У больных с исходной нейрорлейкемией после завершения этапа лечения нейрорлейкемии (после трехкратного получения нормальных показателей СМЖ) люмбальные пункции выполняют в дальнейшем перед **каждым** запланированным курсом протокола.
6. Программа лечения нейрорлейкемии выполняется в описанном объеме независимо от варианта рандомизации.

13. Характеристика препаратов, используемых для профилактики и лечения нейрорлейкемии

- **Метотрексат** — антиметаболит, ингибирует дигидрофолатредуктазу, фермент, восстанавливающий дигидрофолат до тетрагидрофолата, который и является непосредственным участником синтеза пуриновых нуклеотидов. Метотрексат влияет на синтез ДНК, нарушает восстановление ее целостности.

Инtrateкально должен вводиться метотрексат, который не содержит консервант — бензиловый спирт (!). Именно с этим веществом связаны многие побочные эффекты при введении метотрексата в спинномозговой канал. Производит метотрексат без данного консерванта компания «Эбеве» (Австрия). Метотрексата отечественного и чешского производства при intrateкальных введениях следует избегать.

- **Цитарабин** — фармакокинетическая характеристика представлена выше. Для intrateкального введения можно использовать лишь препарат производства компаний «Пфайзер» (США), «Эбеве» (Австрия).

- **Дексаметазон** — для интратекального введения также следует использовать лишь те препараты, в состав которых не входит консервант — бензиловый спирт.

14. Терапевтическая тактика в ходе проведения консолидирующего лечения

1. Консолидирующая терапия проводится по достижении у больных полной ремиссии после проведения двух индукционных курсов.
2. Первый и второй курс консолидации по схеме ВДЦ выполняют после завершения предшествующего курса индукции и достижения полной ремиссии, при нормальных (или немного сниженных) показателях периферической крови: лейкоцитов $\geq 2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$.
3. Обычный срок начала первого курса консолидации — 21—28-й день (3—4 недели) перерыва после второго курса индукции, максимальный — 42-й день (7 недель). Максимально длительный перерыв допускается лишь при наличии тяжелых инфекционных осложнений, не купированных в течение послекурсового периода.
4. Доза цитарабина в курсах консолидации рассчитывается в соответствии с площадью поверхности тела больного, определенной перед каждым курсом.
5. Больным ни при каком варианте консолидирующего лечения не проводится антибактериальная и противогрибковая профилактика, выполняется только вторичная профилактика пневмоцистной пневмонии и ранее пролеченных инвазивного аспергиллеза и диссеминированного кандидоза. Применение фторхинолонов в качестве профилактики увеличивает вероятность возникновения стрептококковой инфекции (особенно после цитарабина в высоких дозах).
6. Необходимыми назначениями остаются полоскания полости рта, обработка проблемных мест дезинфицирующими растворами, проведение всех гигиенических мероприятий только с кипяченой водой.
7. На фоне курса консолидации высокими дозами цитарабина следует увеличить объем водной нагрузки до $1,5 \text{ л/м}^2$ в сутки. В качестве профилактики цитарабинового конъюнктивита следует закапывать в глаза капли, содержащие дексаметазон, как минимум 2 раза в день в течение 5—7 дней от начала курса. Инфузия цитарабина в высоких дозах должна осуществляться в течение 3 часов. При чересчур коротком введении (до 1 часа) и очень длительном (круглосуточно) возможно развитие респираторного дистресс-синдрома, связанного с цитарабиновой эндотелиопатией. При цитарабиновой лихорадке возможно использование после инфузии преднизолона в дозе 30 мг в/в или дексаметазона в дозе 4—6 мг в/в.
8. Сопроводительная терапия осуществляется по тем же принципам, что и в период индукционного лечения (см. раздел 10).
9. Контрольную пункцию костного мозга после каждого курса консолидации проводят после восстановления показателей периферической

- крови либо, в отсутствие признаков восстановления, на 28—35-й день после курса.
10. Если после программ консолидации показатели периферической крови не восстанавливаются к 5—6-й неделе, то необходимо выполнить тот же алгоритм обследования больного с цитопенией, который описан для индукционного курса (см. раздел 10, пункты 37—39).
 11. Перерыв между курсами консолидации составляет в среднем 28 дней (3—5 недель).
 12. Если у больного находится HLA-идентичный донор, ему может быть запланирована аллогенная ТКМ. Аллогенная ТКМ выполняется после завершения двух курсов консолидации (в среднем через 4—6 месяцев от момента достижения полной ремиссии).
 13. В отсутствие HLA-идентичных сиблингов необходимо начинать поиск неродственного донора больным из группы неблагоприятного прогноза (гиперлейкоцитоз выше $100 \times 10^9/\text{л}$, достижение полной ремиссии после второго курса индукции, цитогенетические аномалии из группы высокого риска, персистирование МОБ после консолидации).
 14. Если HLA-идентичных доноров нет, больным в первой полной ремиссии в возрасте моложе 45 лет, особенно имеющим факторы неблагоприятного прогноза (гиперлейкоцитоз свыше $30 \times 10^9/\text{л}$, достижение полной ремиссии после второго курса индукции, цитогенетические аномалии из группы среднего и высокого риска), при отсутствии тяжелых инфекционных процессов и отсутствии персистенции МОБ может быть запланирована аутологичная ТКМ. Заготовка аутологичного костного мозга осуществляется после двух курсов консолидации или уже на фоне поддерживающего лечения. ТКМ выполняется в среднем через полгода от момента достижения полной ремиссии.
 15. Контрольные пункции костного мозга проводятся обычно после каждого курса консолидации или в случае необходимости, в частности при подозрении на ранний рецидив заболевания.
 16. Поддерживающую терапию по программе 5 + 5 с меркаптопурином начинают после завершения двух курсов консолидации.

15. Причины удлинения интервалов между курсами и основания для снятия пациентов с протокола (некупируемые тяжелые осложнения)

Пациент может быть исключен из протокола вследствие тяжелых, возникших в ходе индукции/консолидации и не купируемых в течение длительного времени осложнений, которые не позволяют в дальнейшем проводить интенсивное лечение в соответствии с протоколом.

Максимальная длительность перерыва после курса химиотерапии составляет 7—8 недель. При превышении этого срока пациент может быть снят с протокола, и ему, если есть возможность, проводят лечение малыми дозами цитарабина или интерфероном α в сочетании с ATRA.

Если тяжелые осложнения, перечисленные ниже, были купированы, больному можно выполнить один-два курса с малыми дозами цитарабина, а затем при удовлетворительном статусе вновь начать выполнение протокола.

1. Застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, нарушения ритма и проводимости, инфаркт миокарда.
2. Почечная недостаточность (концентрация сывороточного креатинина более 0,2 ммоль/л).
3. Печеночная недостаточность вследствие острого гепатита — как вирусного, так и токсического (концентрация сывороточного билирубина более 1,5 нормы, активность АЛТ и АСТ более 3 норм, протромбиновый индекс менее 70%). Повышение активности аминотрансфераз (до 5 норм) без увеличения концентрации билирубина и снижения белково-синтетической функции печени не является противопоказанием для продолжения химиотерапии в должные сроки.
4. Тяжелые инфекционные осложнения (инвазивный аспергиллез, гепатолиенальный кандидоз, криптококкоз, деструктивная пневмония).
5. Сепсис (не купирующаяся антибиотиками лихорадка свыше 38°C, септикопиемические очаги, нестабильность гемодинамики).
6. Угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечные, маточное, кровоизлияние в головной мозг).
7. Тяжелые психические нарушения (бред, тяжелый депрессивный синдром, другая продуктивная симптоматика).
8. Физическая несостоятельность, требующая постоянного ухода, кахексия (уровень общего белка менее 35 г/л).
9. Декомпенсированный сахарный диабет (глюкоза крови выше 15 ммоль/л), не корригируемый инсулином и требующий назначения высоких доз этого препарата (свыше 50 ед в день из расчета на простой инсулин).
10. Перенесенная клиническая смерть и постреанимационная болезнь.
11. Последствия интенсивной терапии в отделении реанимации после искусственной вентиляции легких по поводу крайне тяжелых инфекционных осложнений (синегнойный сепсис с остающимися очагами; цитомегаловирусная инфекция или другая генерализованная герпетическая инфекция, сопровождавшаяся неврологической симптоматикой; плохо контролируемая грибковая инфекция).

16. Терапевтическая тактика в ходе поддерживающего лечения

1. Всем больным, которым было проведено 2 курса индукции и 3 курса консолидации, начинают терапию поддержания ремиссии. Курсы поддерживающего лечения особенно показаны больным из группы плохого прогноза.
2. Поддерживающая терапия состоит из выполнения программы 5 + 5 с меркаптопурином, проводимой с интервалом 4 недели, считая от последнего дня курса.

3. В этой программе предусматривается использование подкожного введения цитарабина (50 мг/м^2 2 раза в сутки в 1—5-й дни) и приема внутрь меркаптопурина в дозе 60 мг/м^2 в сутки в 2 приема в 1—5-й дни.
4. Каждый последующий курс, проводимый через 4 недели от последнего дня предыдущего курса, должен начинаться при числе тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$ и числе лейкоцитов более $2 \times 10^9/\text{л}$. Если в течение 4 недель после курса нормализация показателей периферической крови не происходит, то следующий курс откладывают на неделю. Если показатели не восстановились, рекомендуется снизить дозы всех цитостатических препаратов на $1/3$.
5. Снижение доз цитостатических препаратов при проведении поддерживающей терапии на $1/3$ производят, если после курса поддерживающей терапии развивается глубокая панцитопения — тромбоцитопения ниже $30 \times 10^9/\text{л}$, лейкопения ниже $1,0 \times 10^9/\text{л}$.
6. После каждого курса терапии поддержания ремиссии осуществляется терапия выхаживания — трансфузионная, инфузионная, симптоматическая, антимикробная.
7. Длительность терапии после достижения ремиссии составляет год от момента достижения ремиссии. После достижения полной ремиссии больным должно быть выполнено 3 курса консолидации и 6 курсов поддерживающей терапии. В общей сложности проводят 11 курсов лечения.
8. Пункции костного мозга проводятся перед каждым поддерживающим курсом или при необходимости, в частности при подозрении на развитие рецидива болезни.

17. Рецидив острого миелоидного лейкоза

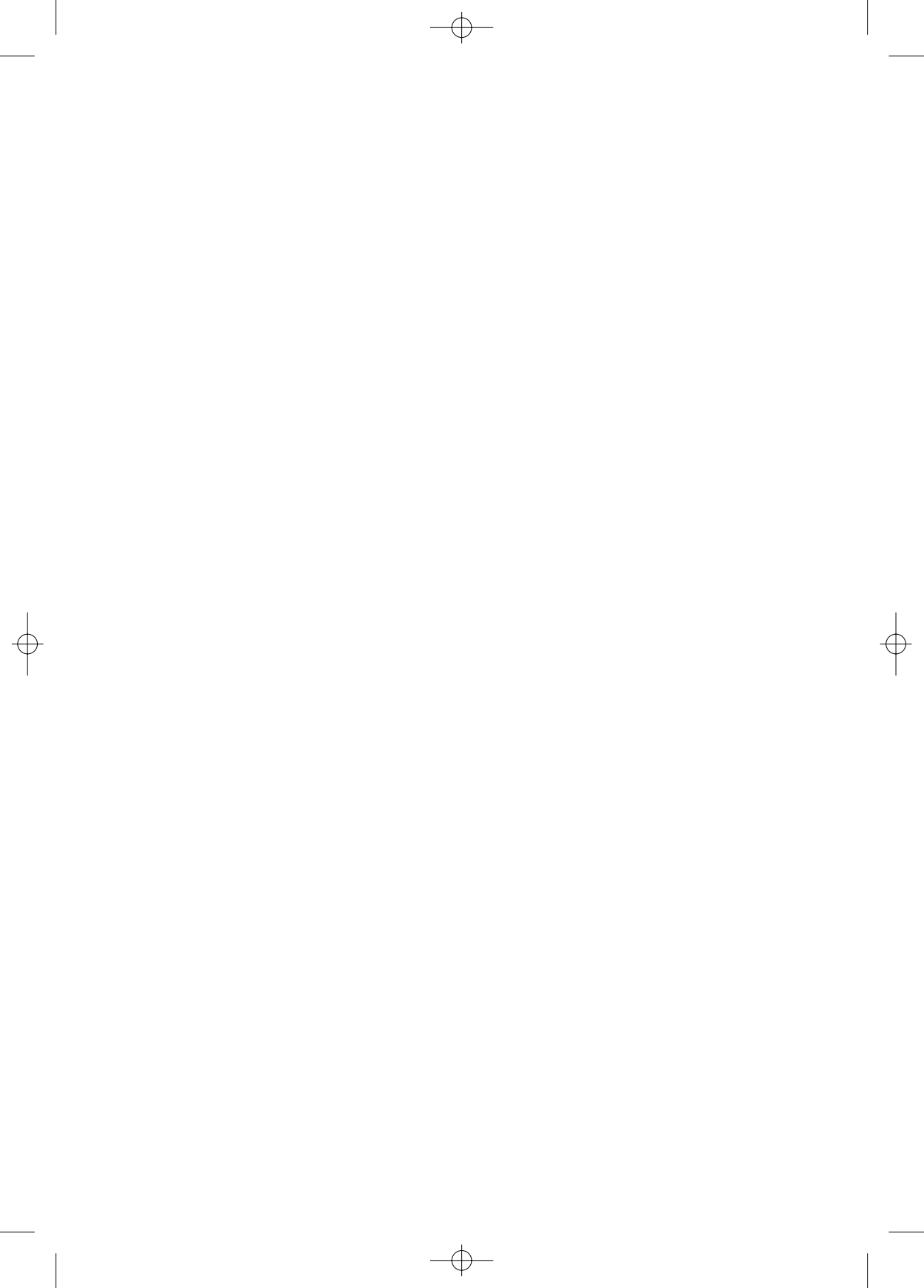
1. В случае обнаружения в очередном контрольном пунктате костного мозга более 5%, но менее 15% бластных клеток, особенно тогда, когда пункция костного мозга проводится в ранние сроки после курса химиотерапии, при нормальном анализе периферической крови и в отсутствие экстрамедуллярных поражений рецидив заболевания не констатируется.
2. Вторая диагностическая пункция осуществляется через 7—10 дней. Если процент бластных клеток сохраняется выше 5% или отмечается его увеличение (например, с 7 до 13%), то констатируется рецидив.
3. Если процент бластных клеток менее 5% и показатели периферической крови остаются нормальными, то рецидив заболевания с известной долей вероятности может быть исключен и терапия проводится в соответствии с обычной схемой. При этом целесообразно выполнение трепанобиопсии с целью более точного исключения рецидива заболевания.
4. Рецидив заболевания констатируется сразу при обнаружении в пунктате костного мозга более 15% бластных клеток, даже при нормальных показателях крови и в отсутствие экстрамедуллярных очагов поражения.

5. Рецидив заболевания констатируется сразу в случае обнаружения в пунктате костного мозга более 5% бластных клеток при отклонениях в анализах периферической крови (лейкопения — менее $3 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения — менее $100 \times 10^9/\text{л}$, единичные бластные клетки даже при нормальном анализе крови).
6. Рецидив заболевания констатируется в случае экстрамедуллярного поражения органов и тканей (лейкемиды в коже и на глазном дне, нейтролейкемия, инфильтрация молочных желез, яичек и т. д.) в отсутствие инфильтрации бластными клетками костного мозга.
7. Рецидив считается ранним, если он констатирован в первые 12 месяцев от момента достижения ремиссии. Поздним рецидив считают, если он констатирован после 12 месяцев ремиссии.
8. При констатации рецидива пациенты переводятся на лечение по отдельному протоколу.

18. Снятие с лечения

После завершения лечения (год от момента достижения ремиссии) больным проводят полное контрольное обследование (пункция костного мозга, трепанобиопсия, анализ периферической крови, УЗИ, рентгенография и т. д.) и в отсутствие данных за лейкемический процесс снимают с терапии.

Наблюдение осуществляют в течение 5 лет от момента достижения полной ремиссии.



**В. В. Троицкая, Е. Н. Паровичникова,
А. В. Кохно, В. Г. Савченко**

**Протокол
дифференцированного
лечения острых миелоидных
лейкозов у больных старше
60 лет:**

- 1) 7 + 3 (три курса) и 5 + 2
в течение 3 лет (60—70 лет);**
- 2) цитарабин в малых дозах
в течение 3 лет (старше 70 лет);**
- 3) азацитидин, 8—12 курсов
(старше 60 лет, бластные клетки
в костном мозге от 20 до 40%,
медленное прогрессирование)**

Новая редакция

Руководитель протокола

Е. Н. Паровичникова
тел. +7 (495) 612-4313
elenap@blood.ru

Координаторы

В. В. Троицкая
тел. +7 (495) 612-4592
verat@blood.ru

А. В. Кохно
тел. +7 (495) 612-4592
alina@blood.ru

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Введение

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) — это болезнь пожилых людей. Медиана возраста при ОМЛ составляет 64 года. С начала 1970-х гг., когда были созданы и стали широко применяться универсальные программы химиотерапии (7 + 3, ДАТ), стало очевидно, что результаты терапии пожилых больных существенно отличаются от таковых у молодых пациентов. Так, частота ремиссий была существенно ниже (45—50%), а ранняя летальность — существенно выше (30—40%), чем у больных моложе 60 лет [1]. Всеми исследователями было признано, что возраст пациента является независимым универсальным фактором прогноза при ОМЛ.

Удивительно то, что в отличие от молодых пациентов принципиальных изменений в улучшении выживаемости пожилых больных за последние годы не получено. И это — несмотря на применение новых цитостатических препаратов (идарубицин, митоксантрон), ростовых факторов, интенсивных курсов с высокими дозами цитарабина. Описанный факт прекрасно иллюстрирует табл. 1, в которой приводится общая выживаемость пожилых больных, включенных в исследования крупнейшей кооперированной группы из Великобритании (MRC). Данные охватывают тридцатилетний период [1].

Таблица 1. Общая выживаемость пожилых больных, включенных в исследования кооперированной группы из Великобритании (MRC) [1]

Годы	Семилетняя выживаемость больных, %
1970—1974	0
1975—1979	3
1980—1984	5
1985—1989	8
1990—1995	10
1995—1999	14 (пятилетняя)

Конечно, 8—10% по отношению к нулю представляют собой бесконечную величину, но с 1985 г. за 15 лет не получено никаких принципиальных изменений. Все успехи с 1975 г. по настоящее время во многом связаны с совершенствованием сопроводительной терапии.

Осенью 2001 г. той же британской группой были представлены результаты очередного исследования (MRC-11), включающего 1314 пожилых пациентов. Задачей MRC-11 стала оценка эффективности таких препаратов, как этопозид (АЕ) и митоксантрон (МАС), в сравнении с даунорубицином (ДАТ). Частота ремиссий была выше на программе с даунорубицином (62% против 50% с этопозидом и 55% с митоксантроном), но долгосрочные результаты во всех трех группах оказались абсолютно одинаковыми: пятилетняя общая выживаемость составила 12, 8 и 10% [2].

Интересным представляется и тот факт, что, по данным многих других исследований, проводимых в разных странах, результаты лечения пожилых пациентов удивительно сходны. Данные представлены в табл. 2.

Как видно из таблицы, средняя частота ремиссий составляет 45—50% (иногда — 68%), ранняя летальность — 15—30%. Обращает на себя внимание, что более однородны показатели общей выживаемости — 10—15%. Причем следует отметить, что программы химиотерапии различа-

Таблица 2. Результаты лечения пожилых больных ОМЛ

Исследование	Число больных	Дизайн исследования	ПР, %	РЛ, %	ОВ, %	Пятилетняя БрВ, %
AML CG, 1997 [3, 4]	340	TAD-30 (30 мг/м ²) № 2, затем 3 года ПТ	45*	31	24	17 (> 65 лет — 5*)
(Th. Büchner)		TAD-60 (60 мг/м ²) № 2, затем 3 года ПТ	52*	20	25	22 (> 65 лет — 14*)
Франция, 1990 [5]	87	Малые дозы Ага-с 21 день, № 2, затем 14 дней, 18 мес	32	10	10	5 ¹
(H. Tilly)		7 + 4 (зорибуцин, 100 мг/м ²), затем ПТ 18 мес	52	31	11	18 ¹
Франция, 1996 [6]	220	7 + 3 (Дау, 50 мг/м ²) № 1—2, затем 5 + 3 № 1, ПТ 1—2 года	61	15	10	8
(J. Reiffers)		7 + 5 (Ида, 8 мг/м ²) № 1—2, затем 5 + 3 № 1, ПТ 1—2 года	68	19	11	12
NOVON, 1998 [7]	242	7 + 3 (Дау, 30 мг/м ²) № 2, затем ± малые дозы Ага-с ²	38	15	6	8
(B. Löwenberg)		7 + 3 (Мито, 30 мг/м ²) № 2, затем ± малые дозы Ага-с ²	47	21	9	8

БрВ — безрецидивная выживаемость; ОВ — общая выживаемость; ПР — полная ремиссия; ПТ — поддерживающая терапия; РЛ — ранняя летальность.

Звездочкой отмечены статистически значимые различия.

¹ Приведена не безрецидивная выживаемость, а доля больных с полной ремиссией длительностью 3 года; доза 100 мг зорибуцина соответствует 50 мг даунорубина.

² Среди больных, которым проводилась поддерживающая терапия малыми дозами цитарабина (6 курсов по 14 дней), безрецидивная выживаемость была существенно выше — 14 против 5%.

ются и набором цитостатических средств, и дозировками используемых препаратов, и длительностью поддерживающего лечения. И при этом выживаемость, в общем-то, одинакова. Становится очевидным, что ни идарубицин, ни митоксантрон, ни увеличение дозы даунорубцина, ни малые дозы цитарабина принципиально не меняют долгосрочные результаты лечения пожилых пациентов. Представляется важным отметить нецелесообразность высокодозной консолидации (высокие дозы цитарабина) с последующим прекращением лечения у пожилых больных. Данные общегерманского исследования свидетельствуют о том, что такой подход к лечению у пожилых пациентов существенно ухудшает их безрецидивную выживаемость по сравнению со стандартной программой лечения (TAD-9, трехлетняя поддерживающая терапия): 6 против 17% [8].

Необходимо отметить, что все описанные выше результаты — это итоги рандомизированных исследований, а на самом деле подавляющее большинство пожилых пациентов (60—70%) вообще не включаются ни в какие клинические исследования, то есть ни о каких результатах лечения у них вообще говорить не приходится [1]. Даже в рамках уже идущих исследований доля зарегистрированных, но не рандомизированных больных составляет около 30% (по данным MRC, из 2000 больных ОМЛ старше 60 включено только 540, то есть 27%) [5]. Поэтому однозначных рекомендаций, **как** лечить пожилых больных, нет. Особые проблемы возникают, когда больным более 80 лет. В этих случаях продолжает обсуждаться вопрос о необходимости химиотерапии вообще [1].

Таким образом, в исследования включается лишь отобранная группа больных.

Из-за высокой летальности, связанной с лечением (10—25%), считается, что проведение интенсивной химиотерапии большинству пожилых больных ОМЛ невозможно [9, 10], и в результате многие из них получают только поддерживающую терапию.

Тем не менее хотелось бы подчеркнуть, что все представленные выше данные не следует расценивать как рекомендацию вообще не лечить пожилых пациентов. Если не лечить, то выживаемость составит ноль. А, как уже отмечалось, даже 10 живых больных из 100 — это бесконечно много.

Собственные данные ГНЦ, к сожалению, не очень велики. Исследования по терапии ОМЛ у пожилых больных прошли несколько этапов.

Так, с 1990 по 1992 г. в первое рандомизированное исследование по лечению пожилых пациентов был включен 21 больной. В нем оценивалась возможность проведения полихимиотерапии по программе 7 + 3 пациентам старше 60 лет. Частота ремиссий составила 45%, летальность — 31%, резистентные формы — 24%. В течение 5 лет наблюдения были живы в полной ремиссии 3 больных (14%), в течение 10 лет — 1 больной (5%). Как видно, наши результаты не отличаются от данных других исследователей [11].

Следующим этапом исследования (1992—2003 гг.) стала оценка эффективности дифференцированного подхода к лечению пожилых боль-

ных ОМЛ, где основным стратифицирующим критерием был выбран возраст. Больным в возрасте 60—70 лет проводили полихимиотерапию по программе 7 + 3, у больных старше 70 лет использовали малые дозы цитозара. Всего в исследование было включено 55 больных. Полученные результаты представлены в табл. 3 [12].

Таблица 3. Результаты исследования эффективности дифференцированного подхода к лечению пожилых больных ОМЛ (1992—2003 гг.) (n = 55)

Показатель	I группа 7 + 3 (60—69 лет)	II группа МДЦ (≥ 70 лет)
Частота ремиссий, %	50,0	27,2
Ранняя летальность, %	27,2	0,9
Первичная резистентность, %	22,7	63,6
Продолжительность ремиссии, месяцы	11,5	3,5
Медиана продолжительности жизни, месяцы	13,1	12,7

МДЦ — малые дозы цитозара.

Задачей проводимого с 2002 г. Российской группой по изучению острых лейкозов нерандомизированного исследования по лечению пожилых пациентов с ОМЛ стала оценка переносимости и выполнимости дифференцированных программ терапии больных от 60 до 70 лет и старше 70 лет.

Все больные были разделены на две основные ветви исследования в соответствии с возрастом:

А. Пациенты в возрасте от 60 до 70 лет включительно — программа лечения 7 + 3 (даунорубин, 45 мг/м²) с последующей ротируемой схемой поддерживающего лечения.

Б. Пациенты старше 70 лет — программа терапии малыми дозами цитарабина (10 мг/м² 2 раза в сутки в течение 21—28 дней п/к).

При диагностике ОМЛ в исходе миелодиспластического синдрома (МДС) проводилась терапия с использованием идарубина, при выявлении t(9;22) — иматиниба, 400 мг/сут. При наличии тяжелой кардиальной патологии уже на первых этапах терапии допускалось использование меркаптопурина. Кроме того, в ряде случаев больным старше 70 лет проводили программу 7 + 3, а больным 60—69 лет — терапию малыми дозами цитозара (≈ 30%).

В 2012 г. были подведены итоги протокола по оценке эффективности дифференцированного лечения больных ОМЛ старше 60 лет [13]. С 2002 г. в исследование было включено 46 больных ОМЛ старше 60 лет (31 женщина, 15 мужчин). Медиана возраста составила 69 лет (60—79 лет), 61% больных (n = 28) были в возрасте 60—69 лет и 29% (n = 18) — в возрасте 70 лет и старше. Вариант ОМЛ М1—2 (по FAB-классификации) был диагностирован у 45,6% больных, М4 — у 45,6%, М5 — у 6,5% и М6 — у 2,3% больных. Полученные результаты представлены в табл. 4.

Таблица 4. Результаты протокола по оценке эффективности дифференцированного лечения больных ОМЛ старше 60 лет (2002—2012 гг.) (n = 46)

	60—69 лет (n = 28)		≥ 70 лет (n = 18)	
	7 + 3 (n = 20)	МДЦ (n = 8)	МДЦ (n = 12)	7 + 3 (n = 6)
Частота ремиссий	n = 10 (50%)	n = 1 (12,5%)	n = 9 (75%)	n = 2 (33%)
Ранняя летальность	n = 5 (25%)	n = 1 (12,5%)	—	—
Первичная резистентность	n = 5 (25%)	n = 6 (75%)	n = 3 (25%)	n = 4 (66%)

МДЦ — малые дозы цитозара.

Медиана длительности ремиссии составила 12 месяцев (2—96 месяцев): в группе 7 + 3 (60—69 лет) — 8 месяцев, в группе МДЦ (≥ 70 лет) — 14 месяцев.

Как следует из таблицы, терапия МДЦ является эффективной программой лечения больных ОМЛ старше 70 лет, позволяющей достичь ремиссии у 75% больных, чего нельзя сказать о пациентах моложе 70 лет (12,5%). В целом, медиана длительности курса МДЦ составила 22 дня (13—28 дней), однако было отмечено, что при достижении ремиссии ОМЛ медиана длительности курса МДЦ была 28 дней, а при констатации резистентности ОМЛ — 21 день. Это лишний раз доказывает необходимость проведения 28-дневных курсов терапии МДЦ.

Частота инфекционных осложнений при проведении программы 7 + 3 составила 92,3%, а МДЦ — 82,4%. Скончались в ремиссии ОМЛ трое больных (двое от солидных опухолей, один от инфекции). На момент проведения анализа были живы 21,7% больных (n = 10/46). На рис. 1 представлены кривые общей выживаемости больных в возрасте 60—69 лет и старше 70 лет.

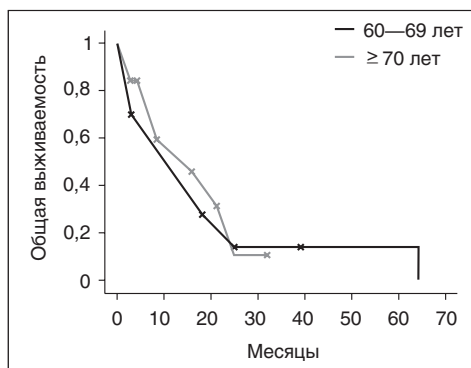


Рисунок 1. Общая выживаемость больных в возрасте 60—69 лет и старше 70 лет.

Чем же объясняются столь малооптимистичные исходы лечения у пожилых больных острыми нелимфобластными лейкозами? Обсуждается несколько причин, и прежде всего подчеркиваются биологические отличия ОМЛ у пожилых и более молодых пациентов (табл. 5) [8].

Таблица 5. Факторы прогноза при ОМЛ

Факторы прогноза	Моложе 60 лет	Старше 60 лет	
Благоприятный кариотип, %	22	2	$P = 0,001$
Комплексные аномалии, %	6	10	$P = 0,001$
CD34 ⁺ -фенотип, %	65	—	
MDR-фенотип, %	71	35	
Функциональная активность Р-гликопротеина, %	58	42	

MDR — multi-drug resistance.

Как видно из таблицы, при ОМЛ у пожилых пациентов достоверно чаще встречаются комплексные хромосомные аберрации и неблагоприятные аномалии кариотипа, существенно чаще определяется CD34⁺-фенотип, значительно чаще выявляются формы лейкоза, экспрессирующие функционально активный Р-гликопротеин. Все эти факторы во всех исследованиях всегда рассматривались в качестве исключительно неблагоприятных в плане прогноза.

Безусловно, помимо чисто биологических неблагоприятных свойств ОМЛ у пожилых, принципиальное значение имеют и переносимость цитостатического лечения, и функциональные возрастные изменения различных органов и систем после 60 лет.

Аналогичные результаты получены в ГНЦ при анализе частоты факторов неблагоприятного прогноза у больных, включенных в исследование по оценке эффективности дифференцированного лечения больных ОМЛ старше 60 лет: вторичные ОМЛ и ОМЛ в исходе МДС диагностированы у 26% больных ($n = 12/46$), число лейкоцитов более $30 \times 10^9/\text{л}$ в дебюте заболевания выявлено у 22% больных ($n = 10/46$). Прогностически неблагоприятный кариотип ($-5/5q-$, $-7/7q-$ и комплексные нарушения) выявлен у 44% больных ($n = 18/41$). Все остальные больные были отнесены к группе промежуточного риска [13].

Таким образом, по результатам проведенных исследований можно говорить, что:

- больным ОМЛ старше 60 лет необходимо проведение химиотерапии, позволяющей достигнуть ремиссии в половине случаев;
- больным моложе 70 лет необходимо проведение полихимиотерапии в стандартных дозах;
- химиотерапия малыми дозами цитарабина — существующая схема терапии для пациентов старше 70 лет; длительность курса должна составлять не менее 28 дней.

Однако ввиду достаточно низкой выживаемости пожилых больных ОМЛ на фоне «классических» схем химиотерапии необходима разработка новых стратегий лечения этой категории больных, в том числе направленных на продление жизни с улучшением ее качества. Это послужило причиной поиска новых альтернативных подходов к лечению. В настоящее время проводится множество исследований новых схем и препаратов с различными точками приложения для лечения больных ОМЛ. Основные из них представлены в табл. 6.

Таблица 6. Новые препараты в лечении ОМЛ

Группа	Препараты	Мишени
Антитела / иммунные комплексы	Гемтузумаб озогомицин	CD33
Ингибиторы Р-гликопротеина	PSC833, зосуквидар	Гликопротеин Р
Ингибиторы фарнезилтрансферазы	Типифарниб	Ламин А, HJJ-2 Rho B, CENP-E и CENP-F
Ингибиторы FLT3	PKC-412, CEP-701	FLT3-ITD
Ингибиторы гистондеацетилазы цитарабина (HDAC)	Вальпроевая кислота, SANA, депсипептид	Гистондеацетилаза цитарабина
Блокаторы ангиогенеза	Бевацизумаб	VEGF
Ингибиторы апоптоза	Генасенс	BCL-2
Аналоги дезоксиаденозина	Клофарабин	ДНК
Иммуномодулирующий препарат	Леналидомид	Противоопухолевая иммуномодулирующая активность
Гипометилирующие препараты	Азациитидин, децитабин	ДНК/РНК

В последние годы, на фоне прогресса в понимании механизмов лейкогенеза, в лечении ОМЛ расширяется использование так называемых «таргетных» эпигенетических препаратов. В частности, широкое распространение получают гипометилирующие препараты (азациитидин и децитабин). Очевидно, что инактивация генов — супрессоров опухолевого роста и других генов, ответственных за контроль клеточного цикла путем гиперметилирования, играет важную роль в патогенезе и развитии ОМЛ. Включение азациитидина и децитабина в схемы лечения МДС высокого риска и ОМЛ объясняется ролью метилирования в патогенезе ОМЛ, встречаемостью этих заболеваний преимущественно у лиц пожилого возраста и приемлемым профилем токсичности азануклеозидов [14—16].

Азациитидин представляет собой аналог пиримидинового нуклеозида цитидина, он был впервые использован для лечения ОМЛ у взрослых в 1976 г. [17]. Противоопухолевые эффекты этого препарата считаются обусловленными его цитотоксическим действием и гипометилированием ДНК. Утрата метилирования ДНК играет большую роль в процессе

канцерогенеза. Участие метилирования CpG в канцерогенезе складывается из выключения генов — супрессоров опухолевого роста, прекращения экспрессии ферментов репарации ДНК, а также утраты импринтинга. Контакт азациитидина с клетками приводит к ингибированию синтеза ДНК, РНК и белков. Инкорпорация азациитидина в тРНК приводит к ингибированию метилтрансфераз, что нарушает процесс метилирования тРНК и их акцепторные функции. Кроме того, азациитидин воздействует на синтез тимидилата *de novo*, что также вносит вклад в его цитотоксичность [18].

Наиболее крупные исследования по применению азациитидина проведены при МДС, однако и при ОМЛ у пожилых больных также получены позитивные результаты. В двух исследованиях II фазы применение азациитидина при МДС высокого риска (РАИБ и РАИБт) позволило получить ответы у 35—38% больных. В исследовании III фазы AZA-001 медиана времени до ответа составила 3 курса (с разбросом от 1 до 17), при этом у 90% пациентов ответы были получены в течение 6 месяцев. Кроме того, сообщалось об улучшении выживаемости при лечении азациитидином МДС промежуточного риска 2 и высокого риска по IPSS, что позволяет предполагать модификацию естественного течения МДС на фоне применения гипометилирующих препаратов. Как уже говорилось, значимые ответы при применении гипометилирующих препаратов отмечались и у пациентов с ОМЛ. В частности, из 27 пациентов с ОМЛ, получавших лечение в рамках исследования AZA-001, у 23% отмечались ответы на азациитидин (полные или частичные). Амбулаторное применение азациитидина при ОМЛ в дозе 75 мг/м² в течение 7 дней 1 раз в 4 недели позволяет достичь общей частоты ответов 60%, включая 20% полных ответов, 25% частичных ответов и 15% случаев улучшения гематологических показателей [19, 20].

Основным результатом исследования AZA-001 является увеличение общей выживаемости больных при лечении азациитидином [20]. Назначение азациитидина привело к увеличению медианы выживаемости до 24,5 мес в сравнении с 15 мес при стандартной терапии (11,5 мес на поддерживающей терапии, 15,3 мес на малых дозах цитарабина и 15,7 мес на стандартной химиотерапии). Кроме того, терапия азациитидином вдвое увеличила число больных, проживших более 2 лет (50,8 и 26,2% соответственно). Этому способствовали увеличение частоты полной и частичной ремиссии, удлинение периода до трансформации в ОМЛ и смерти.

Анализ результатов лечения пожилых больных ОМЛ и МДС высокого риска свидетельствует о том, что азациитидин является для них препаратом выбора. В первую очередь это относится к случаям, когда стандартная индукционная химиотерапия не может быть назначена (таких больных в исследовании AZA-001 было 86%).

Эффективность терапии азациитидином пожилых больных ОМЛ показана в табл. 7.

Следует отметить, что улучшение выживаемости при терапии азациитидином связано не столько с частотой полных ремиссий, сколько с достижением гематологического улучшения, что обеспечивает сопос-

Таблица 7. Эффективность терапии азацитидином пожилых больных ОМЛ

Исследование	AZA-001 [21]	ATU [22]	SAKK 30/07 [23]
Количество больных	55 (первичные ОМЛ в возрасте ≥ 60 лет)	137 (первичные ОМЛ в возрасте ≥ 60 лет)	45 (первичные ОМЛ в возрасте ≥ 55 лет)
Общий ответ	—	21	31
Ремиссия (ПР, ПРн, ЧР), %	18	14	18
Общая выживаемость, %	Двухлетняя — 50	Однолетняя — 40 Двухлетняя — 18	—
Медиана общей выжи- ваемости, месяцы	24,5	9,4	6

ПР — полная ремиссия; ПРн — полная ремиссия с неполным восстановлением показателей гемограммы; ЧР — частичная ремиссия.

тавимые показатели общей выживаемости. В то же время улучшение общей выживаемости больных МДС высокого риска и пожилых больных ОМЛ не зависит от числа бластов в костном мозге и полноты ответа на терапию. У больных МДС увеличивается время до прогрессирования в ОМЛ. Показано также, что применение азацитидина у этой категории больных при минимальной токсичности (органной и гематологической) не увеличивает частоту инфекционных осложнений в ходе лечения. Госпитализируется в процессе лечения лишь треть больных. На фоне терапии азацитидином отмечено уменьшение зависимости от трансфузий эритроцитов и тромбоцитов с улучшением качества жизни больных [24].

Ответ на азацитидин зависит от длительности терапии. Первые признаки гематологического улучшения можно зафиксировать уже после 2-го курса терапии. У 52% больных качество ответа в дальнейшем не меняется, но у остальных 48% наилучшего ответа, включая полную и частичную ремиссию, можно ожидать при продолжении терапии, вплоть до 12-го курса [25].

Протокол дифференцированного лечения ОМЛ у больных старше 60 лет

1. Критерии включения больных в протокол дифференцированного лечения

В протокол включаются все пациенты 60 лет и старше с впервые выявленным острым миелоидным лейкозом (в том числе после фазы МДС), кроме больных, которым ранее проводилось лечение по поводу этого заболевания.

2. Противопоказания к принятию больного на лечение по протоколу

1. Застойная сердечная недостаточность, фракция выброса ЛЖ менее 50%, нестабильная стенокардия, нарушения ритма и проводимости, инфаркт миокарда (давностью менее 1 года).
2. Почечная недостаточность (уровень сывороточного креатинина более 0,15 ммоль/л), за исключением случаев, обусловленных лейкоэмической инфильтрацией органа (данные УЗИ).
3. Печеночная недостаточность на фоне острого гепатита (уровень сывороточного билирубина более 2 норм, активность АЛТ и АСТ более 3 норм, протромбиновый индекс менее 70%), за исключением случаев, обусловленных лейкоэмической инфильтрацией органа.
4. Тяжелый декомпенсированный сахарный диабет.
5. Тяжелая пневмония (дыхательная недостаточность — одышка более 26—28 в минуту, артериальная гипоксемия — P_{aO_2} менее 70 мм рт. ст.).
6. Сепсис (некупируемая антибиотиками лихорадка свыше 38°C, септикопиемические очаги, нестабильность гемодинамики).
7. Угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечные, кровоизлияние в головной мозг).
8. Острые психотические состояния.
9. Физическая несостоятельность, требующая постоянного ухода.
10. Кахексия (уровень общего белка ниже 35 г/л).
11. Информация о наличии гиперчувствительности к азациитидину (при лечении азациитидином).

В случае если на момент поступления у пациента было одно из вышеуказанных противопоказаний, но в результате интенсивного симптоматического лечения его удалось купировать (сепсис, пневмония, кровотечение и т. д.), целесообразно начать больному терапию малыми дозами цитарабина (3—4 недели) независимо от возраста.

Если пациенты не могут быть включены в протокол, им тоже рекомендуется терапия малыми дозами цитарабина (2—3-недельный курс).

3. Принципы выполнения протокола

Если при исследовании костного мозга у больного определяется 20—40% бластных клеток, то рекомендуется повторная пункция через 7 дней для оценки скорости прогрессирования заболевания, что должно послужить основой выбора терапевтической тактики — стандартная химиотерапия или гипометилирующая терапия.

При обнаружении в пунктате костного мозга на момент диагностики ОМЛ более 40% бластных клеток повторную пункцию можно не выполнять, а терапевтическая тактика определяется возрастом больных, соматическим статусом, сопутствующей патологией, глубиной цитопенического синдрома, наличием фазы МДС.

Все больные ОМЛ распределяются по трем основным вариантам лечения.

А. Проведение химиотерапии

1. Пациенты в возрасте от 60 до 70 лет (включительно) — программа 7 + 3 с последующей ротируемой схемой поддерживающего лечения.
2. Пациенты старше 70 лет — программа терапии малыми дозами цитарабина.

Б. Проведение гипометилирующей терапии

3. Терапия азацитидином предпочтительна у больных с количеством бластных клеток в пунктате костного мозга от 20 до 40% (максимум!), с незначительным лейкоцитозом (менее $10 \times 10^9/\text{л}$), с наличием фазы МДС, медленным нарастанием процента бластных клеток при повторной пункции, тяжелой сопутствующей патологией.

4. Лабораторные и инструментальные исследования, необходимые для включения больных в протокол

1. Общий анализ крови (ретикулоциты + тромбоциты).
2. Полный биохимический анализ крови (обязательно — ЛДГ).
3. Коагулограмма (+ протромбин, фибриноген).
4. Гепатиты, ВИЧ-инфекция, герпетические инфекции.
5. Пункция костного мозга:
 - цитохимическое исследование бластных клеток (пероксидаза, липиды, гликоген, α -нафтилэстераза);
 - иммунофенотипирование;
 - цитогенетическое исследование;
 - желателен выполнение молекулярно-биологического исследования: наиболее часто используемые маркеры — химерные транскрипты *BCR/ABL*, *CBFB/MYH11*, *AML1/ETO* (новое название *RUNX1/RUNX1T1*), мутации и tandemные повторы генов *FLT3*, *MLL*, *NPM*.
6. УЗИ органов брюшной полости (печень, селезенка, поджелудочная железа, желчный пузырь, лимфатические узлы, почки), щитовидной железы, у мужчин — предстательной железы, у женщин — органов малого таза.
7. ЭКГ, эхокардиография (!).
8. Рентгенография грудной клетки.
9. КТ грудной клетки и брюшной полости.
10. При лейкоцитозе свыше $30 \times 10^9/\text{л}$ рекомендуется КТ головы.
11. Общий анализ мочи.

5. Диагностика острых миелоидных лейкозов

1. Диагноз острого лейкоза устанавливается при обнаружении в пунктате костного мозга 20 и более процентов бластных клеток.
2. При обнаружении в костном мозге менее 20% бластных клеток, а в периферической крови более 20% также устанавливается диагноз острого лейкоза.

3. При обнаружении в пунктате костного мозга менее 20% (5—19%) бластных клеток через 7 дней выполняют повторную пункцию и, если процент бластных клеток не превышает 20%, в соответствии с классификацией ВОЗ устанавливают диагноз рефрактерной анемии с избытком бластов 1-го или 2-го типа (5—9% и 10—20% бластных клеток соответственно). Терапия осуществляется по отдельным программам.
4. Если доля ядросодержащих эритроидных клеток в пунктате костного мозга составляет менее 50% от всех ядросодержащих клеток, то подсчет процента бластных клеток осуществляется по отношению ко всем ядросодержащим элементам костного мозга.
5. Если доля ядросодержащих клеток эритроидного ряда составляет 50% и более, то в зависимости от процентного содержания бластных клеток может производиться перерасчет на неэритроидные ядросодержащие клетки костного мозга: при проценте бластов, равном 20% и более, перерасчет не производится, при проценте бластов менее 20% их процентное содержание рассчитывается по отношению ко всем ядросодержащим неэритроидным элементам костного мозга. Эти расчеты используются для дифференциальной диагностики между острым миелоидным лейкозом и миелодиспластическим синдромом.
6. Если при цитогенетическом исследовании у больных с процентом бластных клеток в костном мозге менее 20% выявляются цитогенетические аномалии $t(15;17)$, $inv\ 16$, $t(8;21)$, устанавливается диагноз острого лейкоза и терапия осуществляется по протоколу лечения соответствующей формы острого лейкоза.
7. По классификации ВОЗ все острые миелоидные лейкозы подразделяют на четыре категории: 1) ОМЛ с устойчивыми аномалиями кариотипа [транслокациями $t(15;17)$, $t(8;21)$, $inv\ 16$, $t(9;22)$, $3q26$, $t(6;9)$] и молекулярными маркерами при нормальном кариотипе (мутации в гене нуклеофосмина *NPM* в отсутствие мутаций в гене *FLT3*-тирозинкиназы, мутации в двух аллелях гена *CEBPa*); 2) ОМЛ с чертами миелодисплазии (ОМЛ с $-5/5q-$, $-7/7q-$, аномалиями $11q23$ и ряд других); 3) ОМЛ, развившийся вследствие предшествующей химиорадииотерапии или возникший после МДС (любые аномалии кариотипа и молекулярные маркеры); 4) ОМЛ никак не категоризированный (для тех вариантов ОМЛ, которые не могут быть охарактеризованы в соответствии с первыми тремя категориями, используется классификация FAB).
8. Морфологические варианты ОМЛ в соответствии с классификацией FAB:
 - Острый миелобластный недифференцированный лейкоз (M0).
 - Острый миелобластный лейкоз без созревания (M1).
 - Острый миелобластный лейкоз с созреванием (M2).
 - Острый промиелоцитарный лейкоз (M3, M3v).
 - Острый миеломонобластный лейкоз (M4, M4эо).
 - Острый монобластный лейкоз (M5a, M5b).
 - Острый эритробластный лейкоз (M6).
 - Острый мегакариобластный лейкоз (M7).
9. Морфологическая характеристика клеток во всех случаях должна со-

проводятся их цитохимическим исследованием. Следует подчеркнуть, что выполнение цитохимического анализа клеток костного мозга необходимо, даже если определяется высокое содержание бластных клеток в периферической крови. Это связано с тем, что в ряде случаев цитохимические реакции дают разные результаты в клетках периферической крови и костного мозга, что может повлечь за собой установление ошибочного диагноза. Диагноз основывается на результатах анализа клеток костного мозга.

10. Диагноз острого миелобластного недифференцированного лейкоза (**M0**) может быть установлен **только** на основании иммунофенотипирования бластных клеток (при этом по данным цитохимического исследования всегда определяется недифференцируемый вариант острого лейкоза, а при иммунофенотипировании должны определяться миелоидные маркеры — CD13, CD33, миелопероксидаза в сочетании с экспрессией ранних маркеров CD34, CD117, но в отсутствие значимых лимфоидных маркеров — CD3, CD22, CD79a).
11. Диагноз острого мегакариобластного острого лейкоза (**M7**) может быть предположен на основании цитохимического исследования, но должен быть подтвержден с помощью иммунофенотипирования (CD41/42 и/или CD62).
12. При адекватной диагностике билинейного острого лейкоза (сумма баллов для каждой линии кроветворения должна составлять более 2 по шкалам EGIL и ВОЗ) рекомендуется связаться с координационным центром для определения оптимального терапевтического подхода.
13. При остальных вариантах ОМЛ иммунофенотипирование не является ключевым исследованием для установления диагноза, но его выполнение необходимо для исключения билинейного лейкоза и для определения исходного aberrантного иммунофенотипа. Определение aberrантного иммунофенотипа бластных клеток является принципиальным для выполнения в дальнейшем мониторинга минимальной остаточной болезни.
14. В отсутствие возможности выполнить иммунофенотипирование, цитогенетическое и молекулярное исследования диагноз следует устанавливать в соответствии с классификацией FAB.

Больные регистрируются в координационном центре до начала терапии или в течение первых 7 дней терапии.

Регистрация и все консультации осуществляются по телефону (495) 612-45-92 или по электронной почте: verat@blood.ru, elenap@blood.ru.

6. Описание протокола

Данный протокол предполагает проведение трех вариантов терапии пожилых больных ОМЛ (рис. 2).

А. Химиотерапия.

1. Стандартная программа 7 + 3 (три курса) с последующей поддерживающей терапией по ротируемой программе (5 + 2, 5 + Ц, 5 + М) в течение трех лет от момента достижения ремиссии.

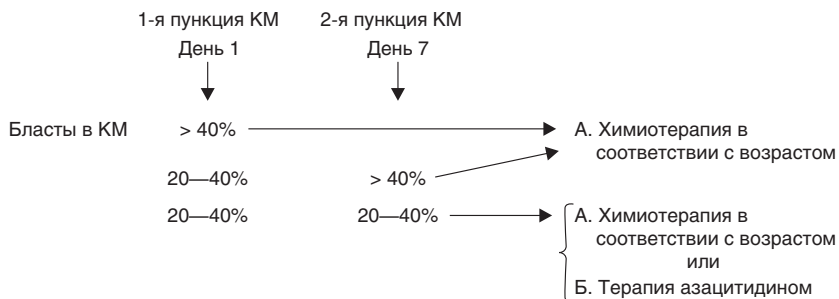


Рисунок 2. Алгоритм диагностики ОМЛ и определения тактики терапии. КМ — костный мозг.

II. Малые дозы цитарабина (3—4-недельные курсы) в течение трех лет от момента достижения ремиссии.

Б. Терапия азацитидином (2—8 курсов).

7. Программы основного протокола

А. Химиотерапия

I — больные в возрасте от 60 до 70 лет

7 + 3 (индукция/консолидация = 2 курса)

Цитарабин	100 мг/м ² 2 раза в сутки в/в в течение 30 мин, дни 1—7
Даунорубин	45 мг/м ² в/в в течение 10 мин, дни 1—3

7 + 3 (1 курс консолидации)

Цитарабин	100 мг/м ² 2 раза в сутки в/в в течение 30 мин, дни 1—7
Даунорубин	30 мг/м ² в/в короткая инфузия, дни 1—3

Поддерживающее лечение (ротация [5 + 2] / [5 + М] / [5 + Ц])

5 + 2

Цитарабин	100 мг/м ² 2 раза в сутки с интервалом 12 ч (можно использовать подкожные введения в суммарной дозе 100 мг/м ²), дни 1—5
Даунорубин	30 мг/м ² 1 раз в сутки в/в короткая инфузия, дни 1—2

Курс с даунорубицином в программе чередования выполняется до максимально допустимой дозы даунорубина 650 мг/м². При появле-

нии признаков кардиотоксичности на фоне применения даунорубицина (тахикардия, аритмия, снижение сократительной способности миокарда) препарат отменяют до накопления суммарной дозы. Потом чередуются два последующих курса.

5 + Ц

Цитарабин	100 мг/м ² 2 раза в сутки с интервалом 12 ч (можно использовать подкожные введения в суммарной дозе 100 мг/м ²), дни 1—5
Циклофосфамид	600 мг/м ² в/в, день 1

5 + М

Цитарабин	100 мг/м ² 2 раза в сутки с интервалом 12 ч (можно использовать подкожные введения в суммарной дозе 100 мг/м ²), дни 1—5
Меркаптопурин	60 мг/м ² внутрь, дни 1—5

Курсы поддерживающей терапии проводятся 1 раз в месяц (интервал 4—5 недель) до трех лет от момента достижения ремиссии.

II — больные в возрасте старше 70 лет

Малые дозы цитарабина (МДЦ)	10 мг/м ² подкожно 2 раза в сутки в течение 21—28 дней, не менее 20 мг 2 раза в сутки (в течение трех лет от момента достижения ремиссии)

Б. Терапия азацитидином

Азацитидин	75 мг/м ² подкожно, дни 1—7 (8—12 курсов с интервалом 3 недели)

8. Терапевтическая тактика в ходе химиотерапии

Тактика в период индукционного лечения

Больные, включенные в протокол, должны быть хорошо обследованы (необходимы данные цитохимического исследования бластных клеток, по возможности выполнены цитогенетическое исследование, трепанобиопсия).

Больным, принятым на лечение по протоколу, индукционные и консолидирующие курсы проводят строго в соответствии с запланированной программой терапии без снижения доз препаратов и уменьшения продолжительности лечения.

До начала химиотерапии каждому пациенту назначают аллопуринол в дозе 300 мг/м². С первого дня курса увеличивают объем вводимой жидкости до 3 литров в день. При большой опухолевой массе с первого дня курса назначают гидратирующую терапию в объеме 3 л/м². Указанный объем может быть уменьшен до 2 л/м² с учетом пожилого возраста, при

этом всегда требуются жесткий контроль водной нагрузки (опасность развития отека легких), назначение кардиотропных препаратов и диуретиков.

Если у пациента, включенного в программу терапии 7 + 3, при диагностике заболевания в периферической крови определяется лейкоцитоз менее $50 \times 10^9/\text{л}$, то курс химиотерапии можно начинать сразу, без проведения предфазы.

Если у пациента, включенного в программу терапии МДЦ, при диагностике заболевания в периферической крови определяется лейкоцитоз более $20 \times 10^9/\text{л}$, то курс химиотерапии МДЦ начинают одновременно с назначением гидроксимочевины, прием которой может продолжаться до снижения числа лейкоцитов до $5 \times 10^9/\text{л}$.

Если у пациента при диагностике заболевания в периферической крови определяется гиперлейкоцитоз (свыше $50 \times 10^9/\text{л}$), рекомендуется назначение гидроксимочевины в дозе 100 мг/кг в день (при необходимости она может быть увеличена до 150 мг/кг). Курс химиотерапии 7 + 3 можно начинать после снижения числа лейкоцитов до $30 \times 10^9/\text{л}$.

Если у больных, которым запланировано лечение по схеме 7 + 3 (возраст 60—70 лет), число лейкоцитов в крови не уменьшается в течение 2 дней, рекомендуется начинать химиотерапию без дальнейшего приема гидроксимочевины. Максимальный срок приема гидроксимочевины не должен превышать 3 дня.

Если на фоне гиперлейкоцитоза (более $100 \times 10^9/\text{л}$) имеются очевидные признаки «лейкоцитарных стазов» (спутанное сознание, интерстициальное поражение легких за счет сосудистого компонента, одышка), наряду с назначением гидроксимочевины целесообразно проведение лейкофереза с целью снижения числа лейкоцитов до $50—70 \times 10^9/\text{л}$. Если после двух сеансов лейкофереза и терапии гидроксимочевиной не удастся снизить число лейкоцитов до указанных цифр, начинают курс химиотерапии. В данной ситуации в программу лечения следует включить плазмаферезы.

Расчет доз цитостатических препаратов — цитарабина, даунорубицина — проводится в соответствии с площадью поверхности тела больного. Снижение доз препаратов недопустимо ни в одном случае, за исключением оговоренных ситуаций в период поддерживающей терапии. Дозы цитостатических препаратов пересчитываются после каждого курса индукции и консолидации, так как многие больные худеют во время лечения.

Введение цитостатических препаратов у всех больных должно сопровождаться введением противорвотных средств: 1) Димедрол 1%, 1,0 мл (или Супрастин 2%, 1,0 мл) + преднизолон, 30 мг (или дексаметазон, 4 мг) + платифиллин 2,2%, 1,0 мл + Реланиум 0,5%, 2,0 мл (Реланиум вводится в отдельном шприце): данное сочетание препаратов («коктейль») должно назначаться до введения цитостатических препаратов и затем при необходимости; 2) то же, но вместо платифиллина Церукал, 5 мг; 3) дроперидол 0,25%, 2,0 мл; 4) Аминазин 2,5%, 2,0 мл; 5) тиэтилперазин (Торекан), 6,5 мг, или Этаперазин, 0,01 мг, в таблетках, до 10 таблеток в день, препарат дается в течение всего курса химиотерапии, может

использоваться на фоне вышеперечисленных «коктейлей»; 5) дропери-дол, 5 мг в/в 3 раза в день; 6) ондансетрон (Зофран или Латран), 8 мг внутрь или в/в, либо трописетрон (Навобан), 5 мг внутрь или в/в, за 30 мин до введения цитостатических средств, второе введение (максимум 3 раза в день) возможно при появлении диспептических жалоб, в их отсутствие достаточно одного приема в день.

В течение всего периода индукционной терапии у пожилых больных необходимо выполнять ЭКГ, перед курсами с даунорубицином целесообразно проведение ЭхоКГ для определения сократительной способности миокарда; в случае выявления патологии строго обязательно **целенаправленная** антиангинальная (нитраты и др.), антиаритмическая, антигипертензивная терапия.

В начале индукции и в ходе индукционного лечения проводится ежедневный контроль глюкозы крови (латентный сахарный диабет). У больных с нетяжелым сахарным диабетом в период индукции возможен переход на инсулин.

Всем больным, имеющим в анамнезе нефрит, пиелонефрит, применение нефротоксичных антибиотиков, сахарный диабет и т. д., независимо от наличия биохимических признаков изменения функции почек требуется исследование скорости клубочковой фильтрации (!). При ее снижении требуется перерасчет доз многих лекарственных препаратов (особенно антибиотиков).

Курс химиотерапии 7 + 3 проводится в течение 7 дней. Сокращение длительности программы означает исключение пациента из протокола. Основанием к прерыванию курса могут служить лишь угрожающие жизни состояния (кровотечение в головной мозг, септический шок, гепатаргия). Лейкопения, какой бы глубины она ни была, не является основанием для прерывания курса.

Стернальная пункция проводится в среднем на 21-й день после окончания курса или в момент восстановления показателей периферической крови (лейкоцитов более $2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$).

Если в пунктате костного мозга после завершения программы 7 + 3 сохраняется более 5% бластных клеток, проводят второй индукционный курс в прежних дозах в среднем через 4 недели после окончания первого.

Если после проведения второго курса 7 + 3 в полных дозах (доза даунорубицина — $45 \text{ мг}/\text{м}^2$) ремиссия не достигнута, констатируется первичная резистентность, и пациента переводят на программу лечения малыми дозами цитарабина.

Ремиссия констатируется при наличии в пунктате костного мозга менее 5% бластных клеток, при количестве нейтрофилов в периферической крови более $1,5 \times 10^9/\text{л}$ (или количестве лейкоцитов, более или равном $2,5 \times 10^9/\text{л}$), при количестве тромбоцитов, более или равном $100 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии экстрамедуллярных очагов лейкоемического роста.

Если после первого индукционного курса 7 + 3 констатируется полная ремиссия, проводят первый курс консолидации 7 + 3 (даунорубицин, $30 \text{ мг}/\text{м}^2$) в среднем через 28 дней после окончания индукции.

Курс малых доз цитарабина проводится в течение 28 дней (оптимально), минимум — 21 день.

Контрольную стерильную пункцию после малых доз цитарабина проводят в среднем также на 14—21-й день или при восстановлении показателей периферической крови (лейкоцитов более $2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$). Если показатели периферической крови не восстановились к 28-му дню, целесообразно выполнить стерильную пункцию. При проценте бластных клеток менее 5% следует увеличить интервал до следующего курса еще на неделю. При проценте бластных клеток выше 5% целесообразно сразу же начать следующий курс малыми дозами цитарабина.

Если после первого индукционного курса малыми дозами цитарабина ремиссия не достигнута, но процент бластных клеток уменьшился в 2 раза или не превышает 30%, а число лейкоцитов не превышает $10 \times 10^9/\text{л}$, проводят второй индукционный курс малыми дозами цитарабина (4 недели).

Если после второго индукционного курса малыми дозами цитарабина в пунктате костного мозга сохраняется более 5% бластных клеток, констатируется резистентность к проводимой терапии и больных переводят на терапию 7 + 3.

Если после первого индукционного курса малыми дозами цитарабина ремиссия не достигнута и сохраняется высокий процент бластных клеток (более 30%) при числе лейкоцитов более $10 \times 10^9/\text{л}$, сразу констатируется резистентность к малым дозам цитарабина и дальнейшая терапия больным проводится по программе 7 + 3.

Тактика в ходе консолидации

В случае достижения полной ремиссии после первого индукционного курса 7 + 3 проводят два консолидирующих курса по программе 7 + 3 (даунорубицин, $30 \text{ мг}/\text{м}^2$).

Если ремиссия достигнута после второго индукционного курса, проводят один консолидирующий курс по программе 7 + 3 (даунорубицин, $30 \text{ мг}/\text{м}^2$).

При достижении полной ремиссии после первого курса малыми дозами цитарабина проводится курс консолидации, аналогичный индукционному (оптимально — 28 дней, минимум — 21 день).

Курсы консолидации могут быть не выполнены по следующим причинам:

- 1) резистентность к проводимой терапии;
- 2) тяжелые осложнения, возникшие в ходе индукции и не позволяющие в дальнейшем проводить предусмотренную протоколом химиотерапию (см. раздел 8).

Основания для отмены курса и удлинения интервалов между курсами индукционной терапии и курсами консолидации

1. Сердечная недостаточность, нарушения ритма (пароксизмы желудочковой тахикардии, экстрасистолия, пароксизмы мерцания и т. д.), нарушения проводимости (блокада I—III степени), нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда.

2. Почечная недостаточность (уровень сывороточного креатинина более 0,15 ммоль/л) любого генеза.
3. Печеночная недостаточность (уровень сывороточного билирубина более 2 норм, активность АЛТ и АСТ более 4 норм, протромбиновый индекс менее 70%).
4. Тяжелая пневмония (дыхательная недостаточность — одышка более 26—28 в минуту, артериальная гипоксемия — P_aO_2 менее 70 мм рт. ст.).
5. Сепсис (некупируемая антибиотиками лихорадка свыше 38°C, септикопиемические очаги, нестабильная гемодинамика, септический гепатит, нефрит, метаболические нарушения).
6. Острый гепатит (как токсический, так и вирусный).
7. Кишечный синдром (псевдомембранозный колит, стафилококковый колит, тяжелый дисбактериоз, некротическая энтеропатия, острый панкреатит).
8. Декомпенсированный сахарный диабет.
9. Угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечное, маточное кровотечение, кровоизлияние в головной мозг).
10. Психотические расстройства.
11. Кахексия (уровень общего белка ниже 35 г/л), потеря более 20—30% веса.
12. Тяжелая астения вследствие уже купированных инфекционных осложнений.

Тактика при снятии с основного протокола

Больным, исходя из принятого на основной протокол вследствие противопоказаний, индукционная терапия проводится малыми дозами цитарабина. При ее неэффективности и в случае купирования исходных причин невключения в основной протокол терапия проводится по программе 7 + 3 в полных дозах.

Терапия малыми дозами цитарабина используется у больных с резистентными формами ОМЛ, которые определяются по отсутствию полной ремиссии после выполнения двух индукционных курсов 7 + 3.

Больным, снятым с протокола 7 + 3 из-за развития у них в ходе лечения тяжелых осложнений, терапию продолжают также малыми дозами цитарабина.

Больным, которым не представляется возможным проводить дальнейшее лечение даже малыми дозами цитарабина, целесообразно выполнять программу поддержания ремиссии по схеме интерферон α + АТРА (И + А). Курсы И + А длительностью 5 дней проводят с интервалом 4 недели в течение как минимум двух лет. Интерферон α назначают в дозе 3 млн ед п/к в дни 1, 3 и 5, АТРА (Весаноид) — в дозе 45 мг/м² внутрь в дни 1—5.

Тактика в период поддерживающей терапии

Терапия поддержания ремиссии на программе 7 + 3 начинается через 4 недели после завершения последнего консолидирующего курса и со-

стоит из трех чередующихся друг с другом курсов в течение трех лет полной ремиссии.

1.	Цитарабин	100 мг/м ² п/к (дозу разбивают на 2 или 4 инъекции), дни 1—5
	Даунорубицин	30 мг/м ² в/в, дни 1 и 2
2.	Цитарабин	Так же
	Циклофосфамид	600 мг/м ² , день 1
3.	Цитарабин	Так же
	Меркаптопурин	50 мг/м ² внутрь 2 раза в сутки, дни 1—5

При достижении суммарной дозы даунорубицина 650 мг/м² курс 1 отменяется; ротируются только курсы 2 и 3.

В течение первого года лечения каждый последующий курс начинают через 4—5 недель после окончания предыдущего, в течение второго и третьего года терапии — через 6—7 недель.

Каждый последующий курс можно начинать при количестве тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитов — более $2,5 \times 10^9/\text{л}$ на 28-й день от окончания предыдущего курса. Если показатели меньше указанных цифр, начало курса откладывают на неделю. Если и через эту неделю показатели остаются неудовлетворительными, дозы препаратов во всех последующих курсах уменьшают на 1/3.

Если после каждого из первых двух курсов поддержания развивается глубокая цитопения (лейкоциты менее $1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты менее $20 \times 10^9/\text{л}$), дозы препаратов во всех последующих курсах уменьшают на 1/3.

При накоплении суммарной дозы даунорубицина 650 мг/м² курсы поддержания ремиссии проводят только по двум программам (с циклофосфамидом и меркаптопурином).

Терапия поддержания ремиссии малыми дозами цитарабина проводится 4-недельными курсами с интервалом 4—5 недель в течение трех лет.

Продолжительность поддерживающих курсов малыми дозами цитарабина может быть сокращена до трех или даже двух недель, если после двух полноценных курсов поддержания ремиссии у больного отмечается длительный (более 7 дней) период глубокой цитопении (тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$).

Терапия поддержания проводится до трех лет от момента достижения ремиссии.

Контрольные пункции костного мозга проводятся один раз в 3 месяца или при необходимости.

Констатация рецидива

Если в пунктате костного мозга обнаруживается более 5%, но менее 10% бластных клеток в отсутствие изменений в периферической крови,

целесообразно повторить пункцию через неделю. Если процент бластных клеток остается прежним, то констатируется рецидив и терапия осуществляется по новым программам терапии.

Если при повторной пункции процент бластных клеток менее 5% и отсутствуют изменения в периферической крови, то рецидив не констатируется и терапия осуществляется по прежним программам.

При обнаружении в пунктате костного мозга более 10% бластных клеток, даже в отсутствие изменений в периферической крови, рецидив констатируется сразу, и терапия проводится по противорецидивным программам.

Завершение протокола химиотерапии

При завершении протокола выполняют полное контрольное обследование больного (анализ периферической крови, пункция костного мозга, трепанобиопсия, цитогенетический анализ, УЗИ, рентгенография и т. д.).

Наблюдение осуществляют в течение 5 лет от момента достижения ремиссии. Контрольные исследования костного мозга выполняют три раза в год в течение двух лет после снятия с терапии, затем — один раз в полгода в течение еще двух лет (до 5 лет от момента достижения полной ремиссии). В дальнейшем график наблюдения может быть произвольным.

Информация о жизненном статусе больного должна предоставляться в координационный центр исследования как минимум один раз в год.

7. Терапевтическая тактика в ходе гипометилирующей терапии

Индукция/консолидация при лечении азациитидином

Терапия азациитидином является терапией выбора для больных ОМЛ с количеством бластных клеток в костном мозге $\leq 40\%$.

Рекомендуемая начальная доза препарата для первого курса терапии у всех пациентов, независимо от исходных гематологических показателей, составляет 75 мг/м² подкожно 1 раз в сутки в течение 7 дней, с последующим 21-дневным перерывом (курс лечения — 28 дней).

Приготовление азациитидина

Азациитидин (Вайдаза, производство компании «Селджен») в виде стерильного лиофилизированного порошка во флаконах, содержащих 100 мг азациитидина и 100 мг маннитола. Азациитидин следует разводить в асептических условиях с добавлением 4 мл стерильной воды для инъекций. Растворитель медленно вводят непосредственно во флакон. Далее флакон осторожно переворачивают 2—3 раза до образования однородной суспензии. Суспензия имеет мутный вид. Концентрация азациитидина в приготовленной для применения суспензии составляет 25 мг/мл.

Введение азацитидина

Приготовление для введения в ближайшее время

В течение одного часа препарат можно хранить при комнатной температуре; его необходимо ввести не позже чем через час с момента разведения.

Приготовление для отсроченного введения

После разведения препарат можно хранить во флаконе или шприце в холодильнике, где при температуре 2—8°C продолжительность его хранения составляет 8 часов. Чтобы температура суспензии перед введением достигла комнатной, после извлечения из холодильника можно подождать не более 30 минут.

Чтобы суспензия была более гомогенной, содержимое шприца следует повторно перемешать, перевернув его 2—3 раза и осторожно покатав в ладонях в течение 30 секунд непосредственно перед введением.

Если объем суспензии, соответствующий вводимой дозе, превышает 4 мл, следует разделить суспензию на две равные части в два шприца и ввести в две различные анатомические области. Необходимо чередовать используемые для введений области (бедро, передняя брюшная стенка или плечо). Новые инъекции надо проводить с отступом по крайней мере на 2,5 см от ранее использовавшейся точки, никогда не делая инъекции в области, где имеются болезненность, гематома, покраснение или уплотнение.

Доза азацитидина

Расчет дозы для конкретного пациента следует проводить на первый день каждого курса. Непосредственно в ходе курса коррекцию дозы проводить не следует.

Начальная доза азацитидина

В дни введения азацитидина следует проводить премедикацию противорвотными средствами для предотвращения тошноты и рвоты. Первые 2—3 курса терапии желательно проводить в условиях стационара.

Рекомендуемая начальная доза для первого курса терапии у всех пациентов, независимо от исходных показателей периферической крови, составляет 75 мг/м² подкожно 1 раз в сутки в течение 7 дней, с последующим 21-дневным перерывом (курс лечения — 28 дней).

Пункции костного мозга можно выполнять перед каждым курсом терапии азацитидином, но ключевой для принятия решения о самом раннем снятии с протокола (прогрессирование) является пункция после второго курса.

В дальнейшем, после получения ответа на терапию азацитидином, частоту пункций костного мозга можно снизить.

Рекомендуемая продолжительность лечения составляет не менее 6—8 курсов. Первичная оценка эффективности проводится после 2 курсов терапии.

При хорошей эффективности и переносимости терапию можно продолжить — максимум до 12 курсов или до прогрессирования заболевания.

В ходе терапии необходимо наблюдать за гематологическими показателями с целью оценки эффективности и токсичности препарата, а также за проявлениями токсичности со стороны почек.

При необходимости следует выполнять коррекцию дозы препарата, увеличивать длительность интервалов между курсами (в соответствии с «Планом коррекции доз и удлинения интервалов»).

Если в ходе лечения отмечается нарастание цитопенического синдрома и длительность интервалов между курсами приходится увеличивать, следует выполнить гистологическое исследование костного мозга для оценки плацдарма кроветворной ткани.

Максимальная длительность интервала между курсами без согласования с координационным центром составляет 2 недели.

При развитии аплазии кроветворения, персистировании цитопенического синдрома через 5 недель после окончания курса необходимо связаться с координационным центром для принятия решения о дальнейшей тактике лечения.

План коррекции доз и удлинения интервалов

Гематологическая токсичность 3—4-й степени констатируется, если число тромбоцитов составляет менее $25\text{—}50 \times 10^9/\text{л}$ и/или абсолютное количество нейтрофилов ниже $0,5\text{—}1,0 \times 10^9/\text{л}$.

Разрешение токсичности определяется как увеличение (сверх минимального) количества клеток со стороны тех ростков, по которым отмечалась гематологическая токсичность, по крайней мере на половину разницы между исходным и минимальным значениями, то есть уровень форменных элементов крови при разрешении токсичности должен быть:

$$\geq \text{Минимальный} + (0,5 \times [\text{Исходный} - \text{Минимальный}]).$$

Алгоритм коррекции дозы, если исходно (до начала первого курса) не отмечалось снижения уровня форменных элементов крови (то есть лейкоциты $> 3,0 \times 10^9/\text{л}$, или абсолютное количество нейтрофилов $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$, или тромбоциты $> 75,0 \times 10^9/\text{л}$)

При развитии гематологической токсичности на фоне терапии азатиоидом следующий курс следует отложить до восстановления уровня тромбоцитов и абсолютного количества нейтрофилов. Коррекция дозы не потребуется, если восстановление произойдет в течение 14 дней. Если же восстановления в течение 14 дней не произойдет, дозу следует снизить в соответствии с табл. 8. После коррекции дозы продолжительность курса должна по-прежнему составлять 28 дней.

Таблица 8. План коррекции дозы азацитидина в ходе лечения

Уровни форменных элементов крови перед началом очередного курса терапии		Процент дозы на следующем курсе в отсутствие разрешения токсичности ¹ через 14 дней
Абсолютное количество нейтрофилов ($\times 10^9/\text{л}$)	Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	
$< 1,0$	$< 50,0$	50%
$> 1,0$	$> 50,0$	100%

¹ Уровень форменных элементов крови при разрешении токсичности должен быть:
 $\geq$ Минимальный + $(0,5 \times [\text{Исходный} - \text{Минимальный}])$.

Алгоритм коррекции дозы, если исходно (до начала первого курса) отмечалось снижение уровня форменных элементов крови (то есть лейкоциты $< 3,0 \times 10^9/\text{л}$, или абсолютное количество нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$, или тромбоциты $< 75,0 \times 10^9/\text{л}$)

Если после применения азацитидина снижение числа лейкоцитов, абсолютного количества нейтрофилов или числа тромбоцитов составляет менее 50% от предшествующих лечению значений либо превышает 50%, но сопровождается положительной динамикой со стороны какого-либо из ростков, задерживать следующий курс и как-либо корректировать дозу не следует.

Если же степень снижения числа лейкоцитов, абсолютного количества нейтрофилов или числа тромбоцитов составляет более 50% от предшествующих лечению значений, следующий курс лечения азацитидином следует отложить до восстановления показателей гемограммы. Коррекция дозы не потребуется, если восстановление показателей произойдет в течение 14 дней. Если же восстановления в течение 14 дней не произойдет, необходимо определить клеточность костного мозга (трепанобиопсия). При значении этого показателя $> 50\%$ коррекция дозы не требуется. Если же клеточность костного мозга составляет $\leq 50\%$, необходимо отложить терапию и снизить дозу согласно табл. 9.

Таблица 9. План коррекции дозы азацитидина и сроков начала очередного курса в ходе лечения

Клеточность костного мозга	Процент дозы на следующем курсе в отсутствие разрешения токсичности ¹ через 14 дней	
	Разрешение ¹ в течение < 21 дня	Разрешение ¹ в течение > 21 дня
15—50%	100%	50%
$< 15\%$	100%	33%

¹ Уровень форменных элементов крови при разрешении токсичности должен быть:
 $\geq$ Минимальный + $(0,5 \times [\text{Исходный} - \text{Минимальный}])$.

После коррекции дозы продолжительность курса должна по-прежнему составлять 28 дней.

У некоторых больных помимо уменьшения дозы азациитидина может потребоваться удлинение интервалов между курсами. Причинами этого могут быть тяжелые инфекционные осложнения, не купирующиеся на фоне адекватной терапии:

- 1) инвазивный аспергиллез;
- 2) гепатолиенальный кандидоз;
- 3) кандидемия;
- 4) сепсис;
- 5) менингоэнцефалит (криптококковый, вирусный, бактериальный);
- 6) бактериальный эндокардит.

Адекватное эффективное лечение инфекционных осложнений может позволить продолжить терапию по протоколу, несмотря на то что длительность интервала между курсами будет велика (более 5 недель).

При отсутствии эффекта от терапии азациитидином и отсутствии прогрессии (согласно установленным диагностическим критериям) следует по возможности продолжать терапию — как минимум 6—8 курсов.

Критерии снятия с протокола

Терапию следует окончательно прекратить при развитии любого из следующих осложнений:

1. Некупирующиеся в течение 2—3 недель на фоне адекватного лечения (с тенденцией к прогрессированию) инфекционные осложнения, перечисленные выше.
2. Некупирующиеся в течение 2—3 недель на фоне адекватного лечения (с тенденцией к прогрессированию) проявления негематологической токсичности несмотря на предшествующее снижение дозы.
3. Гематологическая токсичность 4-й степени (гранулоциты менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты менее $25 \times 10^9/\text{л}$) продолжительностью свыше 2—3 недель несмотря на два предшествующих снижения дозы.

Оценка эффективности лечения

При терапии гипометилирующими препаратами целью является не столько достижение полной ремиссии ОМЛ, сколько получение общего ответа (стабилизация, улучшение, частичная ремиссия).

Минимальное число курсов терапии азациитидином в отсутствие прогрессии ОМЛ — 4. Оптимальное число курсов до получения ответа — 6—8. Максимальное число курсов при получении эффекта — 12.

Прогрессией ОМЛ на фоне терапии азациитидином следует считать значительное (на 50%) увеличение процента бластных клеток в пунктате костного мозга после 2 (!) курсов в сравнении с показателями до начала терапии.

Появление и нарастание бластемии на фоне лечения (особенно при выполнении первых двух курсов) не является прогрессией, а может быть временным феноменом при использовании гипометилирующих препаратов.

Завершение лечения азацитидином

При завершении протокола (после проведения 8—12 курсов) выполняют полное контрольное обследование больного (анализ периферической крови, пункция костного мозга, трепанобиопсия, цитогенетический анализ, УЗИ, рентгенография и т. д.).

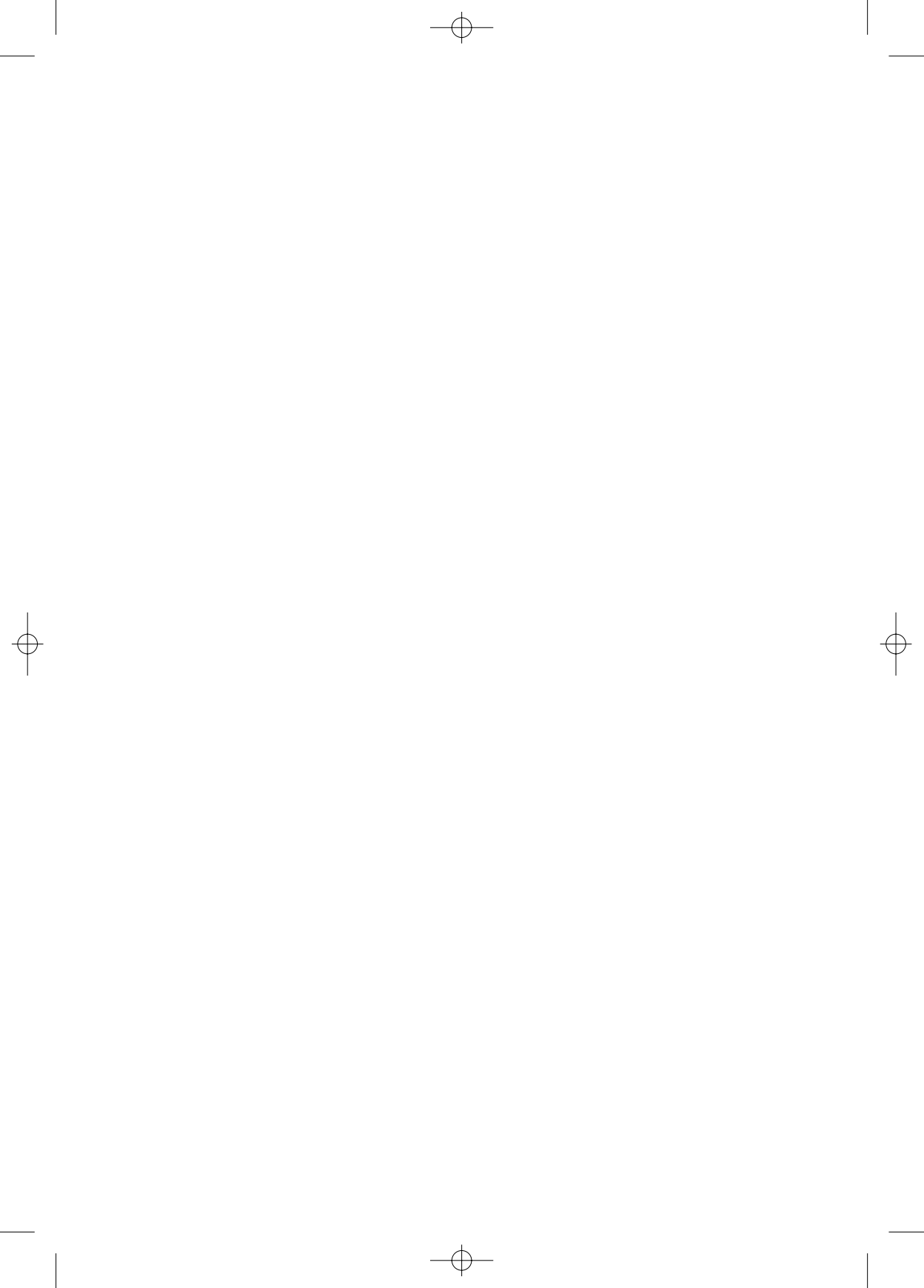
Наблюдение осуществляют в течение 5 лет от момента достижения ремиссии (улучшения). Контрольные исследования костного мозга выполняют три раза в год в течение двух лет после снятия с терапии, затем один раз в полгода в течение еще двух лет (до 5 лет от момента достижения полной ремиссии). В дальнейшем график наблюдения может быть произвольным.

Информация о жизненном статусе больного должна предоставляться в координационный центр исследования как минимум один раз в год.

Литература

1. Burnett AK. Induction and post induction therapy in distinct patient categories // Educational book of the 5th Congress of the European Haematology Association. — Birmingham, UK, 2000; p. 51—58.
2. Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K et al. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* 2001; 98:1302—1311.
3. Büchner T, Hiddemann W, Wormann B et al. Daunorubicin 60 instead of 30 mg/sqm improves response and survival in elderly patients with AML. *Blood* 1997; 90(Suppl 1): abstract 2596.
4. Hiddemann W, Büchner T. The impact of treatment on outcome of cytogenetic subgroups in acute myeloid leukemia — results of the German AML cooperative group // *Acute Leukemias VIII*. — Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2001; pp. 457—460.
5. Tilly H, Castaigne S, Bordessoule D et al. Low-dose cytarabine versus intensive chemotherapy in the treatment of acute nonlymphocytic leukemia in the elderly. *J Clin Oncol* 1990; 8:272—279.
6. Reiffers J, Huguet F, Stoppa AM et al. A prospective randomized trial of idarubicin vs daunorubicin in combination chemotherapy for acute myelogenous leukemia of the age group 55 to 75. *Leukemia* 1996; 10:389—395.
7. Löwenberg B, Suci S, Archimbaud E et al. Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy — the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final report. European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Hovon Group. *J Clin Oncol* 1998; 16:872—881.
8. Büchner T, Hiddemann W, Schoch C et al. Acute myeloid leukaemia (AML): treatment of the older patient. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001; 14:139—151.
9. Deschler B, de Witte T, Mertelsmann R, Lubbert M. Treatment decision-making for older patients with high-risk myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia: problems and approaches. *Haematologica* 2006; 91:1513—1522.
10. Erba HP. Prognostic factors in elderly patients with AML and the implications for treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007; p. 420—428.

11. Паровичникова ЕН. Лечение ОМЛ у больных старше 60 лет. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1992.
12. Савченко ВГ, Паровичникова ЕН, Виноградова МА, Исаев ВГ. Лечение острых лейкозов у больных старше 60 лет — нерешенная проблема // Материалы Научно-практической конференции «Заболевания крови у пожилых больных: диагностика, лечение, особенности иммуносупрессии». — М., 2004; стр. 58—59.
13. Troitskaya V, Parovichnikova E, Isaev V et al. Age may be a treatment stratification criteria in the elderly acute myeloid leukemia patients // Acute Leukemias XIII: Biology and Treatment Strategies. Munich, Germany, 2011. Ann Hematol 2011; 90(Suppl 1):18.
14. Rollison DE, Howlader N, Smith MT et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001–2004, using data from the NAACCR and SEER programs. Blood 2008; 112:45–52.
15. Sekeres MA. The epidemiology of myelodysplastic syndromes. Hematol Oncol Clin N Am 2010; 24:287–294.
16. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf.
17. Vogler W, Miller D, Keller J. 5-Azacytidine (NSC 102816): a new drug for the treatment of myeloblastic leukemia. Blood 1976; 48:331–337.
18. Christman J. 5-Azacytidine and 5-aza-2'-deoxycytidine as inhibitors of DNA methylation: mechanistic studies and their implications for cancer therapy. Oncogene 2002; 21:5483–5495.
19. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. J Clin Oncol 2002; 20:2429–2440.
20. Fenaux P, Mufti G, Hellstrom-Lindberg E et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomized, open-label, phase III study. Lancet Oncol 2009; 10:223–232.
21. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2010; 28:562–569.
22. Thepot S, Itzykson R, Seegers V et al. Azacytidine as first therapy in AML: results of the French ATU program. Blood 2009; 114(22):347, abstract 843.
23. Passweg J, Pabst T, Blum S et al. Azacytidine for acute myeloid leukemia in elderly or frail patients: a phase II study (SAKK 30/07). Haematologica 2011; Suppl 2:256, abstract 0601.
24. Fenaux P, Bowen D, Gattermann N et al. Practical use of azacitidine in higher-risk myelodysplastic syndromes: an expert panel opinion. Leuk Res 2010; 34:1410–1416.
25. Silverman LR, Fenaux P, Mufti GJ et al. Continued azacitidine therapy beyond time of first response improves quality of response in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. Cancer 2011; 117:2697–2702.



**Е. Н. Паровичникова, А. Н. Соколов,
В. Г. Савченко**

**Протокол лечения
острого промиелоцитарного
лейкоза AIDA**

Руководитель протокола

Е. Н. Паровичникова
тел. +7 (495) 612-4313
elenap@blood.ru

Координатор

А. Н. Соколов
тел. +7 (495) 612-4592
cat@blood.ru

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Введение

Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) встречается в 5—15% всех случаев острых миелоидных лейкозов. Заболевание диагностируется во всех возрастных группах, но в возрасте до 10 лет — реже. В возрастной группе от 0 до 17 лет частота ОПЛ составляет 3—4% [1]. Медиана возраста при диагностике ОПЛ составляет 38 лет, соотношение мужчин и женщин — 2 к 1 [2]. Частота встречаемости ОПЛ среди пациентов из Латинской Америки выше, чем среди других этнических групп — 24,3%, однако особенностей клинического течения заболевания или каких-либо принципиальных биологических отличий у них не обнаруживается [3]. По данным Российского регистрационного исследования, проводимого с 2006 г. и включившего 814 больных из 19 центров, ОПЛ диагностируют в 7,25% случаев всех острых лейкозов, а медиана возраста составляет 47 лет.

ОПЛ представляет собой четко очерченную нозологическую форму с настолько характерными клинико-лабораторными признаками (типичная морфология опухолевых клеток, тяжелый геморрагический синдром, гематомный тип кровоточивости, избыточно активированный фибринолиз, ДВС-синдром, обычно лейкопения), что диагноз порой можно установить, основываясь лишь на клинических проявлениях. При этом существуют ОПЛ, которые протекают не столь драматично: отсутствуют проявления геморрагического синдрома, больные в течение нескольких месяцев наблюдаются по поводу лейкопении, умеренной тромбоцитопении. Проявления геморрагического синдрома (кровоточивость десен, повышенная травмируемость кожных покровов, синяки, петехии, нередко кровотечения из носа, желудочно-кишечного тракта) на момент диагностики имеются у 90% пациентов. Гепатоспленомегалия или лимфаденопатия определяются менее чем у 20% пациентов.

У 80% больных на момент диагностики определяется глубокая лейкопения с медианой количества лейкоцитов $1,8 \times 10^9/\text{л}$, причем чаще всего лейкопения обнаруживается у больных с гипергранулярным вариантом ОПЛ. Хотелось бы отметить, что если у больного в момент диагностики острого лейкоза определяется лейкопения менее $1 \times 10^9/\text{л}$, особенно в сочетании с гипоприфибриногенемией, то с большой долей вероятности можно предполагать промиелоцитарный вариант ОМЛ. У 15—20% пациентов, преимущественно с гипогранулярным вариантом заболевания, в дебюте болезни определяется гиперлейкоцитоз (медиана $83 \times 10^9/\text{л}$) с такими высокими цифрами лейкоцитов, как $150—250 \times 10^9/\text{л}$. У 80—90% больных определяется анемия, причем у половины уровень гемоглобина составляет менее 100 г/л. У 75% больных уровень тромбоцитов составляет менее $50 \times 10^9/\text{л}$. Лабораторные признаки ДВС и истощенного фибринолиза определяются у 80—90% пациентов [2].

Морфологические особенности опухолевых клеток при ОПЛ настолько характерны, что в большинстве случаев не требуется никаких дополнительных методов исследования для того, чтобы установить правильный диагноз. С момента выделения ОПЛ в отдельную форму острого миелоидного лейкоза все исследователи отмечали, что бластные клетки при ОПЛ прежде всего характеризуются значительным ядерным полиморфизмом и наличием крупной фиолетово-бурой зернистости, густо заполняющей цитоплазму [4]. Эти морфологические признаки свойственны классическому — гипергранулярному — варианту ОПЛ. Со временем ученые стали обращать внимание на то, что в ряде случаев при имеющейся характерной клинике ОПЛ, а с начала 1970-х гг. — при доказанной транслокации $t(15;17)$ бластные клетки морфологически не похожи на классический ОПЛ, то есть имеют малую зернистость. Лишь в 1980 г. Н. М. Golomb и J. Rowley с соавт. было четко доказано существование гипогранулярного варианта [5]. Он определяется в 15—20% всех случаев ОПЛ. При обычной окраске в цитоплазме опухолевых клеток обнаруживается лишь несколько мелких гранул или они не выявляются вообще, при этом все остальные признаки (клинические, цитогенетические) ОПЛ присутствуют. Классическим цитохимическим признаком опухолевых клеток ОПЛ является очень выраженная реакция на миелопероксидазу, судановый черный, хлорацетатэстеразу.

Опухолевые клетки ОПЛ имеют довольно характерный иммунофенотип. Определяется выраженная экспрессия CD33, экспрессируются антигены CD13 (ярко) и CD117 (слабо), выявляется позитивная реакция с антителами к миелопероксидазе. Маркеры ранних стадий дифференцировки клеток гранулоцитарного роста — CD34, HLA-DR, — которые часто экспрессируются на бластных клетках при других вариантах ОМЛ, при ОПЛ выявляются намного реже — до 25% случаев [4, 6, 7]. Экспрессия CD34 ассоциируется с вариантной формой ОПЛ, с гиперлейкоцитозом и вариантом *bcr3* транскрипта *PML-RARa*.

Интересно, что бластные клетки ОПЛ, считающегося самым дифференцированным из острых миелоидных лейкозов, экспрессируют и Т- и В-лимфоидные маркеры и маркеры естественных киллеров. Например, экспрессия антигена CD19, свойственного В-клеткам, определяется в 15% случаев, антигена CD2, характеризующего Т-клеточную линию, — в 25%. Экспрессию CD2 ассоциируют с вариантной формой ОПЛ и гиперлейкоцитозом. Антиген CD7 никогда не экспрессируется [4, 6, 7].

В 1977 г. J. D. Rowley и соавт. было доказано, что практически во всех случаях промиелоцитарного лейкоза обнаруживается транслокация $t(15;17)(q22;q12-21)$. В результате этой транслокации ген *PML* (ген промиелоцитарного лейкоза), расположенный на 15-й хромосоме, переносится на длинное плечо 17-й хромосомы в область, где находится ген α -рецептора ретиноевой кислоты (*RARa*) [8]. Стандартное цитогенетическое исследование является ключевым для подтверждения диагноза ОПЛ и может выявить транслокацию $t(15;17)$ приблизительно у 90% больных. В оставшихся 10% случаев установить диагноз позволяют или

флюоресцентная гибридизация in situ (FISH), или молекулярно-биологическое исследование.

Научно-исследовательской группой гематологических центров с 1997 г. проводятся клинические исследования по лечению острых промиелоцитарных лейкозов с применением третиноина (полностью транс-ретиноевая кислота, ATRA). Эти исследования (ОПЛ-97 и ОПЛ-98) по применению ATRA совместно с программой 7 + 3, включившие 61 больного ОПЛ, радикально изменили результаты лечения ОПЛ. В них было показано, что ATRA увеличила частоту полных ремиссий до 90%, пятилетняя безрецидивная выживаемость больных составила 65%. Было также доказано, что при ОПЛ требуется длительная — в течение двух лет — поддерживающая терапия, поскольку при проведении поддерживающей терапии в течение одного года высока частота поздних рецидивов (77% всех рецидивов — поздние, возникающие через год и более от момента достижения полной ремиссии) [9].

В июне 2001 г. было начато второе рандомизированное исследование по лечению больных ОПЛ. Его итоги опубликованы в журнале «Гематология и трансфузиология» в 2007 г. [10].

При подведении итогов этого исследования были сделаны следующие выводы.

1. Пятилетняя общая выживаемость 102 больных ОПЛ при использовании программы 7 + 3 (доза даунорубицина 60 мг/м²) в сочетании с ATRA, двух аналогичных курсов консолидации и двух лет поддерживающей терапии составляет 68,3%, безрецидивная выживаемость — 77,4%, вероятность сохранения полной ремиссии — 89,5%.
2. Ранняя летальность (15%) и летальность в период полной ремиссии (10%) высоки и существенно снижают общую эффективность лечения больных ОПЛ.
3. Опыт проведения сопроводительного лечения у больных ОПЛ в значительной степени определяет долгосрочные результаты терапии. Так, общая и безрецидивная выживаемость больных ОПЛ в центрах, включивших в исследование более 10 больных, составила 89 и 95% соответственно по сравнению с 58 и 69% в центрах, включивших от одного до 10 больных.
4. Безрецидивная выживаемость и вероятность сохранения полной ремиссии при разных вариантах поддерживающего лечения — только цитостатическое воздействие или чередование курсов ATRA с курсами химиотерапии — значительно не различаются. Однако частота возникновения рецидивов при снижении цитостатической нагрузки несколько выше ($P = 0,16$).
5. Ранняя летальность у больных с числом лейкоцитов более 10×10^9 /л значительно выше, чем у больных с меньшим числом лейкоцитов (30 и 9,4% соответственно).
6. Необходимо совершенствовать программы сопроводительной терапии, особенно на этапах индукционного лечения и у больных с исходным числом лейкоцитов более 10×10^9 /л, за счет адекватной трансфузионной терапии тромбоцитами, прецизионного лечения антибакте-

риальными препаратами и симптоматической терапии неотложных состояний.

Самым важным правилом в лечении острых промиелоцитарных лейкозов является сочетанное применение препаратов полностью транс-ретиноевой кислоты и антрациклиновых антибиотиков с цитарабином или без него. Опыт Европейских исследовательских групп отражен в публикации международного экспертного совета [11]. Некоторые положения из этой публикации (с дополнениями из нашего опыта) изложены ниже и являются обязательным условием успешного лечения ОПЛ.

АТРА назначается всегда и сразу же при малейшем клиническом подозрении на ОПЛ (морфологическая характеристика бластных клеток, геморрагический синдром, низкое содержание протромбина и фибриногена).

Диагноз ОПЛ должен быть подтвержден цитогенетическими и/или молекулярно-биологическими методами, поскольку только для этой формы острого лейкоза доказана высокая эффективность применения препаратов ретиноевой кислоты.

При цитогенетическом и молекулярном подтверждении диагноза ОПЛ химерный транскрипт становится маркером для регулярного мониторинга минимальной остаточной болезни.

Индукционное лечение ОПЛ требует массивной трансфузионной терапии тромбоконцентратами (необходимо поддерживать тромбоциты на уровне минимум $30 \times 10^9/\text{л}$, оптимально — $50 \times 10^9/\text{л}$ и выше) и свежезамороженной плазмой (уровень фибриногена более 2 г/л, протромбиновый индекс более 80%). Применение АТРА не отменило интенсивной заместительной терапии компонентами крови, а лишь несколько уменьшило объемы используемых трансфузионных средств.

Всем больным ОПЛ может быть рекомендована программа AIDA. Включение цитарабина в схему лечения ОПЛ может быть показано для больных с исходным лейкоцитозом более $10 \times 10^9/\text{л}$.

Всем больным, независимо от исходного лейкоцитоза, курс химиотерапии должен быть начат не позднее третьего дня от начала лечения АТРА. Больным с числом лейкоцитов более $10 \times 10^9/\text{л}$ курс химиотерапии с цитостатическими препаратами начинают одномоментно с назначением АТРА. Оптимальным днем начала курса химиотерапии для больных с числом лейкоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$ может считаться второй день от начала приема АТРА, поскольку к этому времени уже должен быть подтвержден диагноз ОПЛ и вероятность развития раннего ретиноидного синдрома крайне мала.

Назначение гидроксимочевины при ОПЛ не показано (она увеличивает риск тяжелых геморрагических осложнений).

При гиперлейкоцитозе (особенно более $50 \times 10^9/\text{л}$) на фоне проведения программы химиотерапии целесообразно выполнение плазмаферезов (плазмообменов до 2 л). Выполнение плазмаферезов показано в качестве процедуры, направленной не только на профилактику и лечение синдрома распада опухоли, но и на коррекцию коагуляционных осложнений (ДВС-синдром).

Лейкаферезы противопоказаны.

На фоне приема ATRA, даже если вводятся цитостатические препараты, всегда есть вероятность развития ретиноидного синдрома (синонимы: ATRA-синдром, синдром дифференцировки опухолевых клеток, дифференцировочный синдром): фебрильная лихорадка, одышка, признаки острой почечной и/или печеночной недостаточности, задержка жидкости.

При малейших признаках, даже при малейшем подозрении на развитие ретиноидного синдрома больному назначают дексаметазон, 10 мг/м² в/в 2 раза в сутки. Обычно признаки ретиноидного синдрома очень быстро купируются, поэтому длительная терапия дексаметазоном не показана. Отмена ATRA обычно не требуется, однако в тяжелых случаях препарат может быть отменен до купирования ретиноидного синдрома. Прием ATRA может быть возобновлен в половинных дозах.

При ОПЛ необходимо выполнять постоянный мониторинг минимальной остаточной болезни с целью своевременного изменения терапевтического воздействия в случае развития молекулярного рецидива.

Необходимо не только интенсивно лечить ОПЛ в период индукции/консолидации, но и продолжать терапию в постремиссионном периоде в течение как минимум двух лет.

Российская научно-исследовательская группа гематологических центров продолжает свою работу по изучению эффективности лечения острых промиелоцитарных лейкозов, основываясь на программе терапии AIDA. Именно этот протокол итальянских исследователей в модификации испанских авторов является базисной терапией ОПЛ практически во всех странах Европы.

Протокол лечения острого промиелоцитарного лейкоза

Критерии включения больных в протокол

Лечение по протоколу начинается у всех первичных больных с доказанным морфологически, цитохимически и цитогенетически диагнозом острого промиелоцитарного лейкоза.

Терапию ATRA начинают у всех больных с подозрением на ОПЛ (характерный геморрагический синдром, опухолевые промиелоциты в костном мозге). При отсутствии цитогенетических доказательств ОПЛ, но наличии яркой клинической и морфологической картины ОПЛ терапию по указанной программе продолжают.

Предлагаемый протокол может использоваться и у беременных женщин с ОПЛ в тех случаях, когда острый лейкоз диагностирован во втором-третьем триместре.

Исключаются пациенты с кровоизлиянием в головной мозг.

Регистрация в протокол осуществляется по телефону 8 (495) 612-43-13 или по электронной почте elenap@blood.ru (в момент диагностики и не позднее 8-го дня от начала терапии ATRA).

Центры, постоянно принимающие участие в проводимых протоколах, должны сообщать информацию об умерших пациентах, включенных в протокол, по поводу которых им не удалось связаться с координационным центром в течение 8 дней до момента их гибели.

Описание протокола

Терапия ATRA начинается с момента установления диагноза острого промиелоцитарного лейкоза. Препарат принимается в дозе 45 мг/м^2 в сутки. На второй, четвертый, шестой и восьмой день от начала курса вводится идарубицин в дозе 12 мг/м^2 , затем продолжается терапия ATRA до достижения полной ремиссии (минимум 30 дней). После завершения индукции проводят три курса консолидации (два — с идарубицином и один — с митоксантроном), каждый из них — с ATRA в течение 15 дней. Молекулярный мониторинг является обязательным условием протокола и обеспечивает 80% эффективность лечения.

Программы лечения

Индукция

ATRA	45 мг/м^2 внутрь ежедневно после еды (можно в 2 приема), в течение минимум 30 дней
Идарубицин	12 мг/м^2 в/в 1 раз в сутки, короткая инфузия, во 2, 4, 6, 8-й дни от начала приема ATRA

Консолидация (1-й курс)

Идарубицин	5 мг/м^2 в/в 1 раз в сутки, короткая инфузия, дни 1—4
ATRA	45 мг/м^2 внутрь ежедневно после еды (можно в 2 приема), дни 1—15

Консолидация (2-й курс)

Митоксантрон	10 мг/м^2 в/в 1 раз в сутки, короткая инфузия, дни 1—5 (дни 1—3 у пациентов старше 55 лет)
ATRA	45 мг/м^2 внутрь ежедневно после еды (можно в 2 приема), дни 1—15

Консолидация (3-й курс)

Идарубицин	12 мг/м^2 в/в 1 раз в сутки, короткая инфузия, день 1
ATRA	45 мг/м^2 внутрь ежедневно после еды (можно в 2 приема), дни 1—15

Поддерживающая терапия

Меркаптопурин	50 мг/м ² внутрь 1 раз в сутки, постоянно в течение 2 лет от момента завершения консолидации
Метотрексат	15 мг/м ² в/в 1 раз в неделю, в течение 2 лет от момента завершения консолидации
АТРА	45 мг/м ² внутрь ежедневно после еды (можно в 2 приема), 1—15-й дни каждого третьего месяца в течение 2 лет от момента завершения консолидации

Препараты, используемые в протоколе

- **Полностью транс-ретиноевая кислота** или **АТРА** (третиноин) выпускается компанией «Хоффманн-Ля Рош» (коммерческое название — Весаноид).

Ретиноиды (синтетические и естественные) являются производными витамина А (ретинола), который принимает участие во многих физиологических процессах — рост, зрение, репродуктивная функция, дифференцировка эпителиальных клеток, иммунологические реакции. Пищевым источником ретинола служат каротины овощей и ретиноловые эфиры животных тканей, каждый из которых затем в эпителии кишечника превращается в ретинол. Путем внутриклеточного окисления ретинол преобразуется в полностью транс-ретиноевую кислоту.

После приема внутрь разовой дозы 45 мг/м² АТРА в плазме регистрируется пиковая концентрация 1 мкг/мл. АТРА быстро выводится из плазмы с периодом полураспада меньше одного часа. Метаболизируется АТРА путем окисления и затем глюкуронизации в печени. В метаболизме препарата принимает участие цитохром Р450, что доказывается повышением плазменной концентрации АТРА после использования ингибиторов цитохрома Р450 (например, кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол). Всасывание ретиноидов зависит от приема пищи: лучшее всасывание и более высокая концентрации в плазме определяются, если препарат принимают одновременно с пищей, содержащей большое количество жиров.

- **Идарубицин** — антрациклиновый антибиотик (производное). Цитотоксичны и сам препарат, и его активный метаболит — идарубицинол. Метаболизм в основном осуществляется в печени. Максимальная концентрация идарубицина достигается через несколько минут после внутривенного введения, затем в течение получаса снижается в два раза, после чего наступает вторая медленная фаза выведения и концентрация повторно снижается в два раза через 2—27 часов. Период полувыведения идарубицина в целом занимает от 10 до 30 часов. Максимальная концентрация активного метаболита (идарубицинола) в плазме, составляющая 7—10 нг/мл, достигается через 3—8 часов после вве-

дения идарубицина; период полувыведения идарубицинола составляет 36—73 часа. Механизм действия связан с непосредственным включением в молекулу ДНК, ингибированием топоизомеразы II и образованием свободных радикалов, что ведет к разрывам нитей ДНК. Липофильный препарат, проникает через гематоэнцефалический барьер. Официальные препараты — см. Государственный реестр лекарственных средств (<http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>).

Обязательные исследования при проведении протокола

До начала лечения

- Гемограмма.
- Миелограмма.
- Цитохимическое исследование.
- Цитогенетическое исследование¹.
- FISH¹.
- Молекулярно-биологическое².
- Биохимический анализ крови.
- Коагулограмма, тромбоэластограмма.
- Рентгенография грудной клетки.
- ЭКГ, ЭхоКГ (обязательно!).
- УЗИ органов брюшной полости.
- КТ головы (особенно у больных с кровоизлияниями в склеры, глазное дно).
- Осмотр глазного дна.

Во время лечения

- Гемограмма (особенно число лейкоцитов!) — ежедневно до констатации ремиссии. Развернутая лейкоцитарная формула — через день-два.
- Коагулограмма — ежедневно, при необходимости — 2 раза в день, от первого дня терапии до купирования геморрагического синдрома, затем — 2—3 раза в неделю до достижения ремиссии.
- Биохимический анализ крови — минимум 2 раза в неделю.
- Пункция костного мозга — на 28—30-й день терапии (45, 60, 90-й день, если ремиссия не достигнута раньше). Следует помнить, что раннее выполнение костномозговой пункции может дать ошибочные результаты — процент бластных клеток может быть увеличен. Оптимальное время пункции — при полном восстановлении показателей периферической крови (на 35—40-й день от начала терапии). Если достигнута ремиссия, пункция костного мозга осуществляется перед каждым курсом консолидации и затем — перед каждым четным курсом поддерживающего лечения.

¹ Если в клинике нет возможности выполнить цитогенетическое исследование, диагноз должен быть подтвержден в референс-лаборатории.

² До начала терапии для определения мРНК *PML/RARα* в референс-лаборатории следует привозить образцы либо костного мозга, либо периферической крови.

- Во время пункции костного мозга перед первым курсом консолидации (или в момент констатации ремиссии), перед третьим курсом консолидации, перед каждым вторым курсом поддерживающей терапии и затем один раз в полгода в течение 2 лет после окончания лечения материал отправляется для мониторинга минимальной остаточной болезни. Плановое цитогенетическое исследование выполняется в момент диагностики, в момент достижения ремиссии и в момент снятия с терапии.
- Молекулярный мониторинг следует выполнять один раз в 2 месяца на любом этапе лечения ОПЛ (особенно у больных из группы высокого риска — лейкоцитов более $10 \times 10^9/\text{л}$).
- При подъеме температуры выше $38,5^\circ\text{C}$, одышке выполняется КТ грудной клетки, обязательно — при подозрении на развитие ретиноидного синдрома.
- Кислотно-щелочное состояние — при малейших признаках дыхательной недостаточности, в случае присоединения одышки — дважды в день.
- При появлении головных болей, менингизма, сонливости, загруженности на фоне терапии ретиноидами выполняется КТ головы, люмбальная пункция после КТ (если позволяет число тромбоцитов).
- Папулезные высыпания на коже — биопсия кожи.
- ЭхоКГ после каждого курса химиотерапии.

Группы риска

(в зависимости от лабораторных показателей) [11]

Группа низкого риска	Лейкоциты $< 10 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $> 40 \times 10^9/\text{л}$
Группа промежуточного риска	Лейкоциты $< 10 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $< 40 \times 10^9/\text{л}$
Группа высокого риска	Лейкоциты $> 10 \times 10^9/\text{л}$

Тактика индукционной терапии

Всем больным назначается аллопуринол ($300 \text{ мг}/\text{м}^2$) в первые часы диагностики острого лейкоза. Объем вводимой жидкости (физиологический раствор, раствор глюкозы, СЗП, криопреципитат, альбумин при необходимости, тромбоциты, эритроциты) в течение суток может составлять около 3 литров. Однако следует помнить, что гиперволемия при ОПЛ может увеличить риск развития легочных осложнений.

Терапия ATRA должна начинаться при первом подозрении на ОПЛ (!), даже до верификации диагноза молекулярно-генетическими методами. ОПЛ — это ургентная ситуация.

Индукционная терапия начинается с назначения ATRA в дозе $45 \text{ мг}/\text{м}^2$ в день. Длительность приема препарата составляет минимум 30 дней (при необходимости длительность может быть увеличена до 40—45 дней).

Первое введение идарубицина по программе AIDA выполняется на 2-й день от начала приема ATRA, следующие введения — на 4, 6, 8-й дни курса.

Введение антрациклиновых антибиотиков осуществляется всем больным, независимо от наличия у них кардиологического анамнеза — стенокардии, инфаркта миокарда, нарушений ритма. На фоне адекватной сопроводительной терапии индукционный курс проводится полностью. Идарубицин может быть введен менее 4 раз только при снижении сократительной функции миокарда на 60% и более.

Если число лейкоцитов превышает $10 \times 10^9/\text{л}$, может быть назначен дексаметазон в дозе 4 мг в день для профилактики ретиноидного синдрома.

При гиперлейкоцитозе использование гидроксимочевины у больных ОПЛ противопоказано: возможны угрожающие жизни геморрагические осложнения.

При критических гиперлейкоцитозах (более $90\text{—}100 \times 10^9/\text{л}$) противопоказано и использование лейкаферезов: это повышает риск развития тяжелого ДВС-синдрома.

Для купирования осложнений на фоне начала химиотерапии при гиперлейкоцитозе важно проводить плазмообмены.

Если на момент диагностики имеются тяжелые геморрагические осложнения, контрольная люмбальная пункция не выполняется.

Лечение по указанной схеме начинается и в тех случаях, когда диагноз ОПЛ сомнителен (необходимо подтверждение с помощью цитогенетического и молекулярного исследований). Если нет возможности подтвердить диагноз ОПЛ (не выполнены цитогенетические и молекулярные исследования), но морфологически ОПЛ высоковероятен, то терапия ATRA продолжается и больного анализируют в группе цитогенетически недоказанного ОПЛ. Если диагноз ОПЛ не был подтвержден, то есть не были выявлены транслокация $t(15;17)$ и химерный ген *PML/RAR α* , терапия по программе AIDA может быть прекращена и больной переводится на программу лечения миелоидных лейкозов (7 + 3).

В первые 5—7 дней (в среднем) терапии под контролем коагулограммы используют большие объемы СЗП (до 2 литров в сутки); с учетом возможности объемной перегрузки и гипофибриногенемии рекомендуется применять криопреципитат; при признаках гиперкоагуляции (тромбофлебиты, тромбозы — что встречается намного реже, чем кровотечения) могут быть назначены небольшие дозы гепарина (12 ед в сутки). **Число тромбоцитов надо обязательно поддерживать на уровне не менее $50 \times 10^9/\text{л}$ на протяжении всего периода индукции.**

Нередко при переливании значительных объемов жидкости у больных развивается перегрузка малого круга кровообращения (отек легких), что может имитировать картину ретиноидного синдрома, поэтому необходим жесткий контроль диуреза, стимулирование диуреза, в/в введение нитратов, калийсберегающих диуретиков, кардиотоников.

Доза ATRA составляет $45 \text{ мг}/\text{м}^2$ в день внутрь, ее можно разделять на два приема: утром и вечером после еды (желательно с определенным со-

держанием жиров). Препарат принимается ежедневно до достижения полной ремиссии (минимум 30 дней, но не более 60 дней).

Ежедневно выполняется анализ крови (число лейкоцитов!), лейкоцитарная формула подсчитывается через день. При появлении в формуле периферической крови большого процента миелоцитов, юных, палочкоядерных форм (дифференцирующиеся опухолевые клетки) на фоне продолжающегося приема ATRA высока вероятность развития ретиноидного синдрома. Кроме того, на 7—14-й дни после последнего введения идарубина на фоне постепенного увеличения числа лейкоцитов нередко определяются морфологически аномальные клетки (опухолевые промиелоциты, бластные клетки), которые не свидетельствуют о резистентности острого лейкоза, а отражают этапы программированной клеточной гибели.

На фоне терапии ATRA возможно развитие следующих побочных эффектов.

- Головная боль, сонливость, могут определяться менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, симптом Кернига), нистагм.
- Тошнота, рвота (развитие панкреатита).
- Температура, которая может как быть субфебрильной, так и подниматься до 40°C. При отмене ATRA температура нормализуется в среднем через 24 часа. В некоторых случаях, когда есть трудности в дифференциальной диагностике природы лихорадки — инфекционная или на фоне приема ретиноидов, возможна отмена ATRA на 1—2 дня. Фебрильная лихорадка чаще всего сопровождается симптоматикой ретиноидного синдрома.
- Кожный зуд, сухость кожи и слизистых.
- Боли в костях.
- Отеки.
- Специфические инфильтраты (подобные лейкемидам) в коже, на глазном дне.
- Появление цитоза в спинномозговой жидкости (при исходном ее нормальном составе).
- Повышение активности аминотрансфераз.

Побочные эффекты, развившиеся на фоне применения ATRA, могут потребовать изменения терапии. Например, при тяжелых головных болях, болях в костях, которые не купируются анальгетиками, можно вводить небольшие дозы дексаметазона (4—8 мг/сут в/в, за 1—2 раза), но длительность его назначения должна быть небольшой (максимум 7 дней). При сохранении головных болей можно уменьшить дозу ATRA до 25 мг/м².

При сохраняющихся головных болях (после исключения их анемической природы и связи с введением ATRA) целесообразно выполнить: 1) КТ или МРТ головы (для выявления кровоизлияния); 2) люмбальную пункцию после адекватной трансфузиологической подготовки (переливание тромбоконцентрата) для исключения нейroleйкемии, инфекционного процесса (вирусный менингоэнцефалит, криптококкоз и др.).

Сухость кожи и слизистых лечат симптоматическими средствами (увлажняющий крем, полоскания), кожный зуд — десенсибилизирующими

средствами, при тяжелых проявлениях кожного зуда (очень редкая ситуация) назначают небольшие дозы глюкокортикоидных гормонов (преднизолон, 10—15 мг/сут внутрь в течение 1 дня). Нельзя использовать терфенадин и астемизол.

Повышение активности аминотрансфераз, изменения в анализах мочи (за исключением значительной протеинурии — более 1 г/л) не требуют какого-либо терапевтического воздействия, кроме постоянного контроля. Вновь возникшая значительная протеинурия может быть проявлением ретиноидного синдрома или очень редким побочным эффектом. Ретиноидный синдром купируют назначением дексаметазона; если есть изолированная протеинурия, можно уменьшить дозу ATRA до 25 мг/м².

Высокая температура без очевидного очага инфекции при отсутствии других побочных явлений может быть первым признаком развития ретиноидного синдрома и должна жестко контролироваться (выполняется тщательный поиск инфекционного очага — катетер, парапроктит, инфилтрат половых губ, гайморит; осуществляется неоднократный рентгенологический [КТ] контроль легочной ткани, проводятся посевы крови из вены и катетера, контроль уровня галактоманна в крови и т. д.).

Следует отметить, что гиперкоагуляционный синдром, возникающий при ОПЛ, может служить основой для развития легочного аспергиллеза, особенно в условиях длительного применения широкого спектра антибактериальных средств по поводу высокой температуры и назначения дексаметазона при подозрении на ретиноидный синдром.

При малейших признаках ретиноидного синдрома — 1) фебрильная лихорадка без признаков инфекции; 2) дыхательная недостаточность ± кровохарканье; 3) прибавка в весе (5 кг, за счет отеков); 4) рентгенологическая картина с инфильтратами, похожая на респираторный дистресс-синдром; 5) плевральный или перикардиальный выпот; 6) артериальная гипотензия; 7) острая почечная недостаточность — **немедленно назначается дексаметазон, по 20 мг (или 10 мг/м²) в/в 2 раза в сутки в течение 3 дней**, с достаточно быстрой отменой впоследствии (оптимальная продолжительность введения дексаметазона — 7 дней, вследствие высокого риска развития инфекционных осложнений, особенно грибковых) [12].

При наличии инфекционного процесса, застойной сердечной недостаточности диагноз ретиноидного синдрома не устанавливают, но даже в этих ситуациях назначение дексаметазона оправдано. Частота назначения дексаметазона в исследованиях никогда не совпадает с частотой развития ретиноидного синдрома.

Развития ретиноидного синдрома можно ожидать как в первые дни приема ATRA, так и после завершения курса индукции идиарубицином на фоне продолжающегося приема ATRA, на выходе из агранулоцитоза, даже при низком уровне лейкоцитов (например, менее 2×10^9 /л). Частота диагностики ретиноидного синдрома зависит от программы лечения и диагностических критериев, варьируя от 2 до 50%. **На программе AIDA она составляет 25%** [12].

Выделяют ретиноидный синдром средней тяжести — два-три симптома (в среднем у 50% больных) и тяжелый — 4 симптома и более (в среднем

у 50% больных). Выделяют также ранний (до 7 дней, примерно у 54% больных) и поздний ретиноидный синдром (8—14-й дни — у 5%, 15—30-й дни — у 36%, 31—46-й дни — у 5%), которые различаются летальностью: 36 и 9% соответственно [12].

При тяжелом ретиноидном синдроме (требующем ИВЛ) АТРА должна отменяться, ее прием возобновляется после купирования дыхательной, печеночной и почечной недостаточности (можно в половинной дозе).

У больных ОПЛ после курса химиотерапии наблюдаются две волны выхода из агранулоцитоза. Первую контрольную пункцию костного мозга следует выполнять не ранее завершения второй волны выхода, в среднем на 30-й день после окончания курса химиотерапии. Более ранний анализ пунктата костного мозга может дать ложный, завышенный процент бластных клеток — продолжающих дифференцироваться опухолевых клеток, которые через 7—10 дней полностью исчезнут из костного мозга.

Таким образом, первая контрольная пункция костного мозга осуществляется на 30-й день после последнего введения идарубицина (то есть на 36—40-й день от начала курса) или при восстановлении показателей периферической крови — на 45, 60-й дни.

Профилактика нейтролейкемии у больных из группы низкого и промежуточного риска, то есть если исходное число лейкоцитов не превышало $10 \times 10^9/\text{л}$, не проводится. При исходном лейкоцитозе более $10 \times 10^9/\text{л}$ (группа высокого риска) выполняются пять люмбальных пункций (с введением трех препаратов) в период индукции/консолидации, затем один раз в 3 месяца.

Тактика в период постремиссионной терапии

После констатации полной ремиссии (в среднем на 40-й день от начала курса или 30-й день после последнего введения идарубицина) и полного восстановления показателей периферической крови проводят первый курс консолидации: идарубицин в дозе $5 \text{ мг}/\text{м}^2$ в 1—4-й дни в сочетании с АТРА.

Проведение первого курса консолидации может быть отложено на неделю в связи с осложнениями.

Второй курс консолидации проводится с митоксантроном в дозе $10 \text{ мг}/\text{м}^2$ в течение 5 дней на фоне приема АТРА, которую применяют в 1—15-й дни курса. Длительность глубокой нейтропении после этого курса составляет 12—14 дней. **Больным старше 55 лет митоксантрон вводится в течение трех дней.**

Третий курс консолидации выполняют с идарубицином в дозе $12 \text{ мг}/\text{м}^2$ в 1-й день на фоне приема АТРА, которую применяют в 1—15-й дни курса.

Последовательность выполнения второго и третьего курсов консолидации может быть изменена в зависимости от наличия осложнений и соматического статуса больного (только для больных, у которых молекулярная ремиссия была получена после индукции или первого курса консолидации).

Интервал между курсами консолидации составляет 28—30 дней (максимальный интервал — после 5-дневного курса митоксантрона — 45 дней).

Первый и третий курс консолидации могут выполняться в амбулаторных условиях.

Контрольные пункции костного мозга выполняют перед вторым и третьим курсом консолидации.

Достижение молекулярной ремиссии после третьего курса консолидации считается обязательным. При ее отсутствии после консолидации необходимо рассмотреть вопрос о возможности выполнения ТКМ. Вопрос о проведении аллогенной ТКМ должен рассматриваться также у больных с молекулярным рецидивом ОПЛ, резистентным к цитостатическому и биологическому воздействию.

Поддерживающая терапия

Поддерживающая терапия меркаптопурином в дозе 50 мг/м² внутрь 1 раз в сутки постоянно (молоком не запивать) и метотрексатом в дозе 15 мг/м² в/в 1 раз в неделю начинается через 30 дней после последнего курса консолидации. Один раз в три месяца принимается ATRA в течение двух недель (1—15-й дни).

При проведении поддерживающего лечения обязателен **тщательный мониторинг** числа лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови. При снижении числа лейкоцитов менее 3×10^9 /л и/или тромбоцитов менее 50×10^9 /л доза меркаптопурина уменьшается в 2 раза. При снижении числа лейкоцитов менее 2×10^9 /л и/или тромбоцитов менее 30×10^9 /л доза меркаптопурина уменьшается еще раз вдвое (например, 1 таблетка 50 мг через день). При числе лейкоцитов менее 2×10^9 /л уменьшается в 2 раза и доза метотрексата. При стабилизации и увеличении показателей дозы препаратов вновь увеличиваются.

Контрольные пункции костного мозга в период поддерживающего лечения осуществляют один раз в три месяца. В эти же периоды выполняют молекулярный мониторинг.

Химиотерапия прекращается через два года от момента завершения консолидации, если в течение всего периода наблюдения не были определены молекулярные рецидивы.

При констатации молекулярного рецидива (дважды позитивный результат ПЦР или сочетание позитивных результатов ПЦР и FISH), возникшего на фоне поддерживающего лечения, терапия изменяется.

Всем больным при подтверждении молекулярного рецидива необходимо выполнить типирование родных братьев и сестер с целью осуществления в дальнейшем трансплантации аллогенного костного мозга. Типирование неродственных доноров и обсуждение вопроса о реализации неродственной ТКМ должны проводиться при резистентном к новому терапевтическому воздействию молекулярном рецидиве.

Если рецидив ранний (констатирован до года полной ремиссии), то целесообразно провести курс химиотерапии (ATRA и 7 + 3 с идарубици-

ном) и в дальнейшем на фоне постоянной поддерживающей терапии меркаптопурином и метотрексатом ежемесячно проводить 5-дневные курсы с ATRA и интерфероном α .

Если молекулярный рецидив поздний (возникший через 1 год и более от момента достижения полной ремиссии), то к обычной терапии поддержания полной ремиссии добавляют 14-дневные курсы ATRA с интерфероном α (ATRA, 45 мг/м² внутрь ежедневно, интерферон α по 3 млн МЕ п/к через день). При неэффективности двух таких курсов, выполненных с интервалом 14 дней, следует выполнить курс 7 + 3 (с идарубицином) + ATRA и в дальнейшем на фоне постоянной поддерживающей терапии меркаптопурином и метотрексатом ежемесячно проводить 5-дневные курсы с ATRA и интерфероном α .

Если рецидив очень поздний (возникший после снятия с терапии), то начинают программу лечения 14-дневными курсами ATRA с интерфероном α с интервалом 14 дней (6 курсов).

Неэффективная химиотерапия в сочетании с ATRA или другими биологическими препаратами при молекулярном рецидиве требует применения триоксида мышьяка, 0,15 мг/кг в сутки в/в в 500 мл 5% глюкозы, в течение минимум 30 дней (максимум 60 дней) с последующими пятью курсами консолидации триоксидом мышьяка (один 30-дневный, остальные четыре — двухнедельные).

В некоторых случаях приходится прибегать к высокодозным программам химиотерапии (НАМ — цитарабин в высоких дозах с митоксантроном).

При достижении молекулярной ремиссии в ряде случаев может обсуждаться возможность выполнения аутологичной ТКМ (для этого необходимо связаться с координационным центром).

При персистировании молекулярного рецидива обязательна трансплантация аллогенного костного мозга от родственного либо неродственного донора.

Общая длительность поддерживающей терапии после развития молекулярного рецидива и достижения второй молекулярной ремиссии может быть увеличена, так как после достижения второй молекулярной ремиссии целесообразно проводить поддерживающее лечение как минимум в течение года.

Рекомендации по мониторингу минимальной остаточной болезни (МОБ) на программе AIDA

- Все случаи ОПЛ, установленного морфологическими и цитохимическими методами исследования, должны быть подтверждены методом ПЦР в момент установления диагноза, так как в 15% случаев при отсутствии классической транслокации t(15;17) обнаруживается транскрипт *PML-RAR α* . Кроме того, по нашим данным, эффективность стандартных цитогенетических методов при ОПЛ невелика: t(15;17) была выявлена в 30% случаев ОПЛ, поскольку в остальных случаях было получено недостаточное количество митозов.

- Высокоэффективным методом диагностики и мониторинга МОБ при ОПЛ является метод dual-FISH, чувствительность которого составляет 1:1000, однако отсутствие маркера при этом исследовании не означает отсутствия МОБ. Отсутствие МОБ всегда должно подтверждаться методом ПЦР.
- Определение молекулярного варианта ОПЛ (*PML/RARa*, *PLZF/RARa*, *NuMA/RARa*, *NPM/RARa* и др.) может подсказать, чувствительны ли опухолевые клетки к воздействию ATRA и триоксида мышьяка. Варианты ОПЛ с онкогеном *PLZF/RARa* плохо отвечают на терапию ретиноидами.
- Варианты транскрипта *PML-RARa* (*bcr1*, *bcr2*, *bcr3*) и экспрессия транскрипта *RARa-PML* служат маркерами для мониторинга МОБ при ОПЛ с транслокацией *t(15;17)*.
- Мониторинг МОБ при ОПЛ необходим для определения терапевтической тактики с самых ранних этапов постремиссионной терапии.
- Достигнутая молекулярная ремиссия (метод ПЦР для определения молекулярной ремиссии должен выявлять не менее одной опухолевой клетки на 10 000 нормальных, то есть его чувствительность должна составлять 10^{-4}) является принципиальным моментом в лечении ОПЛ, поскольку отсутствие молекулярной ремиссии после выполнения интенсивной консолидации свидетельствует о неизбежном рецидиве и требует изменения терапевтической тактики.
- Мониторинг МОБ позволяет использовать более интенсивное лечение у тех больных, у которых риск развития рецидивов выше, а больным с меньшим риском рецидивов понижать интенсивность лечения, уменьшая тем самым токсичное действие препаратов и вероятность возникновения вторичных опухолей.
- Больным, у которых после завершения интенсивной консолидации продолжает определяться химерный транскрипт (чувствительность метода 10^{-4}), необходимо продолжить интенсивную терапию с целью предупреждения развития рецидива (использовать препараты мышьяка, предлагать больному трансплантацию аллогенных стволовых кроветворных клеток).
- Больным, у которых выявлен возврат минимальной остаточной болезни (молекулярный рецидив), необходимо продолжить и модифицировать терапию с целью предупреждения развития рецидива. В случае раннего, до года полной ремиссии, молекулярного рецидива следует модифицировать терапию (например, ввести в протокол цитарабин — провести программу 7 + 3 с даунорубицином в дозе 60 мг/м² в сочетании с 30-дневным приемом ATRA, постараться получить молекулярный ответ и обязательно реализовать проект ТКМ). При позднем рецидиве (от года до 2 лет полной ремиссии) на фоне постоянной поддерживающей терапии следует также выполнить курс 7 + 3 (с идарубицином) + ATRA с дальнейшей постоянной поддерживающей терапией, включающей меркаптопурин, метотрексат, курсы ATRA с интерфероном α .

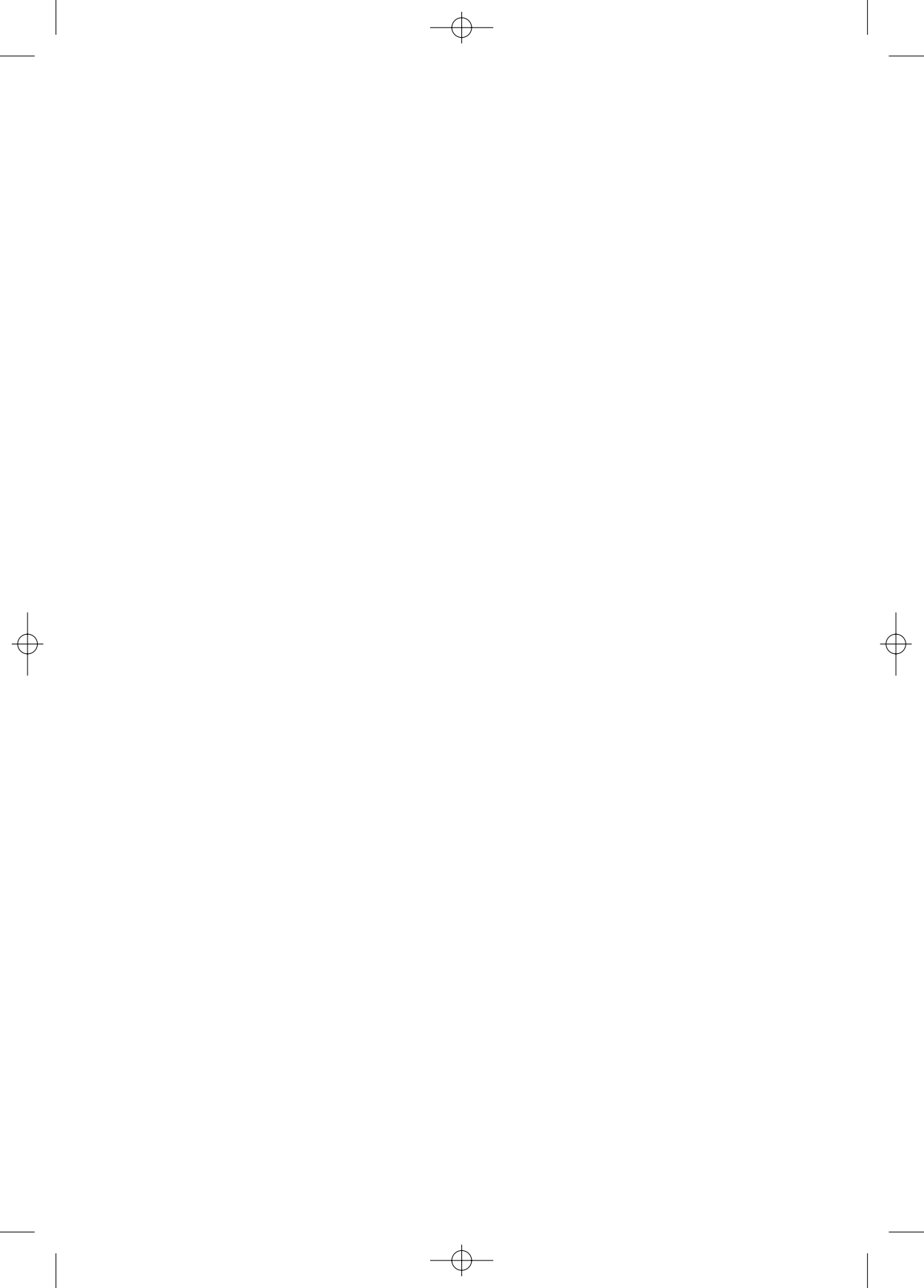
- При очень позднем молекулярном рецидиве (после снятия с программной терапии) в нашем протоколе осуществляется терапия биологическими препаратами — 14-дневная программа лечения интерфероном α и ATRA. В отсутствие эффекта (недостижение молекулярной ремиссии) к курсу ATRA с интерфероном α добавляется 5-дневный курс интерлейкина-2 в дозе 2 млн МЕ.
- Оптимальной терапией при развитии любого варианта молекулярного рецидива является терапия триоксидом мышьяка в течение 6 месяцев.
- Молекулярный мониторинг особенно важен в первые 6—8 месяцев после завершения интенсивной консолидации. По нашим наблюдениям, большинство молекулярных и/или гематологических рецидивов наблюдаются через 18—24 месяца после достижения первой ремиссии.
- Строгость выполнения мониторинга в течение 6—8 месяцев после консолидации (примерно 18 месяцев лечения) определяется исходным числом лейкоцитов, то есть у больных с числом лейкоцитов в дебюте заболевания более $10 \times 10^9/\text{л}$ маркеры МОБ необходимо мониторировать значительно чаще — 1 раз в 2—3 месяца, поскольку вероятность рецидива у них более высокая. У больных, у которых маркер МОБ персистирует после третьего курса консолидации, мониторинг следует осуществлять после каждого следующего курса, смены метода воздействия.
- ПЦР на клетках костного мозга обладает большей чувствительностью, чем ПЦР на клетках крови. Помимо указанной закономерности, мы обратили внимание на возможность несоответствия результатов ПЦР, проводимой на клетках пунктата костного мозга, взятых из подвздошной кости и из грудины. Мы определяли транскрипт *PML-RARa* в клетках, полученных из подвздошной кости, в то время как в клетках пунктата грудины транскрипт не выявлялся.
- Прежде чем принимать терапевтические решения, основанные на данных молекулярного мониторинга, необходимо повторно получить положительный результат ПЦР. Кроме того, чтобы уменьшить вероятность получения ошибочных результатов из-за методических погрешностей или путаницы образцов, транскрипт *PML-RARa* должен выявляться при анализе свежеполученных клеток костного мозга. Все лаборатории, которые проводят ПЦР, на основании результатов которой изменяется терапия, должны иметь очень жесткий внутренний контроль качества выполнения анализов и участвовать во внешнем контроле. По нашим наблюдениям, для исключения ошибок в диагнозе молекулярного рецидива следует выполнять одновременно dual-FISH. В случае, когда при однократном определении транскрипта *PML-RARa* методом ПЦР получают положительный результат и при dual-FISH, устанавливается молекулярный рецидив. Если отсутствует возможность выполнять dual-FISH, то ПЦР следует выполнять повторно в более ранние сроки — через 14—28 дней после получения первого положительного результата.

- Мониторинг МОБ следует проводить и у больных во второй морфологической ремиссии ОПЛ, особенно когда осуществляется подготовка к выполнению аутологичной трансплантации.
- У больных, у которых в костном мозге и в концентрате заготовленных аутологичных стволовых клеток не обнаруживается транскрипт *PML-RARa*, прогноз в отношении безрецидивной выживаемости благоприятный.
- У больных, у которых в костном мозге и в концентрате заготовленных аутологичных стволовых клеток обнаруживается транскрипт *PML-RARa*, прогноз в отношении безрецидивной выживаемости неблагоприятный.
- У больных, у которых в костном мозге транскрипт *PML-RARa* не обнаруживается, а в концентрате заготовленных аутологичных стволовых клеток он присутствует или у которых в костном мозге транскрипт *PML-RARa* обнаруживается, а в концентрате заготовленных аутологичных стволовых клеток он отсутствует, прогноз по поводу безрецидивной выживаемости неопределенный. По нашим наблюдениям, при обнаружении транскрипта в концентрате заготовленных аутологичных стволовых клеток при отсутствии его в костном мозге перед аутологичной трансплантацией у больного прогноз неблагоприятный.
- Определение маркеров МОБ после аутологичной или аллогенной ТКМ позволяет выбирать необходимую терапевтическую тактику. В нашем протоколе всем больным через 2—3 месяца после проведения аутологичной трансплантации назначается лечение интерфероном α и ATRA, которое проводится до двух лет от момента достижения ремиссии.
- Обнаружение транскрипта *PML-RARa* в течение 3 месяцев после ТКМ указывает на неизбежность рецидива; в данной ситуации оптимальным препаратом является триоксид мышьяка.

Литература

1. Acute Myelogenous Leukemia in Childhood. Eds Creutzig U, Ritte J, Schellong G. — Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1990; p. 24.
2. Brunning RD, McKenna RW. Acute promyelocytic leukemia // In: Brunning RD, McKenna RW. Tumors of Bone Marrow. 1 ed. — Bethesda, Maryland: American Registry of Pathology, 1994; p. 43—50.
3. Douer D, Preston-Martin S, Chang E et al. High frequency of acute promyelocytic leukemia among Latinos with acute myeloid leukemia. Blood 1996; 87:308—313.
4. Brain BJ. Acute promyelocytic leukemia // In: Brain BJ. Leukemia Diagnosis. — Malden, MA: Blackwell Science, 1999; p. 14—19.
5. Golomb HM, Rowley JD, Vardiman JW et al. “Microgranular” acute promyelocytic leukemia: a distinct clinical, ultrastructural, and cytogenetic entity. Blood 1980; 55:253—259.
6. Grimwade D, Enver T. Acute promyelocytic leukemia: where does it stem from? Leukemia 2004; 18:375—384.

7. Lo-Coco F, Ammatuna E. The biology of acute promyelocytic leukemia and its impact on diagnosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:156–161.
8. Gillard EF, Solomon E. Acute promyelocytic leukaemia and the t(15;17) translocation. *Semin Cancer Biol* 1993; 4:359–367.
9. Савченко ВГ, Паровичникова ЕН. Лечение ОПЛ // Савченко ВГ, Паровичникова ЕН. Лечение острых лейкозов. — М.: МЕДпресс-информ, 2004; стр. 62–110.
10. Паровичникова ЕН, Савченко ВГ, Исаев ВГ и др. Итоги второго рандомизированного исследования Российской научно-исследовательской группы гематологических центров по лечению острых промиелоцитарных лейкозов. *Гематология и трансфузиология*, 2007; № 6:3–9.
11. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009; 113:1875–1891.
12. Montesinos P, Bergua JM, Vellenga E et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-*trans* retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. *Blood* 2009; 113:775–783.



**Е. Н. Паровичникова,
Ю. Р. Давидян, В. Г. Савченко**

**Протокол лечения
Rh-негативных острых
лимфобластных лейкозов
взрослых
«ALL-2009»**

Руководитель протокола

В. Г. Савченко

Координаторы

Е. Н. Паровичникова
тел. +7 (495) 612-4313
elenap@blood.ru

Ю. Р. Давидян
тел. +7 (495) 612-4592
jud@yandex.ru

Эксперт

профессор Дитер Хельцер

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Введение

Эффективность лечения острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) зависит от прецизионности и адекватности химиотерапевтического воздействия, которые в свою очередь определяются биологическими характеристиками опухолевого процесса. Выделение факторов риска позволяет выбирать адекватную терапевтическую тактику. К значимым прогностическим признакам, которые определяют неблагоприятный прогноз в лечении острых лимфобластных лейкозов, относятся возраст больных, чувствительность опухолевых клеток к глюкокортикоидным гормонам, наличие транслокаций t(9;22), t(4;11) и обнаружение маркеров минимальной остаточной болезни в процессе лечения.

Исследования по лечению взрослых больных ОЛЛ в рамках многоцентровой кооперации были начаты в ГНЦ МЗСР в 1999 г. (протокол «3 × 3»). До этого ГНЦ было проведено только одно пилотное исследование, в котором анализировалась эффективность модифицированного протокола немецких авторов. Протокол «3 × 3» был закрыт зимой 2003 г., поскольку не удалось получить сколь бы то ни было значимых отличий по эффективности терапии в сравнении с предшествующим протоколом. Была показана малая эффективность импульсного высокодозного воздействия в индукции и консолидации при лечении ОЛЛ. Более того, была отмечена большая токсичность. В течение последующих двух лет в ГНЦ продолжалась разработка программы лечения ОЛЛ взрослых. С 2005 г. в ГНЦ инициировано общее многоцентровое пилотное исследование по протоколу «ОЛЛ-2005» для больных старше 21 года. За основу вновь был взят протокол немецких авторов. В протоколе «ОЛЛ-2005» был сохранен принцип дифференцированного лечения пациентов в зависимости от обнаружения различных факторов риска. На лечение по протоколу принимались все больные старше 21 года с впервые выявленным ОЛЛ при отсутствии транслокации t(9;22) или химерного гена *BCR-ABL*. Всем больным в отсутствие нейтролейкемии проводили предфазу преднизолоном в дозе 60 мг/м². На 7-й день предфазы выполнялось морфологическое исследование пунктата костного мозга, и в случае обнаружения более 25% бластных клеток в ходе индукционного и консолидирующего курсов химиотерапии преднизолон заменяли на дексаметазон в дозе 10 мг/м², а больных переводили в группу высокого риска. Всем больным из группы стандартного и высокого риска проводили один консолидирующий курс по программе RACOP или RACOD (в зависимости от чувствительности опухолевых клеток к глюкокортикоидам). Постконсолидирующая терапия для всех больных из групп стандартного и высокого риска включала 6-недельный курс реиндукции с применением дексаметазона. Поддерживающая терапия для больных из группы стандартного риска включала ротируемые курсы по программам COMP и COAP, в то время как для больных из группы высокого риска поддерживающая терапия проводилась по ротируемым программам пятидневная RACOP — COMP — COAP [1].

В течение четырех лет указанный протокол был использован у 42 больных ОЛЛ в ГНЦ и у 29 больных в гематологических отделениях Волгограда, Кирова, Саранска, Тамбова. В ноябре 2008 г. были проведены анализ эффективности этого протокола и сравнение его с прежними протоколами. Эффективность индукционного лечения по программам ОЛЛ-95, 3×3 и ОЛЛ-2005 представлена в табл. 1.

Таблица 1. Результаты индукции в зависимости от протокола

Протокол (исследование)	Число больных (медиана возраста)	Полная ремиссия, %	Ранняя летальность, %	Резистентность, %
ОЛЛ-95 (одноцентровое)	42 (18 лет)	76	9,5	14,5
3×3 (многоцентровое)	74 (24 года)	77	12,2	11,8
ОЛЛ-2005 (многоцентровое)	71 (27 лет)	90	6	4

Как видно из представленных данных, принципиальным отличием между исследованиями стали показатели достижения полных ремиссий. Создается впечатление, что увеличение частоты полных ремиссий до 90% стало возможным за счет введения предфазы, изменения глюкокортикоидной терапии в зависимости от чувствительности опухолевых клеток и, по-видимому, за счет уменьшения ранней летальности. Число больных крайне невелико, поэтому отличия не достигают уровня статистической значимости.

Проанализировав результаты и сравнив итоги лечения по протоколу ОЛЛ-2005 в ГНЦ и в регионарных центрах, мы вынуждены констатировать, что, если результаты индукционного лечения никак не отличаются, то результаты постремиссионной терапии различаются принципиально. Смертность в период ремиссии в ГНЦ составила 11%, в региональных гематологических центрах — 40%, и это не связано с медианой возраста больных (в ГНЦ — 26 лет, в регионах — 40 лет). Этот показатель не поддается никакой критике, но может указывать на два факта: недостаточность сопроводительной терапии и недостаточный опыт команды в выполнении протоколов выхаживания при использовании агрессивных курсов постремиссионной терапии (RACOP, реиндукция). Этот факт был одним из основных, повлиявших на решение пересмотреть постремиссионную тактику ведения взрослых больных в новом протоколе (снизить агрессивность воздействия). Именно показатель смертности в период ремиссии обусловил ключевые различия в долгосрочной выживаемости между ГНЦ и регионарными центрами. И только многоцентровое исследование позволит совместно улучшить результаты лечения ОЛЛ. Сравнение общей и безрецидивной выживаемости в разных центрах представлено на рис. 1.

Общий анализ долгосрочных результатов лечения больных в разных исследованиях Российской группы по лечению острых лейкозов приведен на рис. 2 и 3.

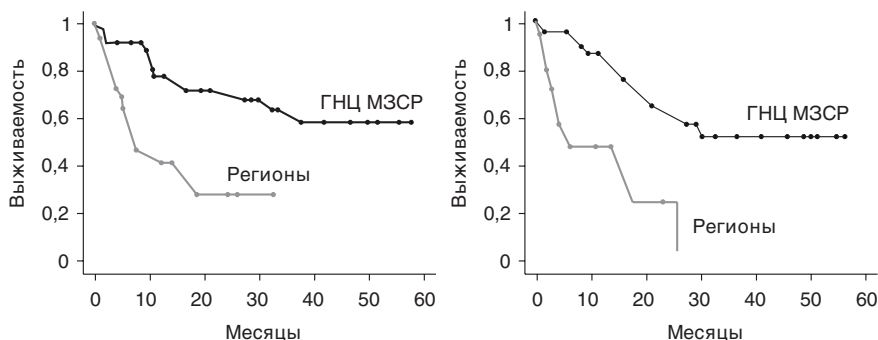


Рисунок 1. Общая (слева) и безрецидивная (справа) выживаемость.

На представленных кривых выживаемости видно, что принципиальных различий по долгосрочной выживаемости между исследованиями нет — пятилетняя выживаемость составляет 40%. Эти показатели вполне соответствуют тем, которые демонстрируют «взрослые» исследования, но, несомненно, существенно отличаются от таковых в «детских» исследованиях.

Безуспешные попытки многих исследовательских групп по лечению острых лимфобластных лейкозов взрослых получить столь же значительные результаты по долгосрочной выживаемости, как при детских ОЛЛ, привели их в итоге к очевидному выводу: необходимо, как и на самых первых этапах лечения ОЛЛ в 60-е гг. прошлого столетия, перенести программы лечения детских ОЛЛ в практику взрослых гематологов. На тех этапах перенос педиатрических программ завершился неким разочарованием — у взрослых не удалось воспроизвести «детские» результаты [2]. В программах для взрослых больных ОЛЛ стали увеличивать суммарную дозу антрациклиновых антибиотиков, дозы циклофосфана, ввели агрессивные блоки цитарабина и метотрексата в высоких дозах, новые пуриновые аналоги, стали активно использовать трансплантацию стволовых гемопоэтических клеток, как аллогенных, так и аутологичных. Однако наращивание интенсивности воздействия за 20 лет не привело к значительным успехам. За эти годы, конечно, получила развитие так называемая дифференцированная терапия острых лимфобластных лейкозов: для иммунологически зрелых В-ОЛЛ доказана эффективность мощного импульсного короткого воздействия (блоковая терапия в течение полугода позволяет добиться 90% пятилетней безрецидивной выживаемости), для Rh-позитивных ОЛЛ ключевым фактором эффективности был назван ингибитор BCR-ABL-зависимой тирозинкиназы иматиниб (80% двухлетняя выживаемость). Но для большинства взрослых больных ОЛЛ долгосрочная выживаемость измеряется 40% [3].

Дискуссия о том, что современные педиатрические программы лечения более эффективны по сравнению с протоколами лечения ОЛЛ взрослых, длится уже практически 10 лет. Появился даже новый возрастной термин — «молодые взрослые». Первые сообщения о том, что если

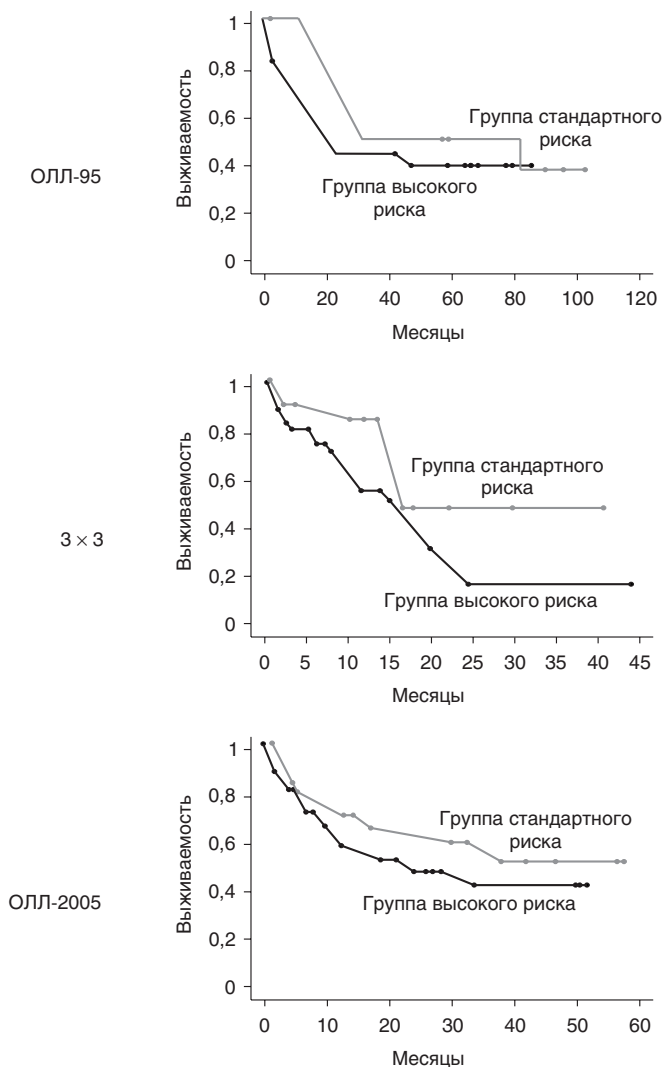


Рисунок 2. Общая выживаемость больных в разных исследованиях.

подростков с диагнозом ОЛЛ лечат педиатры, то результаты лечения существенно лучше, появились в начале 90-х гг. [4]. Объяснялось это в основном двумя причинами: большая «агрессивность» программ лечения детских ОЛЛ и более жесткое выполнение педиатрами самого протокола [5]. К настоящему времени завершены несколько проспективных клинических исследований по лечению «молодых взрослых» больных ОЛЛ по педиатрическим протоколам. Все они свидетельствуют о том, что эф-

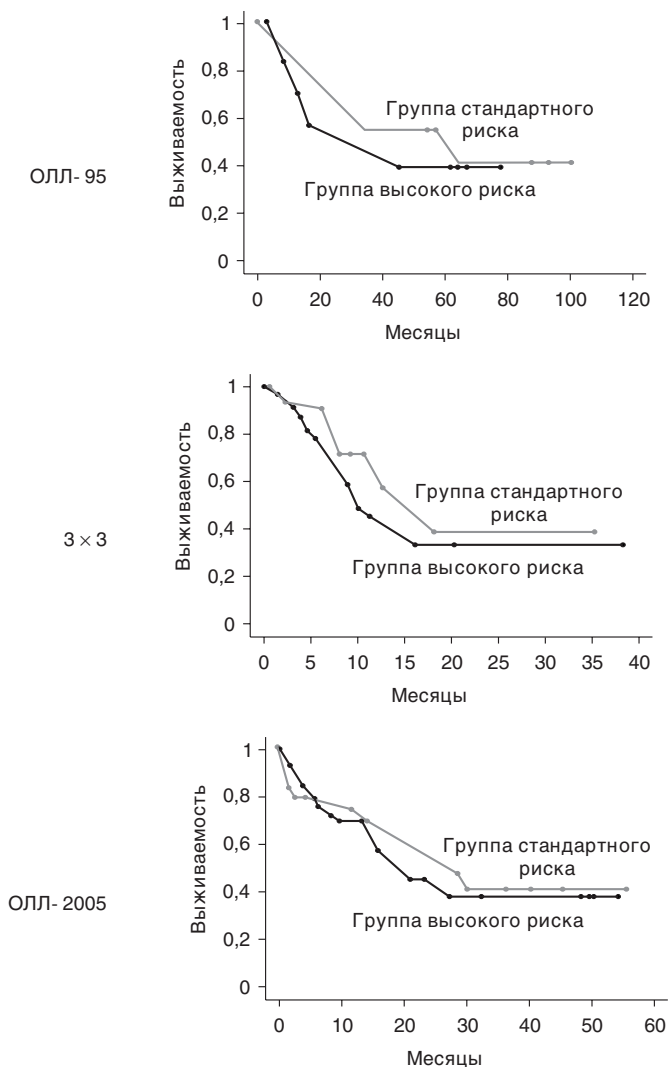


Рисунок 3. Безрецидивная выживаемость больных в разных исследованиях.

фективность этих программ в два раза выше, чем при применении так называемых «взрослых» протоколов (табл. 2).

Столь значимые отличия между долгосрочными результатами лечения подростков по «детским» и «взрослым» программам объясняются несколькими фактами. Во-первых, жесткость выполнения педиатрами программ лечения намного выше, чем «взрослыми» гематологами («материнский фактор», интервалы, перерывы в лечении). Во-вторых, боль-

Таблица 2. Сравнение результатов лечения ОЛЛ у подростков по «детским» и «взрослым» протоколам

Страна	Исследовательская группа	Возраст, годы	Число больных (n)	Полная ремиссия, %	Пятилетняя бес-событийная выживаемость, %
Северная Америка	CCG	16—20	197	90	63*
	[6] CALGB		124	90	34*
Франция	FRALLE93	15—20	77	94	67
	[7] LALA94		100	83	41
Голландия	DCOG	15—18	47	98	69
	[8] HOVON		44	91	34
Великобритания	ALL 97	15—17	61	98	65
	[9] UKALL XII		67	94	49
Италия	AIEOP	14—18	150	94	80
	[10] GIMEMA		95	89	71
Швеция	NOPHO-92	15—18	36		74
	[11] Adults	15—20	21		39

* Семилетняя выживаемость.

шинство детей с ОЛЛ включаются в клинические исследования, в отличие от взрослых больных. В-третьих, у взрослых больных ниже суммарные дозы некоторых используемых цитостатических препаратов (особенно аспарагиназы, винкристина, глюкокортикоидных гормонов, меркаптопурина) [6, 12]. В то же время в протоколах, предусмотренных для взрослых больных ОЛЛ, более интенсивно применяются антрациклиновые препараты, циклофосфамид, цитарабин. Сравнительный анализ суммарных доз цитостатических препаратов, используемых в различных протоколах, представлен в табл. 3.

Сравнение суммарных доз цитостатических препаратов позволяет сделать вывод, что в протоколе ОЛЛ-2005 Российской исследовательской группы по лечению острых лейкозов используются существенно меньшие дозы аспарагиназы (в 8—10 раз), меркаптопурина (в 3—10 раз) и метотрексата (в 30 раз), чем в педиатрических исследованиях. При этом дозы глюкокортикоидных гормонов и винкристина соответствуют педиатрическим программам, а дозы цитарабина, циклофосфамида и даунорубицина значительно превышают используемые в педиатрических протоколах.

Кроме интенсивности использования некоторых цитостатических препаратов и жесткости применения протокола есть еще одно очень значительное отличие, которое еще ни разу не обсуждалось, — во многих педиатрических протоколах используется принцип непрерывности лечения, который подразумевает не столько агрессивность воздействия,

Таблица 3. Суммарные дозы цитостатических препаратов в протоколах лечения ОЛЛ различных исследовательских групп

Препараты	Преднизолон, мг/м ²	Дексаметазон, мг/м ²	Даунорубин, мг/м ²	Винкристин, мг	Меркаптопурин, мг/м ²	Метотрексат, мг/м ²	Цитарабин, мг/м ²	Аспарагиназа, ед/м ²	Циклофосфамид, мг/м ²	Выживаемость
ALL-2005	7220	608	585	60	2640	175	13800	84 000	22 450	ОВ 55% БрВ 44%
GMALL 07/2003	840	160	180 Доксорубин 100	24	5000	16 500	9250	ПЭГ 6000	6600	ОВ 50%
GIMEMA	3770	300	280	34		6000	7800	54 000	4000	ОВ 38% БрВ 34%
PETHEMA	5150	175	240	40		9000	4000	320 000	2200	ОВ 69% БрВ 61%
ALL-MB-20 02	1860	1048	240	54	24 350	990	0	180 000	0	БсВ 80%
DF 01-91	1240	900	360	28	7000	4000	0	750 000 ПЭГ 37 500	0	БсВ 83%
DF 05-95	7120	0	300	28	7500	4000	0	525 000	0	БсВ 82%

БрВ — безрецидивная выживаемость; БсВ — бессобытийная выживаемость; ОВ — общая выживаемость; ПЭГ — полиэтиленовая аспарагиназа. Серым цветом выделены педиатрические исследования.

сколько его постоянство. А это — принципиальное отличие в способе воздействия на опухолевый клон.

Выполнив и проанализировав собственные пилотные исследования, Российская исследовательская группа по лечению острых лейкозов взрослых в 2003 г. приняла решение о необходимости интеграции опыта педиатрической исследовательской группы (возглавляемой академиком РАМН А. Г. Румянцевым и профессором, д. м. н. А. И. Карачунским) в программы лечения ОЛЛ взрослых. Ключевым в этом протоколе был признан принцип *непрерывности* лечения с модификацией доз цитостатических препаратов в зависимости от глубины миелосупрессии.

Программы лечения ОЛЛ взрослых, предложенные ГНЦ в течение последних пяти лет, дифференцируются в зависимости от иммунологического варианта ОЛЛ (протокол лечения В-зрелого ОЛЛ по модифицированной программе BFM-NHL-90 в сочетании с моноклональными анти-CD20-антителами), цитогенетической характеристики заболевания (протокол лечения Ph-позитивного ОЛЛ с применением ингибитора BCR-ABL-зависимой тирозинкиназы иматиниба), возраста больных (протокол лечения детских ОЛЛ МВ-2002 — для больных в возрасте до 21 года, протокол ОЛЛ-2005 — для больных в возрасте старше 21 года) [1].

Программа лечения больных ОЛЛ в возрасте от 15 лет до 21 года по протоколу МВ-2002 была начата ГНЦ как пилотное исследование в мае 2004 г. Для всех больных, включенных в исследование МВ-2002, подразумевалось выполнение программы лечения по варианту промежуточно-го риска с дозой нативной аспарагиназы $10\,000\text{ ед/м}^2$ (метотрексат в высоких дозах вводили половине больных). Медиана возраста больных составила 19 лет (15—21), медиана числа лейкоцитов — $8,2 \times 10^9/\text{л}$ ($2,2\text{—}120 \times 10^9/\text{л}$), медиана активности ЛДГ — 809 ед (359—8245 ед), распределение ОЛЛ по иммунофенотипу было следующим: ОЛЛ из В-предшественников — 10, из Т-предшественников — 4, неизвестный иммунофенотип — 2. Частота полной ремиссии составила 100%, ранней летальности не отмечено. За период наблюдения выявлено четыре рецидива, ни одной смерти в период ремиссии не было.

Поскольку в ГНЦ параллельно использовали два протокола — МВ-2002 и ОЛЛ-2005, — в ряде ситуаций больные в возрасте до 23 лет принимались на программу лечения МВ-2002, а в возрасте моложе 21 года — на протокол ОЛЛ-2005. Этот факт позволил сравнить результаты лечения подростков и молодых взрослых по двум разным программам в одном гематологическом отделении.

На рис. 4 представлены долгосрочные результаты лечения у больных в возрасте от 15 до 18 лет по программе МВ-2002, в возрасте от 19 до 23 лет — по программам ОЛЛ-2005 и МВ-2002.

Конечно, число больных невелико, но результаты вполне очевидно демонстрируют тот факт, что выживаемость больных молодого возраста (19—23 года) при использовании «детского» протокола МВ-2002 и «взрослого» протокола ОЛЛ-2005 сопоставима и достаточно высока. Но

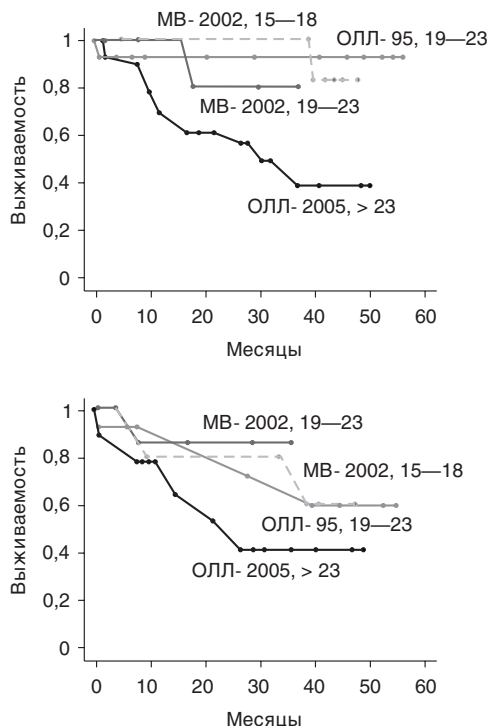


Рисунок 4. Общая (сверху) и безрецидивная (снизу) выживаемость больных в возрасте 15—23 лет, пролеченных по разным протоколам.

ввиду того, что протокол ОЛЛ-2005 по своей токсичности превышает МВ-2002, а также принимая во внимание итоги использования ОЛЛ-2005 в регионах, по-видимому, необходимо учитывать именно педиатрический принцип — постоянное непрерывное воздействие с коррекцией дозы в зависимости от степени миелосупрессии.

Анализ итогов работы в рамках собственных клинических исследований, как пилотных, так и многоцентровых, по лечению ОЛЛ взрослых, а также литературных данных послужил основой к разработке и созданию единого для всех возрастов протокола лечения острых лимфобластных лейкозов взрослых. Экспертом этого проекта стал профессор Франкфуртского университета Дитер Хельцер.

Первые больные были включены в протокол в ноябре 2008 г. К февралю 2012 г. в исследовании были зарегистрированы 150 больных из 24 центров. При проведении промежуточного анализа частота полной ремиссии составила 91,5%, смертность в индукции — 5,9%, частота случаев резистентности — 2,5%. Общая выживаемость в течение трех лет составила 72,4%, безрецидивная — 60,5%. За время применения протокола появились два параллельных — протоколы ОЛЛ-2009 для больных с Rh-пози-

тивным ОЛЛ (в сочетании с иматинибом) и для больных старше 55 лет (модифицированный по длительности и дозам глюкокортикоидов). Отмечен ряд особенностей ведения больных, расширены критерии включения (беременные с впервые установленным диагнозом ОЛЛ). Модифицированная версия протокола ОЛЛ-2009 приводится в этом издании (дополнения и изменения выделены подчеркиванием).

Протокол терапии больных острыми лимфобластными лейкозами

1. Критерии включения больных в протокол

Протокол подразумевает единую программу лечения для больных в возрасте от 15 до 55 лет. Протокол лечения больных ОЛЛ в возрасте старше 55 лет приводится в Приложении.

В протокол могут быть включены больные с острыми лимфобластными лейкозами, которые были госпитализированы в гематологические отделения любого региона Российской Федерации, принимающие участие в совместной работе по оптимизации терапии острых лейкозов.

Официально протокол стартовал в апреле 2009 г.

При отборе больных на лечение по этому протоколу должны соблюдаться следующие критерии.

1. Возраст в момент установления диагноза от 15 до 55 лет.
2. Диагноз ОЛЛ установлен на основании морфологического, цитохимического и иммунологического исследований опухолевых клеток костного мозга. Иммунофенотипирование является необходимым условием включения больных в исследование.
3. Отсутствие транслокации t(9;22) и/или химерного транскрипта *BCR/ABL* (обязательная информация). Больные с установленным диагнозом Ph-позитивного ОЛЛ включаются в параллельное исследование терапии Ph-позитивных ОЛЛ по программе «Ph+ALL-2012» с использованием ингибиторов тирозинкиназ.
4. В протокол могут быть включены больные лимфомами из предшественников Т-клеток с лейкемизацией и без нее.
5. В исследование могут быть включены беременные с первичным ОЛЛ на сроках гестации 13—40 недель (связаться с координационным центром).
6. Регистрация больного в течение первых 7 дней терапии глюкокортикоидами в координационном центре Кооперативной группы — ГНЦ МЗСР РФ (на сайте, затем по электронной почте или телефону).

2. Критерии исключения

1. Возраст старше 55 лет (больным старше 55 лет проводится лечение по модифицированной программе терапии пожилых больных ОЛЛ, приведенной в Приложении).

2. В-зрелый ОЛЛ (для больных с В-зрелым ОЛЛ проводится лечение по программе блоковой терапии).
3. Rh-позитивный ОЛЛ (при установлении диагноза Rh-позитивного ОЛЛ терапия осуществляется по протоколу «Rh+ALL-2012» с применением ингибиторов тирозинкиназ).
4. Рецидивы и резистентные к стандартной терапии формы ОЛЛ.
5. Предлеченность (критерием исключения не является терапия преднизолоном в течение недели). Если полихимиотерапия уже начата, то больной в исследование не включается, но ему может выполняться программа лечения, предлагаемая этим протоколом.
6. Лимфобластный криз ХМЛ.
7. Наличие второго активного опухолевого процесса.
8. Тяжелые сопутствующие заболевания, которые существенно затрудняют проведение химиотерапии по протоколу (многочисленные пороки развития, пороки сердца, болезни обмена веществ и др.).
9. Застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, нарушения ритма и проводимости, инфаркт миокарда.
10. Почечная недостаточность (уровень сывороточного креатинина более 0,2 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации менее 40 мл/мин).
11. Печеночная недостаточность (билирубин более 4 норм, альбумин менее 20 г/л, протромбиновый индекс менее 50%), острый гепатит.
12. Тяжелая пневмония (дыхательная недостаточность — одышка более 28—30 в минуту, артериальная гипоксемия — P_aO_2 менее 70 мм рт. ст.). При этом следует иметь в виду, что если в течение 2—3 дней состояние пациента стабилизировать не удастся, курс химиотерапии (предфаза) должен быть начат даже в условиях отделения интенсивной терапии, поскольку возможно исходное поражение легочной ткани лейкоэмическими клетками и без специфической терапии шансы на излечение пневмонии чрезвычайно малы.
13. Сепсис (септикопиемические очаги, нестабильность гемодинамики). Только высокая лихорадка без характерных признаков септицемии не служит поводом к отсрочке химиотерапии, так как она может носить специфический характер.
14. Угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечное, маточное, кровоизлияние в головной мозг).
15. Тяжелые психические нарушения (бред, тяжелый депрессивный синдром и другая продуктивная симптоматика), не связанные с терапией глюкокортикоидами.
16. Физическая несостоятельность, требующая постоянного ухода, кахексия (уровень общего белка ниже 35 г/л).
17. Декомпенсированный сахарный диабет (глюкоза крови выше 15 ммоль/л).

В том случае, если на момент поступления у больного было одно из вышеуказанных состояний (сепсис, пневмония, кровотечение, сахарный диабет и т. д.), но в результате интенсивного симптоматического лечения его удалось купировать в течение максимум 7—10 дней, то больной может быть включен в исследование по протоколу.

3. Представление данных для регистрации больных

Регистрация больного должна быть осуществлена on-line при установлении диагноза ОЛЛ. В течение первых 7 дней проведения предфазы глюкокортикоидами в координационный центр ГНЦ МЗСР для первичной регистрации необходимо предоставить (по телефону или электронной почте) следующие данные:

Ф. И. О., пол, возраст, дата рождения, дата диагноза, иммунологический вариант ОЛЛ, результат молекулярного и/или цитогенетического исследований, размеры печени и селезенки, наличие/отсутствие экстрамедуллярного поражения, наличие/отсутствие поражения средостения и ЦНС (при нейрорлейкемии указать цитоз в СМЖ), исходный лейкоцитоз, исходный бластоз в костном мозге и бластемия, наличие/отсутствие кровотечений и инфекций до начала лечения, исходная группа риска.

Если результаты каких-либо исследований на момент начала лечения еще не готовы, это не является препятствием для регистрации больного, о них можно сообщить позже.

Информацию о больных ОЛЛ, включенных в исследование по данному протоколу, необходимо предоставить в координационный центр в течение недели (в период проведения предфазы) по телефону (495) 612-43-13 либо по электронной почте elenap@blood.ru или jud@yandex.ru.

4. Диагностика острых лимфобластных лейкозов

План обследования больных

- Обязательные клинические исследования
 - Общий анализ крови.
 - Биохимический анализ крови (ЛДГ!).
 - Коагулограмма.
 - Анализ СМЖ (спинномозговая пункция).
 - Общий анализ мочи.
 - УЗИ органов брюшной полости.
 - УЗИ органов малого таза и консультация гинеколога для решения вопроса об овариопротекции.
 - Рентгенография грудной клетки в двух проекциях, оптимально — КТ грудной клетки.
 - КТ головы (очень желательно).
 - ЭКГ, Эхо-КГ.
- Обязательные исследования пунктата костного мозга
 - Морфологическое исследование бластных клеток.
 - Цитохимическое исследование бластных клеток.
 - Иммунофенотипирование бластных клеток.
 - Молекулярно-биологические исследования для выявления *BCR/ABL*.
- Желательные исследования пунктата костного мозга
 - Цитогенетическое исследование (стандартное, D-FISH).
 - Молекулярное исследование маркеров минимальной остаточной болезни (реаранжировки генов IgH и TCR).

Диагностика ОЛЛ

Морфологическая диагностика ОЛЛ

Диагноз острого лимфобластного лейкоза устанавливается при обнаружении в пунктате костного мозга 25% и более бластных клеток, морфологически и цитохимически характеризующихся как лимфобласты.

Следует подчеркнуть, что классификация FAB ОЛЛ сейчас не имеет практической ценности, поскольку для определения терапевтической тактики при ОЛЛ необходимы иммунофенотип бластных клеток, их цитогенетическая характеристика. Тем не менее L3-морфология бластных клеток (вакуолизация, базофилия цитоплазмы, выраженный атипизм) позволяет предположить В-зрелый фенотип ОЛЛ.

Цитохимическая характеристика бластных клеток при ОЛЛ

Цитохимическая характеристика бластных клеток представлена в табл. 4.

Таблица 4. Цитохимическая характеристика бластных клеток при ОЛЛ

Краситель	Реакция
Миелопероксидаза	Отрицательная
Судан черный	Отрицательный
Хлорацетатэстераза	Отрицательная
ШИК-реакция	Положительная, крупногранулярная
Неспецифическая эстераза	Отрицательная
Кислая фосфатаза	Может быть и положительной, и отрицательной

Иммунофенотипические варианты ОЛЛ

Иммунофенотипические варианты ОЛЛ представлены в табл. 5.

Больные с иммунофенотипическим вариантом В-зрелого ОЛЛ терапии по протоколу «ALL-2009» не подлежат.

Цитогенетическая и молекулярная характеристика ОЛЛ

Транслокация **t(9;22)/BCR-ABL** определяется в среднем у 25% взрослых больных.

При обнаружении t(9;22)/BCR-ABL больной включается в исследование по протоколу «Ph+ALL-2012».

Если возможности провести цитогенетическое или молекулярное исследование нет, то при наличии результатов иммунофенотипирования бластных клеток больной может быть включен в исследование.

Таблица 5. Иммунофенотипические варианты ОЛЛ

Иммунологические маркеры								
В-линейные ОЛЛ	HLA-DR	TdT	CD10	CD19	CD20	CD22	cytIg	sIg
Ранний пре-В*	+	+	—	+	—	—	—	—
Общий В	+	+	+	+	±	±	—	—
Пре-В	+	+	+	+	±	±	+	—
Зрелый В	+	—	±	+	+	+	—	+
Т-линейные ОЛЛ	HLA-DR	TdT	CD10	CD1a	CD2	sCD3	CD7	CD4 или CD8
Ранний Т	±	+	±	—	—	—/(cyt+)	+	—
Промежуточный Т (тимический)	—	+	±	+	+	+/(cyt—)	+	+
Зрелый Т	—	±	—	—	+	+/(cyt—)	+	+

Сокращения: cyt — цитоплазматический маркер; s — поверхностный маркер.

* Синонимы раннего пре-В-ОЛЛ: про-В-ОЛЛ, пре-пре-В-ОЛЛ.

Мониторинг минимальной остаточной болезни

Мониторинг минимальной остаточной болезни (МОБ) осуществляется только в тех клиниках, где есть возможность для всех больных проводить первоначальную диагностику и последующий мониторинг реанжировки генов IgH и TCR с помощью ПЦР с последующим направлением образцов костного мозга или выделенной из него ДНК в лабораторию ГНЦ МЗСР.

Независимо от возможностей мониторинга МОБ больной включается в исследование и ему проводится терапия по программе «ALL-2009».

Поражение ЦНС

Исходное поражение ЦНС имеется при следующих показателях:

- обнаружение в СМЖ при цитологическом исследовании цитоза более 15/3, то есть более 5 клеток в 1 мкл (СМЖ с примесью крови и наличием бластных клеток не считается признаком первичной нейролейкемии);
- выраженные клинические неврологические и менингеальные симптомы, обусловленные ОЛЛ;
- образования в головном мозге по данным КТ или МРТ;
- наличие паралича черепно-мозговых нервов.

Эти больные на протяжении всей терапии должны получать дексаметазон как базисный глюкокортикоидный гормон.

Облучение ЦНС предусмотрено при локальном опухолевом поражении, а также при невозможности интратекального введения препаратов.

Поражение средостения

У всех больных с опухолевой массой в переднем средостении необходимо мониторировать размеры образования в ходе лечения с помощью КТ и/или УЗИ. При наличии большой опухолевой массы в переднем средостении в дебюте заболевания и остаточной опухолевой массы перед поддерживающей терапией необходимо проведение лучевой терапии в суммарной дозе 36 Гр. Если больному предусмотрено проведение аутологичной ТКМ, то облучение выполняется только после трансплантации. Если больному предусмотрено проведение аллогенной ТКМ, то облучение не проводится.

Алгоритмы сбора образцов костного мозга

При установлении диагноза ОЛЛ с помощью морфоцитохимического исследования образец костного мозга должен быть направлен на:

1. Иммунофенотипирование (1 пробирка: 1 мл костного мозга) — **обязательно**.
2. Молекулярный анализ на *BCR/ABL* (1 пробирка: 2 мл костного мозга + 1 мл цитрата натрия) — обязательно.
3. Цитогенетическое исследование (2 пробирки по 1,5 мл костного мозга) — желательно.
4. Молекулярный анализ на МОБ (1 пробирка: 2 мл костного мозга + 1 мл цитрата натрия) — желательно.

Контрольные точки исследования

1. Морфологическое исследование пунктата костного мозга: в момент диагностики, на 8-й день лечения, на 36-й и 70-й дни индукции, после курсов консолидации II, III и V, затем один раз в 3 месяца или при подозрении на рецидив.

В случае обнаружения от 5 до 15% бластных клеток при морфологическом исследовании костного мозга на 70-й день индукции необходимо повторное исследование пунктата в течение недели на фоне восстановившегося кроветворения (количество нейтрофилов в периферической крови — $1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов — $100 \times 10^9/\text{л}$).

2. Иммунофенотипирование: в момент диагностики, в момент рецидива. При определении aberrантной экспрессии антигенов на опухолевых клетках может выполняться иммунофенотипический мониторинг МОБ.
3. Молекулярный анализ на химерный транскрипт *BCR/ABL*: в момент диагностики, в момент рецидива.
4. Стандартная цитогенетика: в момент диагностики, при наличии аномалий — на 70-й день, перед первым курсом поддерживающей терапии, при снятии с лечения. Молекулярно-генетическое исследование методом FISH (при обнаружении аномалий, к которым существуют зонды) можно выполнять чаще — на 36-й день, на 70-й день, перед первым курсом поддерживающей терапии, 1 раз в 6 месяцев во время поддерживающей терапии, при снятии с лечения.

5. Молекулярный анализ на реаранжировку генов IgH и TCR для мониторинга МОБ: в момент диагностики, на 70-й день индукции, на 133-й день лечения (после курса консолидации III), на 23-й неделе лечения (после курса консолидации V).

Выделение ДНК

Материалом для первичного анализа клональных перестроек вариабельного региона генов IgH и TCR, а также для мониторинга МОБ служит геномная ДНК, выделенная из образцов костного мозга.

I. Взятие материала.

В транспортную пробирку взять костный мозг больного в объеме 2,0 мл с 1,0 мл раствора цитрата натрия. Для предотвращения свертывания перемешать.

Доставить образец костного мозга необходимо не позднее чем через 24 часа от момента получения пунктата костного мозга. Температура при транспортировке образца должна быть +4°C (не замораживать!).

II. Выделение ДНК:

- 1) для выделения ядросодержащих клеток костный мозг смешать в соотношении 1:10 с 0,8% раствором хлорида аммония (NH_4Cl) с целью селективного лизиса эритроцитов;
- 2) выдержать 20 минут во льду;
- 3) осадить нелизированные ядросодержащие клетки центрифугированием со скоростью 1500 об/мин в течение 20 мин при температуре +4°C;
- 4) супернатант вылить, а осадок ресуспендировать в 0,5 мл раствора STE (NaCl — трис — ЭДТА) и перенести в пробирку Эппендорф объемом 1,5 мл;
- 5) к ресуспендированному осадку добавить 5 мкл раствора протеиназы К (20 мг/мл) и 50 мкл раствора додецилсульфата натрия (10%), перемешать и инкубировать в течение 12 часов при температуре 37°C или 3—4 часа при 55°C;
- 6) добавить в пробу 0,5 мл фенола, насыщенного буфером трис — HCl с pH 8,0; полученную смесь интенсивно суспендировать в течение 5 мин;
- 7) затем разделить фазы с помощью центрифугирования со скоростью 12 000 об/мин в течение 10 мин при комнатной температуре;
- 8) верхнюю водную фазу отобрать в отдельный Эппендорф объемом 1,5 мл;
- 9) добавить 0,5 мл смеси хлороформ/изоамиловый спирт (24:1); полученную смесь суспендировать в течение 5 мин;
- 10) затем разделить фазы с помощью центрифугирования со скоростью 12 000 об/мин в течение 10 мин при комнатной температуре;
- 11) верхнюю водную фазу отобрать в отдельный Эппендорф объемом 1,5 мл;
- 12) для осаждения ДНК добавить 3М ацетат натрия (1/10 объема) и 96% этанол (2,5 объема); выдерживать 2 часа при температуре –20°C;

- 13) для получения осадка ДНК пробирку центрифугировать со скоростью 12 000 об/мин в течение 10 мин при комнатной температуре;
 - 14) полученный осадок промыть 80% этанолом (осадок + 0,5 мл 80% этанола) и центрифугировать 2 мин со скоростью 12 000 об/мин;
 - 15) спирт слить;
 - 16) с целью длительного хранения ДНК к осадку добавить 0,6 мл 80% этанола; хранить при температуре -20°C .
- Температура при транспортировке ДНК костного мозга может составлять от -20°C до $+4^{\circ}\text{C}$.

5. Группы риска

Группа стандартного риска

1. Исходное число лейкоцитов ниже $30 \times 10^9/\text{л}$ для ОЛЛ из В-предшественников.
2. Исходное число лейкоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ для ОЛЛ из Т-предшественников.
3. Иммунофенотипический вариант: общий В-ОЛЛ, пре-В-ОЛЛ, тимический Т-ОЛЛ.
4. Активность ЛДГ ниже 2 норм.
5. Отсутствие транслокации t(4;11).
6. Процент бластных клеток в костном мозге на 8-й день лечения (после предфазы с глюкокортикоидами) менее 25%.
7. Ремиссия на 36-й день лечения (на момент завершения первой фазы индукции).

Группа высокого риска

1. Исходное число лейкоцитов выше $30 \times 10^9/\text{л}$ для ОЛЛ из В-предшественников.
2. Исходное число лейкоцитов выше $100 \times 10^9/\text{л}$ для ОЛЛ из Т-предшественников.
3. Иммунофенотипический вариант: ранний пре-В-ОЛЛ, ранний Т-ОЛЛ и зрелый Т-ОЛЛ.
4. Активность ЛДГ выше 2 норм.
5. Наличие транслокации t(4;11).
6. Процент бластных клеток в костном мозге на 8-й день лечения (после предфазы с глюкокортикоидами) 25% и более.
7. Отсутствие ремиссии на 36-й день лечения (на момент завершения первой фазы индукции).

Каждого критерия в отдельности достаточно для того, чтобы данный больной был отнесен к группе высокого риска.

Приведенные критерии используются не для модификации терапевтической тактики в ходе терапии (она унифицирована в данном исследовании), а для решения вопроса о необходимости выполнения ТКМ в первой ремиссии.

6. План терапии

Этапы терапии

Предфаза — 1—7-й дни = 1-я неделя (7 дней).

Первая фаза индукции — 8—36-й дни = 2—5-я недели (29 дней).

Вторая фаза индукции — 43—70-й дни = 7—10-я недели (28 дней).

Курс консолидации I — 71—91-й дни = 11—13-я недели (21 день).

Курс консолидации II — 92—105-й дни = 14—15-я недели (14 дней).

Курс консолидации III — 106—133-й дни = 16—19-я недели (28 дней).

Курс консолидации IV — 134—136-й дни = 20-я неделя (3 дня).

Курс консолидации V — 148—150-й дни = 22-я неделя (3 дня).

Поддерживающая терапия — 24—119-я недели (96 недель = 672 дня).

Всем больным при установлении морфологического диагноза острого лимфобластного лейкоза сразу начинают выполнение семидневной программы монотерапии преднизолоном (предфаза).

За день до начала предфазы или в первый день лечения обязательно выполняют люмбальную пункцию с введением трех препаратов. При наличии нейрорлейкемии, в том числе поражения вещества головного мозга (интратумора), в качестве базисной глюкокортикоидной терапии больные получают дексаметазон.

В период проведения предфазы выполняют основные диагностические исследования — иммунофенотипирование, цитогенетический и молекулярный анализ. Иммунофенотипирование должно быть выполнено до назначения глюкокортикоидных гормонов, так как они существенно изменяют интенсивность и профиль экспрессии антигенов.

В случае низкой чувствительности опухолевых клеток к преднизолону на 8-й день индукции (выявление 25% и более бластных клеток в костном мозге после предфазы) производится смена преднизолона на дексаметазон.

У больных с Т-лимфобластными лимфомами в отсутствие поражения костного мозга показателем чувствительности опухоли к преднизолону является динамика уменьшения опухолевого образования. Терапию преднизолоном продолжают при наличии следующих критериев: уменьшение опухолевого образования более чем на 30%, регрессия лимфоаденопатии и других очагов опухолевого поражения, количество бластных клеток в костном мозге менее 5% (в отсутствие изначальной лейкемизации) или менее 10% (при исходном поражении костного мозга менее чем с 25% бластных клеток). Отсутствия любого из этих критериев достаточно для того, чтобы данному больному была произведена смена преднизолона на дексаметазон.

При обнаружении транслокации t(9;22) с помощью стандартного цитогенетического исследования или выявления химерного гена BCR-ABL методом FISH больной переводится на терапию по протоколу «Ph+ALL-2012» в соответствии с возрастом.

Выделение больных в группу стандартного или высокого риска в соответствии с критериями, описанными в пункте 5, не влияет на терапевтическую тактику. Все больные в данном исследовании получают одинаковую терапию, но для больных из группы высокого риска предусмотре-

на возможность выполнения трансплантации аллогенного костного мозга (желательно — не ранее чем после завершения трех курсов консолидации).

После завершения консолидации всем больным проводят одинаковую поддерживающую терапию в течение двух лет.

В ходе постремиссионной терапии допустимо смещение введений цитостатических препаратов в рамках протокола и ротация курсов консолидации в зависимости от клинической ситуации и показателей гемограммы. При этом объем цитостатической нагрузки остается прежним.

Независимо от группы риска всем больным ОЛЛ при наличии у них сиблингов необходимо выполнить HLA-типирование для выявления потенциальных доноров костного мозга. Трансплантация аллогенных стволовых гемопоэтических клеток от родственного донора выполняется на сроке 6—8 месяцев полной ремиссии.

Для больных с Т-клеточным ОЛЛ, у которых не найден родственный донор, предусмотрено выполнение аутологичной ТКМ как курса поздней высокодозной консолидации после завершения курса консолидации III. В дальнейшем этим больным проводится поддерживающее лечение без введения антрациклиновых антибиотиков.

Каждый раз перед началом очередного этапа лечения (предфаза, I фаза индукции, II фаза индукции, курсы консолидации I, II, III, IV, V, поддерживающая терапия) вновь определяется площадь поверхности тела и соответственно пересчитываются дозы препаратов.

Индукция

Предфаза (1 неделя)

Дни 1—7	Преднизолон, 60 мг/м ² внутрь
День 8	Пункция костного мозга

Первая фаза индукции (4 недели)

Дни 8—28	Преднизолон, 60 мг/м ² внутрь (либо дексаметазон, 10 мг/м ² в/в в виде короткой 10-минутной инфузии <u>или внутрь</u> , если в пунктате на 8-й день 25% и более бластных клеток)*
Дни 29—35	Отмена преднизолона (либо дексаметазона)
Дни 8, 15, 22	Даунорубицин, 45 мг/м ² в/в (10—15-минутная инфузия) Винкристин, 2 мг в/в (10-минутная инфузия)
Дни 29, 36	L-аспарагиназа, 10 000 ед/м ² в/в (2-часовая инфузия)
Дни 0, 7, 14, 21, 28, 35	Люмбальные пункции (метотрексат, 15 мг; цитарабин, 30 мг; дексаметазон, 4 мг)
День 36	Пункция костного мозга (и, при необходимости, на момент полного завершения первой фазы индукции)

* Доза дексаметазона у больных старше 45 лет может быть снижена до 6 мг/м^2 с первой фазы индукции и далее во время всего лечения. При наличии тяжелого декомпенсированного сахарного диабета глюкокортикоиды могут быть отменены на 7—14 дней раньше даты, предусмотренной протоколом. При последующих курсах в случае повторной декомпенсации диабета доза гормонов может быть снижена: дексаметазона — до 6 мг/м^2 , преднизолона — до 40 мг/м^2 .

Перерыв между I и II фазами индукции составляет 1 неделю.

Вторая фаза индукции (4 недели)

Дни 43—70	Меркаптопурин, 25 мг/м^2 внутрь ежедневно
День 43	Циклофосфамид, 1000 мг/м^2 в/в (2-часовая инфузия)
Дни 45—48, 59—62	Цитарабин, 75 мг/м^2 в/в 1 раз в день (1-часовая инфузия)
Дни 50, 57, 64	L-аспарагиназа, $10\,000 \text{ ед/м}^2$ в/в (2-часовая инфузия)*
День 70	Люмбальная пункция (метотрексат, 15 мг; цитарабин, 30 мг; дексаметазон, 4 мг)
День 70	Пункция костного мозга (при наличии молекулярных или иммунофенотипических маркеров — выполнить исследование на МОБ)
* При возникновении аллергической реакции на нативную аспарагиназу препарат заменяется на пегилированную форму — пэгаспаргазу.	

Суточная доза меркаптопурина корректируется в зависимости от показателей лейкоцитов и тромбоцитов в клиническом анализе крови.

Между курсами индукции и консолидации перерыва нет. При консолидации длительность и способ введения препаратов такие же, как при индукции.

Консолидация

Курс консолидации I (3 недели)

Дни 71—84	Дексаметазон, 10 мг/м^2 в/в или внутрь
Дни 85—91	Отмена дексаметазона
Дни 71, 85	Доксорубицин, 30 мг/м^2 в/в Винкристин, 2 мг в/в

Между курсами консолидации I и консолидации II перерыва нет.

Курс консолидации II (2 недели)

Дни 92—105	Меркаптопурин, 50 мг/м^2 внутрь
Дни 92, 99	L-аспарагиназа, $10\,000 \text{ ед/м}^2$ в/в*
День 105	Люмбальная пункция (метотрексат, 15 мг; цитарабин, 30 мг; дексаметазон, 4 мг)

День 105	Пункция костного мозга
* При возникновении аллергической реакции на нативную аспарагиназу препарат заменяется на пэгилированную форму — пэгаспаргазу.	
Дни 92, 99	Пэгаспаргаза, 1000 ед/м ² в/в

Суточная доза меркаптопурина корректируется в зависимости от показателей лейкоцитов и тромбоцитов в клиническом анализе крови.

Между курсами консолидации II и консолидации III перерыва нет.

Курс консолидации III (4 недели)

Дни 106—133	Меркаптопурин, 25 мг/м ² внутрь
День 106	Циклофосфамид, 1000 мг/м ² в/в
Дни 108—111, 122—125	Цитарабин, 75 мг/м ² в/в 1 раз в день
Дни 113, 127	L-аспарагиназа, 10 000 ед/м ² в/в*
День 133	Пункция костного мозга (по возможности с молекулярным исследованием на МОБ)
* При возникновении аллергической реакции на нативную аспарагиназу препарат заменяется на пэгилированную форму — пэгаспаргазу.	
Дни 113, 127	Пэгаспаргаза, 1000 ед/м ² в/в

Суточная доза меркаптопурина корректируется в зависимости от показателей лейкоцитов и тромбоцитов в клиническом анализе крови.

Между курсами консолидации III и консолидации IV перерыва нет.

Курс консолидации IV (3 дня)

Дни 134—136	Дексаметазон, 30 мг/м ² в/в
День 134	Метотрексат, 1,5 г/м ² в/в в виде 24-часовой инфузии. Лейковорин, первое введение — 30 мг/м ² через 18 ч после завершения инфузии метотрексата, затем — по 15 мг/м ² через 24, 30, 36 ч после завершения инфузии метотрексата (эта схема рассчитана только на стандартные концентрации метотрексата в сыворотке, поэтому для точной дозировки Лейковорина целесообразно измерять концентрацию метотрексата)
День 136	L-аспарагиназа, 10 000 ед/м ² в/в*
* При возникновении аллергической реакции на нативную аспарагиназу препарат заменяется на пэгилированную форму — пэгаспаргазу.	
День 136	Пэгаспаргаза, 1000 ед/м ² в/в

Между курсами консолидации IV и консолидации V перерыв составляет 11 дней.

Курс консолидации V (3 дня)

Дни 148—150	Дексаметазон, 30 мг/м ² в/в
День 148	Цитарабин, 2 г/м ² 2 раза в день в/в в виде 3-часовой инфузии
День 150	L-аспарагиназа, 10 000 ед/м ² в/в*
* При возникновении аллергической реакции на нативную аспарагиназу препарат заменяется на пэгилированную форму — пэгаспаргазу.	
День 150	Пэгаспаргаза, 1000 ед/м ² в/в

Далее больному проводится поддерживающая терапия в течение 2 лет. Между курсами консолидации V и поддерживающей терапией перерыв составляет 11 дней.

Поддерживающая терапия

Программа поддерживающей терапии у всех больных одинаковая. Начало ее предполагается на 24-й неделе лечения после завершения курса консолидации V.

Перед началом поддерживающей терапии необходимо провести морфологическое исследование костного мозга, при наличии хромосомных aberrаций — цитогенетическое исследование, при наличии молекулярных или иммунофенотипических маркеров — исследование на МОБ.

Поддерживающая терапия продолжается 2 года и включает в себя 24 курса по 28 дней. Первые 3 курса химиотерапии проводятся с даунорубицином, последующие 21 курс проводятся без даунорубицина.

День 1	Винкристин, 2 мг в/в. Даунорубицин, 45 мг/м ² в/в (только в первых 3 курсах)
Дни 1—3	Дексаметазон, 10 мг/м ² внутрь
Дни 4—28	Меркаптопурин, 50 мг/м ² внутрь
Дни 2, 9, 16, 23	Метотрексат, 30 мг/м ² в/в или в/м
Дни 3, 10	L-аспарагиназа, 10 000 ед/м ² в/в или в/м*
* При возникновении аллергической реакции на нативную аспарагиназу препарат заменяется на пэгилированную форму — пэгаспаргазу.	
День 3	Пэгаспаргаза, 1000 ед/м ² в/в

Люмбальные пункции выполняют всем больным 1 раз в 3 месяца до окончания лечения.

Курсы поддерживающей химиотерапии проводятся без перерывов в течение 2 лет.

Суточные дозы меркаптопурина и метотрексата при поддерживающей терапии корректируются в зависимости от показателей клинического анализа крови.

**Принципы прерывания терапии во время выполнения
всей программы лечения**

В отсутствие инфекционных осложнений

- Терапия меркаптопурином и метотрексатом прерывается при уровне лейкоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ или уровне тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$.
- Терапия остальными цитостатическими препаратами прерывается при уровне лейкоцитов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$.

При наличии инфекционных осложнений

- Терапия всеми цитостатическими препаратами прерывается при уровне лейкоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$.

При неконтролируемых инфекциях, угрожающих жизни

- При сепсисе, тяжелой пневмонии с дыхательной недостаточностью, инвазивном аспергиллезе и других угрожающих жизни инфекциях терапия всеми цитостатическими препаратами прерывается независимо от уровня лейкоцитов.

Принципы отмены глюкокортикоидов

- При аспергиллезе и инвазивном кандидозе — отмена глюкокортикоидов.
 - При сепсисе — постепенная отмена глюкокортикоидов в связи с риском развития нарушений гемодинамики при стрессе (возможно назначение гидрокортизона).
 - При пневмоцистной инфекции глюкокортикоиды не отменяют.
- Более подробно терапевтическая тактика каждого этапа лечения описана ниже.

7. Профилактика нейролейкемии

Профилактика нейролейкемии проводится всем больным острым лимфобластным лейкозом.

Во время каждой люмбальной пункции проводят введение трех препаратов. Препараты вводят в разных шприцах. Общий объем вводимой жидкости должен составлять 10—16 мл. Для разведения используется дистиллированная вода. Метотрексат вводится в унифицированной дозе 15 мг. Приблизительный объем жидкости, вводимой с метотрексатом, составляет 5 мл, с цитарабином — 3 мл (доза препарата 30 мг), с дексаметазоном — 2 мл (доза 4 мг). Объем СМЖ, которую берут для исследования, составляет приблизительно 1/2 объема вводимых растворов.

Профилактика нейролейкемии с помощью интратекального введения препаратов (в общей сложности 15 пункций) выполняется:

- во время индукции: дни 0, 7, 14, 21, 28, 35, 70;
- после курса консолидации II: день 105;
- каждые 3 месяца в ходе поддерживающей терапии до завершения лечения.

Больным, которым была выполнена трансплантация аутологичного костного мозга, профилактика нейрорлейкемии проводится в рамках поддерживающей терапии. Больным, которым была выполнена трансплантация аллогенного костного мозга, профилактика нейрорлейкемии проводится с 100-го дня после трансплантации, далее 1 раз в 3 месяца, всего 6 интратекальных введений.

В ряде случаев при первой диагностической пункции цитоз в СМЖ соответствует нормальным показателям, однако на фоне профилактических введений отмечается увеличение показателей сверх 15/3 в отсутствие неврологической симптоматики (до 40/3—80/3 и более). В этих ситуациях диагноз нейрорлейкемии не устанавливается, так как цитоз с наибольшей вероятностью обусловлен токсическим действием вводимых эндолюмбально цитостатических препаратов. При обнаружении в ликворе цитоза, превышающего нормальные показатели, необходимо выполнить повторную люмбальную пункцию через неделю после предыдущей без введения препаратов. Если при второй пункции цитоз увеличивается или остается на прежнем уровне, необходимо через неделю выполнить еще одну люмбальную пункцию без введения препаратов. В большинстве случаев показатели СМЖ нормализуются.

Если помимо увеличения цитоза есть температурная реакция, неврологические проявления (головные боли, сонливость, загруженность и др.), то СМЖ необходимо отправить на бактериологическое и вирусологическое исследование. Если цитоз преимущественно нейтрофильный (> 50%), устанавливают диагноз бактериального менингита (необходима идентификация бактерий до вида) и проводят этиотропное лечение. Если цитоз преимущественно мононуклеарный, проводится дифференциальная диагностика с вирусным поражением головного мозга. Лимфоидный цитоз может быть обнаружен и при криптококковой инфекции.

Если неврологическая симптоматика сохраняется или усугубляется в течение 3—5 дней и при этом результаты ранее выполненных исследований были отрицательными, необходимо повторить люмбальную пункцию без введения препаратов и вновь отправить СМЖ на все бактериологические, микологические и вирусологические исследования.

Только при прогрессирующем увеличении цитоза (в трех пункциях без введения цитостатических препаратов) в отсутствие инфекционных причин может быть установлен диагноз нейрорлейкемии.

Если в период поддерживающей терапии, при сохранении полной клинико-гематологической ремиссии, у больного без температуры и грубой неврологической симптоматики (возможны неинтенсивные головные боли) при очередной люмбальной пункции определяется нарастание цитоза сверх 15/3 и цитоз представлен мононуклеарами, после исключения ряда дополнительных причин устанавливают диагноз экстрамедуллярного рецидива (нейрорлейкемии). Если цитоз превышает 100/3, чаще

всего диагностируется нейрорлейкемия. Рекомендуется всегда выполнять МРТ головного мозга с целью исключения экстрамедуллярного очага. При меньшем цитозе следует также выполнить МРТ и через неделю повторить люмбальную пункцию без введения цитостатических препаратов, провести исследования СМЖ и крови на все вирусы герпетической группы (вирус простого герпеса типов 1 и 2, ВЭБ, ЦМВ, герпесвирус человека типа 6) и токсоплазмоз. Затем через неделю выполняют еще одну люмбальную пункцию, также без введения цитостатических препаратов, и оценивают динамику показателей СМЖ, результатов исследования СМЖ и крови на маркеры вирусных инфекций. При наличии маркеров вирусных инфекций и отсутствии прогрессирующего нарастания цитоза диагноз нейрорлейкемии с большой вероятностью может быть исключен. Больным может быть назначена терапия противовирусными препаратами в течение 10—14 дней, после чего вновь выполняют люмбальную пункцию без введения цитостатических препаратов. Если маркеры известных вирусных инфекций не определяются, но есть герпетические высыпания на губах, крыльях носа или другой локализации, тоже может быть начата противовирусная терапия. При нормализации показателей цитоза следует вернуться к обычной схеме профилактики нейрорлейкемии через месяц после окончания противовирусной терапии. Если цитоз на фоне трех диагностических пункций без введения цитостатических препаратов прогрессивно увеличивается, то диагностируется нейрорлейкемия.

Если вследствие осложнений или технических трудностей осуществление полной программы профилактики нейрорлейкемии интратекальными введениями цитостатических препаратов не представляется возможным, то больным рекомендуется выполнить краниальное облучение в дозе 24 Гр.

Необходимо помнить, что после выполнения краниального облучения при необходимости интратекального введения цитостатических препаратов метотрексат интратекально вводить категорически запрещено в связи с риском развития лейкоэнцефалопатии. После краниального облучения нельзя использовать в качестве режима кондиционирования перед трансплантацией аллогенного костного мозга тотальное облучение тела.

8. Лечение нейрорлейкемии

В случае обнаружения в СМЖ при первой диагностической люмбальной пункции цитоза более 15/3 (то есть более 5 клеток в 1 мкл) диагностируется нейрорлейкемия.

При выявлении нейрорлейкемии или наличии интратумора в головном мозге во всех последующих курсах химиотерапии в качестве базисного глюкокортикоидного гормона больному назначают дексаметазон вместо преднизолона.

Лечение нейрорлейкемии и экстрамедуллярного поражения головного мозга проводится путем введения в спинномозговой канал трех препаратов (цитарабина, метотрексата, дексаметазона — в дозах, указанных выше).

После первой диагностической последующие лечебные пункции должны производиться с интервалом 2—3 дня до развития глубокой цито-

пении: числа лейкоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов менее $20,0 \times 10^9/\text{л}$. Частота пункций может быть снижена до одной в неделю после получения трех результатов, свидетельствующих о нормализации цитоза и регрессии экстрамедуллярного очага в головном мозге. Последующие пункции выполняются после завершения агранулоцитоза на фоне второй фазы индукции с частотой 1 раз в неделю. В период консолидации выполняют люмбальные пункции на 78, 91, 105 и 120-й дни (то есть с интервалом 2 недели до начала курсов консолидации с применением высокодозного метотрексата и цитарабина). В дальнейшем в течение двух лет поддерживающей терапии пункции выполняют с интервалом 2 месяца.

При сохраняющемся цитозе более $15/3$ при 5-й люмбальной пункции рекомендуется включить в программу лечения нейролейкемии краниальное облучение в суммарной дозе 24 Гр.

Если на фоне лечения имеются признаки прогрессирования нейролейкемии, продолжают выполнять люмбальные пункции и на фоне цитопении, и на фоне возможных осложнений, с ней связанных.

9. Характеристика препаратов, используемых для профилактики и лечения нейролейкемии

- Метотрексат — антиметаболит, аналог фолиевой кислоты, ингибирует дигидрофолатредуктазу, фермент, который восстанавливает дигидрофолат в тетрагидрофолат; последний и является непосредственным участником синтеза пуриновых нуклеотидов. Метотрексат влияет на синтез ДНК, нарушает восстановление ее целостности. Интратекально должен вводиться метотрексат, который не содержит консервант — бензиловый спирт (этот консервант содержится в препаратах отечественного и чешского производства). Именно с этим веществом связаны многие побочные эффекты при введении метотрексата в спинномозговой канал. Производит метотрексат без данного консерванта компания «Эбеве Фарма» (Австрия).
- Цитарабин. Для интратекального введения можно использовать лишь препарат производства компаний «Пфайзер Инк» (США), «Эбеве Фарма» (Австрия).
- Дексаметазон. Для интратекального введения также следует использовать лишь те препараты, в состав которых не входит консервант — бензиловый спирт.

10. Терапевтическая тактика в ходе предфазы и индукции ремиссии

Больным, принятым на лечение по протоколу, предфаза и индукционный курс проводятся строго в соответствии с программой лечения.

За 2—3 дня до начала химиотерапии каждому пациенту назначается аллопуринол в дозе $300 \text{ мг}/\text{м}^2$. С первого дня курса увеличивается объем выпиваемой жидкости до 2 литров в день с контролем диуреза. При большой опухолевой массе (гиперлейкоцитоз, поражение средостения и т. д.)

с первого дня курса назначается гидратирующая терапия (3 л/м^2) на фоне форсирования диуреза. Параллельно должна быть проведена коррекция электролитного баланса.

Если у пациента при постановке диагноза острого лейкоза в периферической крови определяется гиперлейкоцитоз (свыше $100 \times 10^9/\text{л}$), но вариант лейкоза пока еще не определен, можно с осторожностью рекомендовать назначение гидроксимочевины в дозе 100 мг/кг в день. При менее выраженном лейкоцитозе, особенно в отсутствие клиники лейкостазов, назначение гидроксимочевины нецелесообразно и опасно (при ОЛЛ возможно развитие ОПН).

Если на фоне гиперлейкоцитоза (более $100 \times 10^9/\text{л}$) имеются очевидные признаки лейкоцитарных стазов (спутанное сознание, интерстициальное поражение легких за счет сосудистого компонента, одышка), наряду с назначением гидроксимочевины целесообразно проведение 1—2 сеансов лейкоцитафереза/плазмафереза. При остром лимфобластном лейкозе клинические проявления лейкостазов в подавляющем большинстве случаев отсутствуют.

В дальнейшем при установлении лимфобластного варианта острого лейкоза начинается предфаза преднизолоном.

Расчет доз цитостатических препаратов проводится в соответствии с площадью поверхности тела больного. При весе больного более 100 кг расчет доз цитостатических препаратов должен проводиться в соответствии с формулой «Идеальная масса + 10%».

В период предфазы проводят необходимые дополнительные лабораторные исследования (иммунофенотипирование, цитогенетическое, молекулярное исследование).

После завершения предфазы на 8-й день выполняют контрольную пункцию костного мозга. Если в пунктате обнаруживается менее 25% бластных клеток, то продолжают выполнение запланированной программы, если 25% и более, преднизолон заменяют на дексаметазон в дозе 10 мг/м^2 .

Доза дексаметазона у больных старше 45 лет может быть снижена до 6 мг/м^2 с первой фазы индукции и далее во время всего лечения. При наличии тяжелого декомпенсированного сахарного диабета глюкокортикоиды могут быть отменены на 7—14 дней раньше даты, предусмотренной протоколом. При последующих курсах в случае повторной декомпенсации диабета доза гормонов может быть снижена: дексаметазона — до 6 мг/м^2 , преднизолона — до 40 мг/м^2 .

Дексаметазон во время индукционной химиотерапии используется внутривенно в 2 приема в день в первой половине дня. Допустимо применение препаратов для гастропротекции (Алмагель или Фосфалюгель, по 1 столовой ложке 3 раза в день за 30 минут до еды; фамотидин, по 20 мг 2 раза в день утром и вечером).

У больных с Т-лимфобластными лимфомами в отсутствие поражения костного мозга показателем чувствительности опухоли к преднизолону является динамика уменьшения опухолевого образования. Терапию преднизолоном продолжают при наличии следующих критериев: уменьшение опухолевого образования более чем на 30%, регрессия лимфоаде-

нопатии и других очагов опухолевого поражения, количество бластных клеток в костном мозге менее 5% (в отсутствие изначальной лейкемизации) или менее 10% (при исходном поражении костного мозга менее чем с 25% бластных клеток). Отсутствия любого из этих критериев достаточно для того, чтобы данному больному была произведена смена преднизолона на дексаметазон.

У больных с Т-лимфобластными лейкозами/лимфомами, при которых определяется значительное поражение средостения, индукционное лечение целесообразно выполнять на фоне применения гепарина (постоянная инфузия в дозе не более 12 000 ед в сутки).

При назначении глюкокортикоидных гормонов в период предфазы, особенно у молодых людей, необходимо помнить о возможности развития синдрома распада опухоли. Синдромом распада опухоли (тумор-лизис синдромом) называют комплекс синдромов, развивающихся на фоне массивного распада опухоли (стремительное снижение числа лейкоцитов и значительное уменьшение органомегалии за короткий отрезок времени) и сопровождающихся полиорганной недостаточностью: острая почечная недостаточность (олигоанурия на фоне гиперурикемии, гиперфосфатемии, гиперкреатининемии, увеличения уровня мочевины и активности ЛДГ, гиперкалиемии), дыхательная недостаточность, объемная перегрузка, ДВС-синдром.

При развитии синдрома распада опухоли во время предфазы (2—3% больных) следует сделать перерыв в лечении и отложить начало первой фазы индукции до восстановления функции почек, купирования дыхательной недостаточности. Нужно провести 1—2 сеанса плазмафереза с коррекцией водно-электролитных и метаболических нарушений, при необходимости — гемодиализ.

Необходимо помнить, что на фоне применения винкристина в первой фазе индукции (а также в других фазах лечения) нельзя назначать флуконазол — риск развития полинейропатии увеличивается в несколько раз.

В случае тяжелой нейропатии (боли в конечностях, запоры, атония мочевого пузыря) возможны снижение дозы винкристина до 1 мг/м² или даже его отмена во время индукционной терапии. Необходимо связаться с координатором исследования.

Во время проведения индукционной фазы лечения перерывы и временные сдвиги в терапии допустимы только в случае инфекционных осложнений, протекающих с фебрильной лихорадкой на фоне глубокого агранулоцитоза. Лейкопения (агранулоцитоз) и/или тромбоцитопения сами по себе не являются достаточным основанием для прерывания химиотерапии в периоде индукции.

Если число лейкоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, но инфекционные осложнения отсутствуют, терапия не прекращается.

При наличии инфекции (сепсис, тяжелая пневмония с дыхательной недостаточностью, инвазивный аспергиллез легких, лихорадка более 38,5°C) и числе лейкоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ цитостатическая терапия прекращается, начинается постепенная отмена глюкокортикоидных гормонов. При установлении инвазивного аспергиллеза глюкокортикоидная терапия прекращается сразу.

Если число лейкоцитов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, но инфекционные осложнения отсутствуют, возможно продолжение цитостатической терапии в зависимости от условий пребывания и сопроводительной терапии (необходимо связаться с координационным центром).

Программа индукционной химиотерапии возобновляется с того момента, когда была прервана, при отсутствии лихорадки в течение 3 дней (за исключением инвазивного аспергиллеза и септического шока — для этих состояний вариант цитостатической терапии обсуждается в разделе 14).

Профилактика и лечение инфекционных осложнений более подробно описаны в разделе 14.

Развитие лейкопении (агранулоцитоза) без признаков тяжелой инфекции не является основанием для отмены аспарагиназы. Коррекция условий введения аспарагиназы описана в разделе 13.

На 36-й день терапии после завершения I фазы индукции выполняют контрольную пункцию костного мозга.

По данным морфологического исследования костного мозга после I фазы индукции констатируется наличие или отсутствие клинико-гематологической ремиссии. При наличии в дебюте заболевания хромосомных aberrаций необходимо также контрольное цитогенетическое исследование.

Отсутствие ремиссии на 36-й день терапии после завершения I фазы индукции является прогностическим фактором. В этом случае больного относят к группе высокого риска. Терапию по протоколу «ALL-2009» продолжают по запланированной программе, независимо от факта достижения ремиссии, но обязательно рассматривают возможность выполнения больному ТКМ.

Выполнение **II фазы индукции** начинают через неделю после I фазы индукции при соблюдении следующих условий:

- отсутствие тяжелой инфекции;
- лейкоциты более $2,5 \times 10^9/\text{л}$;
- гранулоциты более 750 в 1 мкл;
- тромбоциты более $100 \times 10^9/\text{л}$.

Необходимо соблюдать принцип непрерывности терапии. Для этого нужна своевременная коррекция дозы меркаптопурина в зависимости от числа лейкоцитов:

Число лейкоцитов	Число тромбоцитов	Доза меркаптопурина
Более $2,0 \times 10^9/\text{л}$	Более $100 \times 10^9/\text{л}$	100% дозы
От $1,0 \times 10^9/\text{л}$ до $2,0 \times 10^9/\text{л}$	От $50 \times 10^9/\text{л}$ до $100 \times 10^9/\text{л}$	50% дозы
Менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$	Менее $50 \times 10^9/\text{л}$	0%

Во II фазе индукции возможны перерывы в лечении, которые обусловлены развитием агранулоцитоза и инфекционных осложнений.

Если уровень лейкоцитов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$, цитостатическая терапия прерывается только в случае неконтролируемых инфекций, угрожающих жизни (сепсис, тяжелая пневмония с дыхательной недостаточностью, инвазивный аспергиллез). В отсутствие инфекций терапия продолжается в полном объеме: допускается только снижение дозы меркаптопурина

или отмена меркаптопурина при уровне лейкоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и уровне тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$.

В случае временной отмены меркаптопурина терапию аспарагиназой продолжают. В случае развития лейкопении на фоне отмены меркаптопурина продолжают также введения цитарабина. Этот период без приема меркаптопурина, но с введениями аспарагиназы и цитарабина засчитывается в общую продолжительность лечения. Если же прекращается терапия меркаптопурином и цитарабином, то перерыв в общую продолжительность лечения не засчитывается.

Коррекция условий введения аспарагиназы описана в разделе 13.

Если терапия прерывалась, то программа индукции возобновляется при восстановлении показателей периферической крови (число лейкоцитов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов — более $50 \times 10^9/\text{л}$) и отсутствии лихорадки в течение 3 дней. Программа лечения возобновляется с того момента, когда была прервана.

Условия сопроводительной терапии более подробно описаны в разделе 14.

После полностью выполненной программы индукции на 70-й день терапии вновь проводится пункция костного мозга (эта пункция выполняется фактически перед курсом консолидации). В этот момент необходимо повторить цитогенетическое и молекулярное исследования, для того чтобы уточнить глубину достигнутой полной ремиссии — клинико-гематологическая, цитогенетическая, молекулярная. В клиниках, проводящих мониторинг МОБ, необходимо также исследовать пунктат костного мозга на реаранжировки генов IgH и TCR.

Клинико-гематологическая ремиссия констатируется при наличии в пунктате костного мозга менее 5% бластных клеток, количестве нейтрофилов в периферической крови более $1,5 \times 10^9/\text{л}$, количестве тромбоцитов, равном или превышающем $100 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии экстрамедуллярных очагов лейкемического роста.

В среднем у 15% больных после констатации полной клинико-гематологической ремиссии после первой фазы индукции в пунктате костного мозга, полученном на 70-й день протокола, выявляется увеличение процента бластных клеток с 6 до 15%. В таких ситуациях рекомендуется повторная пункция костного мозга через 5—7 дней на фоне полного восстановления показателей периферической крови. При повторной пункции процент бластных клеток в большинстве случаев нормализуется. Если процент остается повышенным, но отсутствуют все другие признаки лейкемического процесса, целесообразно выполнить еще одну пункцию костного мозга через неделю. По нашему опыту, в итоге у всех больных процент бластных клеток соответствовал нормальным параметрам. Терапевтическая тактика у таких больных не изменяется.

Цитогенетическая ремиссия констатируется, если в пунктате костного мозга стандартными цитогенетическими методами не выявляются исходные аномалии кариотипа.

Молекулярная ремиссия констатируется тогда, когда методом ПЦР (чувствительность 10^{-4}) не определяется химерный транскрипт.

Независимо от группы риска всем больным ОЛЛ в ремиссии показано типирование сиблингов для выявления потенциальных доноров костного мозга.

Если после выполнения двух фаз индукции клинико-гематологическая ремиссия не достигнута, то ОЛЛ считается резистентным и больным проводят программу, предусмотренную для резистентных форм ОЛЛ.

Перерыв в лечении между завершением индукции и началом консолидации не предусмотрен.

Если показатели периферической крови восстановились, но у больного продолжают наблюдаться инфекционные осложнения, то до начала курса консолидации можно продолжить прием меркаптопурина в прежней дозе (при необходимости с коррекцией дозы).

11. Терапевтическая тактика в ходе консолидирующего лечения

Перед началом каждого курса консолидации площадь поверхности тела определяют вновь и соответственно пересчитывают дозы препаратов. При весе больного более 100 кг расчет доз цитостатических препаратов должен проводиться в соответствии с формулой «Идеальная масса + 10%».

Перерывов во время проведения курсов консолидации I, II и III, а также между этими курсами не предусмотрено. Начало каждого курса консолидации возможно при соблюдении следующих условий:

- отсутствие тяжелой инфекции;
- лейкоциты более $1,0 \times 10^9/\text{л}$;
- тромбоциты более $50 \times 10^9/\text{л}$.

При проведении курса **консолидации I** суточная доза дексаметазона может быть снижена до $6 \text{ мг}/\text{м}^2$ у больных старше 45 лет. Дексаметазон во время консолидирующей химиотерапии может использоваться как внутривенно в 2 приема в день в первой половине дня, так и перорально. Доза при переходе с внутривенного введения на прием внутрь (и наоборот) не пересчитывается.

Цитостатическую терапию в рамках курса консолидации I прекращают при наличии инфекции (сепсис, тяжелая пневмония с дыхательной недостаточностью, инвазивный аспергиллез легких, лихорадка более $38,5^\circ\text{C}$) и числе лейкоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$. Если число лейкоцитов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, но инфекционные осложнения отсутствуют, терапию не прекращают.

При проведении курсов **консолидации II и III** обязательна своевременная коррекция дозы меркаптопурина в зависимости от числа лейкоцитов и тромбоцитов:

Число лейкоцитов	Число тромбоцитов	Доза меркаптопурина
Более $2,0 \times 10^9/\text{л}$	Более $100 \times 10^9/\text{л}$	100% дозы
От $1,0 \times 10^9/\text{л}$ до $2,0 \times 10^9/\text{л}$	От $50 \times 10^9/\text{л}$ до $100 \times 10^9/\text{л}$	50% дозы
Менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$	Менее $50 \times 10^9/\text{л}$	0%

Если число лейкоцитов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$, цитостатическую терапию прерывают только в случае неконтролируемых инфекций, угрожающих жизни (сепсис, тяжелая пневмония с дыхательной недостаточностью, инвазивный аспергиллез).

Развитие лейкопении (агранулоцитоза) без признаков тяжелой инфекции не является основанием для отмены аспарагиназы. В случае временной отмены меркаптопурина терапия аспарагиназой продолжается. Продолжают и введения цитарабина. Этот период без приема меркаптопурина, но с введениями аспарагиназы и цитарабина засчитывается в общую продолжительность лечения. Если же прекращается терапия меркаптопурином и цитарабином, то перерыв в общую продолжительность лечения не засчитывается.

Курсы химиотерапии возобновляют при восстановлении показателей периферической крови (уровне лейкоцитов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов — более $50 \times 10^9/\text{л}$) и отсутствии лихорадки в течение 3 дней. Программа лечения возобновляется с того момента, когда была прервана. Если терапия в ходе консолидирующего лечения прерывается более чем на 3 дня, необходимо обсудить это с координационным центром.

Курсы консолидации I, II и III можно ротировать между собой, если этого требует клиническое состояние больного. Ротацию курсов консолидации необходимо обсудить с координационным центром.

При проведении консолидирующей терапии необходимо в полном объеме выполнять программу выхаживания: трансфузионная заместительная терапия, инфузионная терапия, антибиотикотерапия. Условия сопроводительной антибактериальной терапии подробно описаны в разделе 14.

Курсы консолидации IV и V включают в себя применение метотрексата и цитарабина в высоких дозах. Между курсами консолидации IV и V предусмотрен перерыв длительностью 11 дней.

При проведении курсов с метотрексатом и цитарабином в высоких дозах следует увеличить объем водной нагрузки до $1,5 \text{ л/м}^2$ в сутки.

В качестве профилактики цитарабинового конъюнктивита следует закапывать в глаза капли, содержащие глюкокортикоидные гормоны, как минимум 2 раза в день.

Введение метотрексата осуществляют в течение 24 часов. Одну пятую часть дозы вводят за 10 минут, оставшиеся 4/5 дозы вводят за 23 часа 50 минут. Введение Лейковорина осуществляют по следующей схеме: первая доза 30 мг/м^2 — через 18 часов после завершения инфузии метотрексата, затем по 15 мг/м^2 через 24, 30 и 36 часов после завершения инфузии метотрексата. Эта схема рассчитана только на стандартные концентрации метотрексата в сыворотке, поэтому для точной дозировки Лейковорина целесообразно измерять концентрацию метотрексата. При измерении уровня метотрексата в сыворотке доза и время введения Лейковорина определяются по схеме, представленной на рис. 5.

Если через 18 часов после завершения инфузии метотрексата концентрация препарата в сыворотке составляет от 1 до 5 мкмоль/л, то инфузия Лейковорина проводится согласно представленной схеме. Если же име-

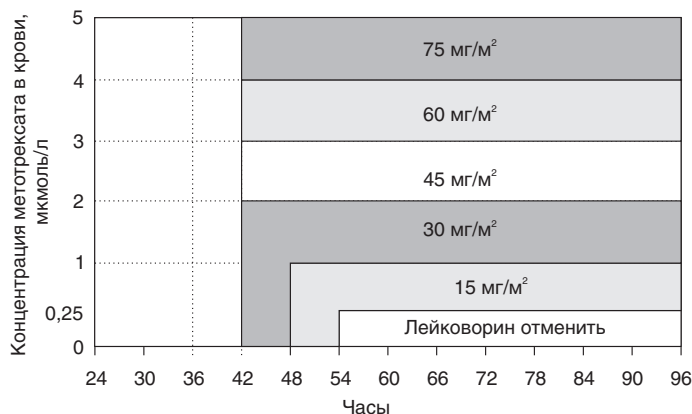


Рисунок 5. Расчет дозы Лейковорина в зависимости от концентрации метотрексата в крови.

ется нетипичное повышение концентрации метотрексата в крови (через 18 часов после завершения инфузии метотрексата его уровень в сыворотке выше 5 мкмоль/л), необходимо увеличить дозу вводимого Лейковорина, рассчитав ее по формуле:

$$\text{Лейковорин (мг)} = \text{Концентрация метотрексата (мкмоль/л)} \times \text{Вес больного (кг)}.$$

В этой дозе Лейковорин вводится каждые 6 часов до снижения концентрации метотрексата в сыворотке ниже 5 мкмоль/л, после чего необходимо продолжить введение Лейковорина каждые 6 часов в дозе согласно представленной схеме.

При задержке выведения метотрексата необходим тщательный контроль за функцией почек с выполнением пробы Реберга и перерасчетом доз сопутствующих препаратов в зависимости от клиренса креатинина.

Для предупреждения стоматита в связи с применением метотрексата в высоких дозах после окончания инфузии метотрексата возможен пероральный прием Лейковорина: 50 мг препарата разводят в половине стакана кипяченой теплой воды, выпивают один глоток каждые 2 часа, предварительно ополоснув им ротовую полость.

У больных со значительным снижением клиренса метотрексата целесообразно выполнить исследования на наличие мутаций в гене метилентетрагидрофолатредуктазы, определить уровень гомоцистеина. При обнаружении гомозиготной мутации или повышенного уровня гомоцистеина в сыворотке рекомендуется назначить фолиевую кислоту. Все последующие введения метотрексата (стандартные небольшие дозы) выполняются под строжайшим контролем токсичности препарата. В ряде случаев, при развитии тяжелых побочных эффектов метотрексата (ОПН, поражение ЦНС), препарат полностью отменяют.

Курсы консолидации IV и V можно ротировать между собой, если этого требует клиническое состояние больного. Ротацию курсов консолидации необходимо обсудить с координационным центром.

Для больных с Т-клеточным ОЛЛ после курса консолидации III предусмотрено выполнение аутологичной ТКМ в случае возможности ее проведения в клиническом центре, участвующем в исследовании.

После курса консолидации II на 105-й день терапии выполняют контрольную пункцию костного мозга с морфологическим исследованием пунктата.

После курса консолидации III на 133-й день терапии выполняют морфологическое исследование костного мозга. В клиниках, проводящих мониторинг МОБ, необходимо также исследовать пунктат костного мозга на реаранжировки генов IgH и TCR перед началом курса консолидации IV (на 133-й день терапии) и перед началом поддерживающей терапии. Наличие маркеров МОБ на 133-й день терапии является прогностическим фактором, однако не влияет на стратификацию больных в протоколе «ALL-2009».

Больным с В-линейным ОЛЛ, у которых есть родственные доноры, рекомендуется аллогенная ТКМ. Проведение аллогенной ТКМ в первой ремиссии не показано больным моложе 21 года, у которых нет МОБ на 19-й неделе терапии.

Если после индукционной терапии у больного сохранялась спленомегалия и перед началом поддерживающей терапии размеры селезенки остаются прежними, то больным с В-линейным ОЛЛ и перенесшим аутологичную ТКМ больным с Т-линейным ОЛЛ рекомендуется выполнение спленэктомии.

При наличии большой опухолевой массы в переднем средостении в дебюте заболевания и остаточной опухолевой массы перед поддерживающей терапией необходимо проведение лучевой терапии с суммарной очаговой дозой 36 Гр. Если больному предусмотрено проведение аутологичной ТКМ, то облучение выполняется только после трансплантации. Если больному предусмотрено проведение аллогенной ТКМ, то облучение не проводится.

Между курсом консолидации V и поддерживающей терапией предусмотрен перерыв длительностью 11 дней.

12. Терапевтическая тактика в ходе поддерживающего лечения

Перед началом поддерживающей терапии выполняют пункцию костного мозга с морфологическим исследованием, а также цитогенетическим исследованием (если в дебюте заболевания выявлялись хромосомные aberrации) и молекулярным исследованием на МОБ (при проведении в клиническом центре мониторинга МОБ).

Программа поддерживающей терапии одинакова для всех больных и состоит из 24 курсов по 28 дней каждый без перерывов.

Первые три курса поддерживающей терапии включают даунорубицин. В последующих 21 курсе химиотерапии антрациклины не используют.

Поддерживающая терапия для больных с Т-ОЛЛ после выполнения аутологичной ТКМ в «лимфомном» режиме кондиционирования ВЕАМ проводится по общей схеме (за исключением антрациклиновых антибиотиков).

Начало поддерживающей терапии возможно при соблюдении следующих условий:

- сохранение полной ремиссии;
- отсутствие инфекционных осложнений;
- лейкоциты более $2,5 \times 10^9/\text{л}$;
- гранулоциты более 750 в 1 мкл;
- тромбоциты более $100 \times 10^9/\text{л}$.

Во время поддерживающей терапии и между ее курсами перерывы в лечении не предусмотрены. Всем больным рекомендуется по мере возможности проводить поддерживающее лечение амбулаторно.

В трехдневных курсах дексаметазона рекомендуется пероральный прием препарата.

При развитии у больного асептического некроза головки тазобедренной кости необходимы полная отмена глюкокортикоидов и проведение поддерживающей терапии без дексаметазона с заменой его на меркаптопурин в 1—3-й дни курса. Также необходимо проводить МРТ для динамического наблюдения за костной тканью совместно с ортопедами в связи с возможной необходимостью протезирования сустава. В качестве консервативной терапии рекомендуется применение бифосфонатов и кальцитонина, например Миакальцика в виде назального спрея с содержанием 200 МЕ кальцитонина в 1 мл (1 введение). Введение назального спрея Миакальцик рекомендуется производить поочередно то в один, то в другой носовой ход в течение 2 недель, после чего сделать перерыв в лечении. При необходимости курс можно повторить через месяц. При выраженных костных деструктивных изменениях возможно применение золедроновой кислоты (Зомета) или памидроновой кислоты (Аредиа) 1 раз в месяц. Препарат Зомета (4 мг в 5 мл раствора) разводят в 250 мл физиологического раствора и вводят в/в капельно. Пациентам также следует дополнительно назначить препараты кальция внутрь и витамин D.

Необходимо помнить, что на фоне применения винкристина нельзя назначать флуконазол в связи с риском развития полинейропатии, который увеличивается в несколько раз. Вориконазол и итраконазол тоже не рекомендуется применять за 2 дня до и в течение 3 дней после введения винкристина.

При проведении поддерживающего лечения обязательна своевременная коррекция доз меркаптопурина и метотрексата в зависимости от числа лейкоцитов и тромбоцитов:

Число лейкоцитов	Число тромбоцитов	Доза меркаптопурина и метотрексата
Более $2,0 \times 10^9/\text{л}$	Более $100 \times 10^9/\text{л}$	100% дозы
От $1,0 \times 10^9/\text{л}$ до $2,0 \times 10^9/\text{л}$	От $50 \times 10^9/\text{л}$ до $100 \times 10^9/\text{л}$	50% дозы
Менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$	Менее $50 \times 10^9/\text{л}$	0%

Еженедельное применение метотрексата возможно как внутривенным, так и внутримышечным путем, что особенно актуально в амбулаторных условиях. Пероральный прием метотрексата в суточной дозе более 30 мг недопустим в связи с недостаточной биодоступностью препарата при приеме внутрь и более высокой вероятностью развития стоматита.

У некоторых больных на фоне применения метотрексата развивается глубокий дефицит фолатов с характерными изменениями кожи и слизистых, с длительными периодами лейкопении, затрудняющими проведение полихимиотерапии, с нарастанием анемии, требующей заместительной терапии. Дефицит фолатов подтверждается обнаружением мегалобластического кроветворения в пунктате костного мозга. В этих случаях целесообразно назначение курсов фолиевой кислоты.

Во время поддерживающей терапии нативную аспарагиназу лучше вводить внутривенно, но можно и внутримышечно. Коррекция условий введения аспарагиназы описана в разделе 13. При прекращении введения аспарагиназы необходимо сообщить в координационный центр о причинах отмены и суммарной дозе препарата, использованной в лечении данного больного.

Длительность поддерживающей терапии составляет около 2 лет (96 недель). В общей сложности длительность всей терапии от момента ее начала составляет около 2,5 года (119 недель).

13. Побочные эффекты аспарагиназы

Оценка гиперчувствительности к аспарагиназе предложена Kurtzberg [13] и включает следующие градации.

- 1-я степень — локальные реакции в месте инъекции в виде гиперемии кожи, отека или инфильтрации подкожно-жировой клетчатки диаметром менее 10 см, сохраняющиеся менее 24 часов на фоне терапии антигистаминными/глюкокортикоидными препаратами;
- 2-я степень — уртикарная сыпь (крапивница), сохраняющаяся менее 24 часов на фоне терапии антигистаминными/глюкокортикоидными препаратами;
- 3-я степень — бронхоспазм, отек Квинке, тяжелая локальная реакция диаметром более 10 см или сохраняющаяся более 24 часов на фоне терапии антигистаминными/глюкокортикоидными препаратами;
- 4-я степень — анафилаксия, артериальная гипотензия.

Гиперчувствительность 1-й и 2-й степени не является противопоказанием к продолжению терапии аспарагиназой. Рекомендуется в/в введение препарата с максимальной продолжительностью инфузии 8 часов с премедикацией антигистаминными или глюкокортикоидными препаратами. Необходимо наблюдение за пациентом в течение всего периода инфузии и 2 часа после ее окончания.

Гиперчувствительность 3-й и 4-й степени является противопоказанием к продолжению терапии нативной аспарагиназой.

При гиперчувствительности 1, 2 и 3-й степени возможна замена нативной аспарагиназы на альтернативный препарат — пэгаспаргазу в дозе

1000 ед/м². О смене препарата аспарагиназы необходимо информировать координационный центр.

Развитие лейкопении (нейтропении) без признаков тяжелой инфекции не является основанием для отмены аспарагиназы.

Использование аспарагиназы должно сопровождаться мониторингом коагуляционных показателей. Введение аспарагиназы должно быть приостановлено при снижении протромбинового индекса ниже 70%, снижении уровня фибриногена ниже 0,6 г/л, развитии геморрагического синдрома или снижении уровня альбумина более чем на 50%. В этих случаях проводится заместительная терапия свежезамороженной плазмой и/или альбумином по клиническим показаниям. Терапия аспарагиназой возобновляется при восстановлении перечисленных показателей.

При тромботических осложнениях необходимо проведение антикоагулянтной и дезагрегационной (в зависимости от уровня тромбоцитов) терапии. При возможности рекомендуется исследование на полиморфизм генов системы гемостаза. После реканализации вен рекомендуется продолжить терапию L-аспарагиназой в сниженной дозе (до 6000 ед/м²) на фоне антикоагулянтной профилактики тромбозов.

Обычно назначают Фраксипарин в суточной дозе около 0,9 мл под контролем коагулограммы (целевой уровень анти-Ха-активности в крови — 0,7—1,0 ед/мл) и ацетилсалициловую кислоту в дозе 50—100 мг в день (при тромбоцитах более 100×10^9 /л) в течение месяца. После полной реканализации сосудов больного постепенно переводят на пероральный прием антикоагулянтов (варфарин) в адекватной дозе под контролем МНО (поддерживая его в пределах 1,5—2,0), на фоне которого возможно возобновление введений аспарагиназы. Причиной для полной отмены терапии аспарагиназой являются тромбозы сосудов головного мозга.

При появлении лабораторных признаков гепатотоксичности меркаптопурина (билирубин более 2 норм, активность аминотрансфераз более 4 норм) в первую очередь необходимо снизить его суточную дозу на 50%. При сохранении признаков гепатотоксичности очередное введение меркаптопурина можно отложить до стабилизации показателей.

Основанием для полного отказа от дальнейшей терапии пэгилированной и нативной аспарагиназой являются:

- кровоизлияние в головной мозг;
- панкреатит с выраженным болевым синдромом и лабораторным подтверждением в виде высокой активности амилазы крови/диастазы мочи;
- анафилактический шок, вызванный введением аспарагиназы.

14. Сопроводительная антимикробная терапия

Частота инфекционных осложнений при цитостатической терапии гемобластозов составляет 80% и более. Инфекционные осложнения являются основной причиной гибели больных в период проведения полихимиотерапии. Основными факторами, определяющими развитие инфекций у иммунокомпрометированных больных, служат нейтропения,

нарушение клеточного и гуморального звеньев иммунитета, повреждение слизистой ЖКТ, наличие центрального венозного катетера.

Клинические проявления инфекционного процесса у этой категории больных, особенно в период нейтропении, крайне скудные. В 50—70% случаев единственным симптомом бывает повышение температуры. Выявить очаг инфекции удастся не более чем у 30—50% больных, а выделить микроорганизмы из крови или других значимых диагностических биосубстратов — еще реже, у 20—25% больных.

Во всех случаях следует активно проводить диагностику, направленную на выявление очагов инфекции. При нейтропении ежедневно проводят тщательный осмотр больного, который включает:

- активный опрос больного относительно возможных симптомов инфекции, в том числе о наличии болей по ходу пищевода, в промежности;
- ежедневный осмотр слизистой оболочки полости рта, особенно периодонта: рыхлость, отек слизистой оболочки (мукозит), наличие налетов и язв;
- осмотр кожи в отношении возможного появления септикопиемических очагов при лихорадке, даже в отсутствие жалоб (при лечении глюкокортикоидами септикопиемические очаги могут быть и при нормальной температуре);
- осмотр места установки венозного катетера;
- внимательная аускультация грудной клетки: жесткое дыхание в отсутствие хрипов, минимальное количество влажных хрипов на ограниченном участке могут быть начальным проявлением пневмонии;
- тщательная пальпация живота: первые симптомы псевдомембранозного колита — появление боли или «урчание» при пальпации в правой подвздошной области.

Профилактика инфекционных осложнений

- Уход за ротовой полостью: полоскание полости рта не менее 6 раз в день разными дезинфицирующими растворами, включая однократное полоскание хлоргексидинсодержащим препаратом (Гексорал, Элюдрил, Хлоргексидина биглюконат).
- Тщательный, но щадящий уход за зубами и деснами.
- Дезинфекция кожи: обработка мацераций и кожных повреждений, регулярный душ вне периода нейтропении.

Профилактика бактериальных инфекций (или селективная деконтаминация кишечника) не проводится по причине высокой частоты инфекций, вызванных энтеробактериями, продуцирующими β -лактамазы расширенного спектра. Осуществляют лишь профилактику пневмоцистной инфекции.

При подозрении на инфекцию образцы клинического материала должны быть взяты незамедлительно.

Проведение диагностических исследований у больных ОЛЛ

Основным принципом терапии инфекционных осложнений у больных с нейтропенией является эмпирический подход к назначению анти-

Показания	Исследования
Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$, впервые возникшая	Посев крови в 2 флакона для гемокультур (вена—катетер или вена—вена)
Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$, длительная (> 5 дней), и нейтропения	Посев крови из периферической вены 1—2 раза в неделю. Посев мочи. КТ легких. Исследование крови на антитела к <i>Toxoplasma gondii</i> . Исследование крови на антитела и ДНК вирусов простого герпеса, цитомегаловируса, вируса Эпштейна—Барр
Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$, длительная, сохраняется после «выхода» из нейтропении	УЗИ брюшной полости. Определение в крови антигена <i>Candida</i> spp. (маннан) и антител к <i>Candida</i> spp. (анти-маннан-антитела), неоднократно. КТ или МРТ органов брюшной полости при неинформативном УЗИ
Катетер-ассоциированная инфекция	Посев крови, взятой одновременно из вены и из центрального венозного катетера. При подтверждении — удаление центрального венозного катетера
Нейтропения > 10 дней	Определение в крови антигена <i>Aspergillus</i> spp., 2 раза в неделю
Стоматит	Посев из зева
Эзофагит	Эзофагоскопия (уровень тромбоцитов не менее $50 \times 10^9/\text{л}$). Соскоб (браш-метод) или биопсия. Проведение бактериологического исследования. Биоптат — дополнительно гистологическое исследование и определение вирусов (ПЦР, иммуногистохимия)
Некроз слизистой оболочки носового хода	Посев из носа
Гайморит	Посев содержимого околоносовой пазухи, полученной при пункции
Симптомы инфекции мочевыводящих путей. Лейкоцитурия	Посев мочи
Пневмония	КТ легких. Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) после КТ легких. Полное исследование жидкости, полученной при БАЛ. Определение в крови антигена <i>Aspergillus</i> spp. Определение в крови антител к <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (IgA, IgM, IgG). Определение в крови антител к <i>Chlamydia pneumoniae</i> (IgA, IgM, IgG)
Симптомы менингита. «Мозговая» симптоматика на фоне лихорадки и нейтропении. Обнаружение очага (очагов) в головном мозге	Люмбальная пункция. <u>Полное исследование СМЖ, включая определение антигена криптококка и <i>Aspergillus</i> spp. (галактоманнан)</u>

Показания	Исследования
Диарея	<u>Исследование кала на токсин Clostridium difficile и условно-патогенную полирезистентную микрофлору (энтеробактерии, продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра, синегнойная палочка, ванкомицинрезистентные энтерококки)</u>
Парапроктит. Трещина в области прямой кишки	Посев со слизистой оболочки прямой кишки <u>на условно-патогенную микрофлору</u>
Инфильтраты на коже	Биопсия. Микробиологическое и гистологическое исследование

бактериальных препаратов — их применяют при первых признаках инфекции, при лихорадке, до идентификации возбудителей. В то же время эмпирическое назначение антибиотиков — это временная мера, поскольку после получения результатов микробиологического исследования проводится коррекция терапии согласно чувствительности к антибиотикам выделенных микроорганизмов.

Протокол антибактериальной терапии у больных ОЛЛ

Сама по себе нейтропения, даже при числе лейкоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, не является показанием к назначению антибактериальных препаратов.

- Антибиотики назначают немедленно:
 - при повышении температуры $\geq 38^\circ\text{C}$, сохраняющейся в течение 2 часов и не связанной с введением пирогенных препаратов (например, компонентов крови, факторов роста и т. д.);
 - при наличии очага инфекции (в этом случае уровень лихорадки не является определяющим для назначения антибиотиков).
- Обязательно применение на первом этапе антибактериальных препаратов, проявляющих активность в отношении грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку.
- Введение антибактериальных препаратов осуществляют только внутривенно.
- Лечение фебрильной нейтропении проводят следующими антибиотиками:
 - цефоперазон/сульбактам (Сульперазон), по 4 г 2 раза в сутки;
 - пиперациллин/тазобактам (Тазоцин), по 4,5 г 3 раза в сутки;
 - цефепим (Максипим), по 2 г 2 раза в сутки.
- Модификацию антимикробной терапии (добавление или отмену препаратов) проводят согласно результатам микробиологического исследования или клиническим проявлениям инфекции.

Цитостатическая терапия временно прекращается при наличии следующих тяжелых инфекционных осложнений:

- сепсис;
- септический шок;

- тяжелая пневмония с дыхательной недостаточностью;
- лихорадка выше $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ при нейтропении менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$.

Сепсис — генерализованный инфекционный процесс, характеризующийся системным воспалением, возникающим в ответ на инфекцию различной этиологии, в сочетании с ДВС-синдромом и полиорганной патологией.

Септический шок — сепсис, протекающий с острой органной дисфункцией или тканевой гипоперфузией и артериальной гипотензией, сохраняющейся несмотря на адекватную инфузионную терапию, для коррекции которой требуется применение вазопрессорных или инотропных препаратов.

Диагноз сепсиса нередко носит вероятностный характер и основывается прежде всего на клинической картине заболевания.

Профилактика пневмоцистной пневмонии

- Проводится триметопримом/сульфаметоксазолом (Бисептолом), по 480 мг 1 раз в сутки ежедневно.
- Период применения — с 15-го дня индукционной терапии до конца лечения.
- Коррекция дозы препарата при острой почечной недостаточности:
 - при клиренсе креатинина > 30 мл/мин доза не меняется;
 - при клиренсе креатинина $15\text{—}30$ мл/мин — $1/2$ дозы;
 - при клиренсе креатинина < 15 мл/мин препарат отменяют.
- Бисептол, назначенный для профилактики, отменяют при гемодиализе.

Прием триметоприма/сульфаметоксазола предупреждает также инфекции, вызванные *Toxoplasma gondii*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*.

При длительном применении триметоприма/сульфаметоксазола возможно развитие глубокого дефицита фолатов с характерными изменениями кожи и слизистых, с длительными периодами лейкопении, затрудняющими проведение полихимиотерапии, с нарастанием анемии, требующей заместительной терапии. Дефицит фолатов подтверждается обнаружением мегалобластоидного кроветворения в пунктате костного мозга. В этих случаях **при профилактике** пневмоцистной пневмонии целесообразно назначение курсов фолиевой кислоты. **При лечении** пневмоцистной пневмонии терапия фолиевой кислотой противопоказана.

Профилактика и лечение микозов

Цель профилактического применения противогрибковых препаратов — предупреждение инвазивных микозов у больных с высоким риском их развития.

К инвазивным микозам относятся:

1. Кандидемия (однократное выделение *Candida* spp. из гемокультуры).
2. Выделение дрожжевых грибов из стерильных в норме образцов (биоптаты органов и тканей, аспираты).

3. Хронический диссеминированный кандидоз (гепатолиенальный кандидоз).
4. Инвазивный аспергиллез.
5. Криптококкоз.
6. Инвазивные микозы, вызванные другими мицелиальными грибами. Различают первичную и вторичную профилактику микозов.

Первичная противогрибковая профилактика у больных ОЛЛ не проводится.

Лечение орофарингеального кандидоза

- Флуконазол, по 400 мг 1 раз в сутки перорально или внутривенно.
- Длительность лечения — 7 дней с момента исчезновения клинических симптомов орофарингеального кандидоза.

Показания к назначению противогрибковых средств при наличии бактериологической лаборатории:

- наличие симптомов стоматита и выделение дрожжевых грибов из ротоглотки.

Показания к назначению противогрибковых средств в отсутствие бактериологической лаборатории:

- наличие симптомов предполагаемого орофарингеального кандидоза (белые налеты вдоль альвеол зубов, на миндалинах в виде «проса» и т. д.).

Лечение кандидозного эзофагита

- Флуконазол, по 400 мг 1 раз в сутки перорально или внутривенно, либо
- Итраконазол (суспензия), по 200 мг 2 раза в сутки.
- Длительность лечения — в течение 7 дней с момента исчезновения клинических симптомов эзофагита.
- При клинической неэффективности — амфотерицин В, 0,5—0,7 мг/кг 1 раз в сутки, либо каспофунгин, в первый день 70 мг, затем по 50 мг в/в 1 раз в сутки.

Показания к назначению противогрибковых средств при наличии бактериологической лаборатории:

- наличие симптомов эзофагита и выделение дрожжевых грибов со слизистой пищевода при эзофагоскопии (браш-метод).

Показания к назначению противогрибковых средств в отсутствие бактериологической лаборатории:

- наличие симптомов эзофагита (однако следует помнить, что в 50% случаев эзофагиты бывают иной этиологии — вирусной, бактериальной).

Лечение кандидемии и острого диссеминированного кандидоза

- Кандидемия — однократное выделение *Candida spp.* из гемокультуры. У пациентов с выраженной иммуносупрессией, уремией и у пациен-

тов, получающих глюкокортикоиды, кандидозный сепсис может протекать с нормальной температурой.

- Острый диссеминированный кандидоз — обнаружение *Candida spp.* в биоптатах органов или тканей при микробиологическом или гистологическом исследовании у больных с кандидемией или без кандидемии.

При выделении *Candida spp.* из крови у больных без нейтропении (нейтрофилов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$) катетер необходимо удалить. У больных с нейтропенией центральный венозный катетер удаляют при подозрении на его инфицирование.

Выбор противогрибкового средства и его дозы определяется видовой принадлежностью выделенных грибов, клиническим состоянием больного.

Препаратами первого ряда являются эхинокандины (каспофунгин или микафунгин). Флуконазол, вориконазол назначают после получения результатов микробиологического исследования (идентификации возбудителя и определения его чувствительности) и улучшения клинического состояния больного.

Критерии отмены противогрибковых средств при кандидемии и острым диссеминированном кандидозе:

- полная регрессия клинических проявлений инфекции;
- не менее 14 дней применения противогрибкового средства с момента последнего выделения дрожжевых грибов из крови.

По окончании лечения проводят УЗИ печени (селезенки) и офтальмоскопию с расширением зрачка для исключения диссеминации инфекции.

Хронический диссеминированный кандидоз (гепатолиенальный кандидоз)

Показания к назначению противогрибковых средств:

- лихорадка на фоне лечения антибиотиками, которая сохраняется при повышении количества лейкоцитов (нейтрофилов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$);
- выявление множественных очагов в печени и/или селезенке размером до 2 см по данным УЗИ, КТ или МРТ брюшной полости.

При этой патологии возможно повышение уровня билирубина, активности щелочной фосфатазы и аминотрансфераз.

Лечение:

- Амфотерицин В в дозе 0,6—1,0 мг/кг в сутки в течение 1—2 недель.
- При улучшении клинического состояния — флуконазол по 400 мг 1 раз в сутки перорально.
- При сохранении стойкой лихорадки на фоне лечения амфотерицином В в течение 7—10 дней назначают каспофунгин до снижения температуры, затем — флуконазол (400 мг в сутки внутрь).

Критерии отмены противогрибковых средств:

- Отсутствие очагов или их кальцификация в органах (печени и/или селезенке).

Длительность лечения составляет 3—6 месяцев.

Вторичная противогрибковая профилактика при наличии в анамнезе инвазивного кандидоза

- Флуконазол, по 400 мг 1 раз в сутки перорально или внутривенно. Условия проведения вторичной противогрибковой профилактики:
- В течение первых 3 месяцев после окончания лечения инвазивного кандидоза.
- Продолжение во время поддерживающей терапии — в течение первых 7 дней каждого курса поддерживающей терапии, поскольку каждый курс включает прием глюкокортикоидов в первые 3 дня.

Лечение инвазивного аспергиллеза

- Вориконазол, внутривенно по 6 мг/кг 2 раза в сутки в 1-й день, по 4 мг/кг 2 раза в сутки во 2-й и последующие дни.
- При нейтропении вориконазол всегда назначают внутривенно в течение 3—7 дней, затем переходят на пероральный прием препарата.
- Вориконазол в таблетках назначают по 200 мг 2 раза в день, но при отсутствии положительной динамики (или при возврате клинических симптомов инфекции) дозу препарата увеличивают до 8 мг/кг в сутки.
- При клинической и рентгенологической неэффективности лечения инвазивного аспергиллеза к вориконазолу добавляют каспофунгин. Присоединение второго препарата проводят не раньше чем через неделю применения вориконазола внутривенно.

При выявлении инвазивного аспергиллеза введение всех препаратов по протоколу прекращают. Контрольную КТ легких проводят через 1—2 недели лечения вориконазолом, далее каждые 2—3 недели. После восстановления уровня нейтрофилов возможно увеличение в размерах очагов в легких; в случае улучшения клинического состояния пациента выявленные изменения не следует расценивать как прогрессию или резистентное течение инвазивного аспергиллеза. При стабилизации и улучшении состояния больного можно возобновить прием меркаптопурина (необходимо связаться с координационным центром). Полихимиотерапия по протоколу возобновляется полностью при сокращении очага на 50% в сравнении с исходным объемом поражения.

Для лечения инвазивного аспергиллеза не используют амфотерицин В, включая его липидные формы, по причине низкой эффективности и высокой токсичности амфотерицина В при этой патологии.

Вторичная противогрибковая профилактика при наличии в анамнезе инвазивного аспергиллеза

- Вориконазол, по 200 мг 2 раза в сутки перорально. Условия проведения вторичной противогрибковой профилактики:

- Начало профилактики (условно) — при сокращении объема инвазии грибами в легких на 50% в сравнении с исходным поражением.
- Длительность применения вориконазола составляет 3 месяца после сокращения объема поражения в легких на 50% в сравнении с исходным.
- Возобновление профилактики во время поддерживающей терапии — в течение первых 7 дней каждого курса поддерживающей терапии, поскольку каждый курс включает прием глюкокортикоидов в первые 3 дня.

Во время терапии ОЛЛ необходимо осторожно применять итраконазол и вориконазол. При использовании этих препаратов одновременно с винкристином возрастает частота развития периферической полинейропатии.

Итраконазол и вориконазол не применяют за 2 дня до и в течение 3 дней после введения винкристина. В эти дни вводят амфотерицин В в дозе 0,5 мг/кг (или липидные формы амфотерицина В, 1 мг/кг) или каспофунгин в дозе 50 мг.

Эмпирическая противогрибковая терапия

Эмпирическая противогрибковая терапия назначается при:

- лихорадке неясного генеза, резистентной к терапии антибиотиками широкого спектра действия в течение 4—7 дней;
 - рецидиве лихорадки («вторая волна»).
- Препараты выбора для эмпирического лечения:
- Каспофунгин, 70 мг в 1-й день, далее по 50 мг в сутки внутривенно. Показания: тяжелое соматическое состояние больного, почечная недостаточность, применение нефротоксичных препаратов во время данного эпизода инфекции, острая почечная недостаточность в анамнезе, непереносимость (тяжелые токсические реакции) инфузии амфотерицина В.
 - Амфотерицин В, 0,7—1 мг/кг 1 раз в сутки внутривенно. Показания: стабильная гемодинамика, частота дыхательных движений не более 22—25 в минуту, отсутствие нарушений ритма сердца, нормальный уровень калия в крови, нормальный уровень креатинина в крови, отсутствие других нефротоксичных препаратов.
 - Вориконазол, 6 мг/кг 2 раза в сутки в 1-й день внутривенно, 3 мг/кг 2 раза в сутки во 2-й и последующие дни внутривенно, затем, в зависимости от эффективности, переходят на таблетированную форму по 200 мг 2 раза в сутки. Показания: пневмония, которая сохраняется или появилась на фоне терапии антибиотиками широкого спектра действия (антиген *Aspergillus* spp. — галактоманнан — при этом не выявляется), или выявление галактоманнана (в двух исследованиях) у больных с лихорадкой неясного генеза без пневмонии в период нейтропении.
 - Липидная форма амфотерицина В, 3 мг/кг 1 раз в сутки внутривенно. Показания: тяжелые токсические реакции при инфузии амфотерицина В.

15. Положения об исключении из исследования в ходе лечения

Если после проведения индукции (I и II фазы) у больного не достигнута полная ремиссия, его снимают с основного протокола и проводят лечение в соответствии с программами, предусмотренными для резистентных форм ОЛЛ (RACOD, FLAG-Ida, HAM, ALL-BFM-REZ и др.).

Больной может быть исключен из исследования до завершения индукционной химиотерапии, если на ее фоне отмечается явная прогрессия заболевания, подтвержденная в течение 7—10 дней как минимум трехкратным исследованием крови и двукратным — костного мозга (значительное увеличение процента бластных клеток, нарастание лейкоцитоза, увеличение в размерах органов лимфатической системы). В указанной ситуации рекомендуется выполнить повторно цитохимическое, цитогенетическое и иммунофенотипическое исследования бластных клеток. В обязательном порядке нужно связаться с координационным центром.

Больных не исключают из исследования вследствие тяжелых, возникших в ходе индукции или консолидации и не купируемых в течение длительного времени осложнений (в основном инфекционных), которые не позволяют в дальнейшем проводить интенсивное лечение в соответствии с протоколом. После купирования всех осложнений можно возобновить программное лечение по неинтенсивному варианту. Вся информация о ходе лечения предоставляется в координационный центр.

16. Причины удлинения интервалов между курсами и основания для снятия больных с основного протокола (некупируемые тяжелые осложнения)

1. Застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, нарушения ритма и проводимости, инфаркт миокарда.
2. Почечная недостаточность (уровень сывороточного креатинина более 0,2 ммоль/л).
3. Печеночная недостаточность вследствие острого гепатита — как вирусного, так и токсического (уровень сывороточного билирубина более 2 норм, протромбиновый индекс менее 70%). Повышение активности аминотрансфераз (до 10 норм) без увеличения уровня билирубина и снижения белково-синтетической функции печени не является противопоказанием для продолжения химиотерапии в должные сроки.
4. Тяжелая пневмония (дыхательная недостаточность — одышка более 26—28 в минуту, артериальная гипоксемия — P_aO_2 менее 70 мм рт. ст.).
5. Сепсис (некупируемая антибиотиками лихорадка свыше 38,5°C, септикопиемические очаги, нестабильность гемодинамики).
6. Угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечное, легочное, маточное, кровоизлияние в головной мозг).
7. Тяжелые психические нарушения (бред, тяжелый депрессивный синдром, другая продуктивная симптоматика).

8. Физическая несостоятельность, требующая постоянного ухода, кахексия (уровень общего белка менее 35 г/л).
9. Декомпенсированный сахарный диабет (глюкоза крови выше 15 ммоль/л), не корригируемый инсулином и требующий назначения высоких доз этого препарата (свыше 50 ед в день из расчета на простой инсулин).
10. Инвазивная грибковая инфекция, не контролируемая вориконазолом, каспоfungином.
11. Перенесенная клиническая смерть и постреанимационная болезнь.
12. Последствия интенсивной терапии в отделении реанимации после искусственной вентиляции легких по поводу крайне тяжелых инфекционных осложнений (синегнойный сепсис с остающимися очагами, цитомегаловирусная или другая генерализованная герпетическая инфекция, сопровождавшаяся неврологической симптоматикой, плохо контролируемая грибковая инфекция).

Больных снимают с основного интенсивного протокола, но «информационно» они остаются в исследовании и получают модифицированную версию программы (необходимо связаться с координационным центром).

17. Рецидив

В случае обнаружения в очередном контрольном пунктате костного мозга более 5%, но менее 15% бластных клеток, особенно в тех случаях, когда пункция костного мозга производится в ранние сроки после курса химиотерапии, при нормальном анализе периферической крови и отсутствии экстрамедуллярных поражений рецидив заболевания не констатируется. Вторая диагностическая пункция осуществляется через 7 дней. Если процент остается повышенным, но отсутствуют все другие признаки лейкемического процесса, целесообразно через неделю выполнить еще одну пункцию костного мозга. Если процент бластных клеток опять превышает 5% или отмечается его нарастание, то констатируется рецидив.

Если процент бластных клеток при повторной пункции менее 5%, то рецидив заболевания с известной долей вероятности можно исключить, и терапия проводится в соответствии с обычной схемой.

В любом случае рецидив заболевания констатируется только при повторных исследованиях костного мозга. При повторном обнаружении в пунктате костного мозга более 5% бластных клеток и отклонениях в анализах периферической крови (лейкопения — менее 2×10^9 /л, тромбоцитопения — менее 100×10^9 /л, единичные бластные клетки) диагностируют рецидив.

Рецидив заболевания констатируется в случае экстрамедуллярного поражения органов и тканей (лейкемиды в коже и на глазном дне, нейролейкемия, инфильтрация молочных желез, яичек и т. д.) при отсутствии инфильтрации бластными клетками костного мозга.

Молекулярный рецидив констатируется при двукратном (с интервалом 2 недели) определении химерного транскрипта методом ПЦР с чувствительностью 10^{-4} .

18. Снятие с лечения

Продолжительность всей терапии составляет 119 недель (примерно 2,5 года). После завершения лечения (2 года поддерживающей терапии) больным проводят полное контрольное обследование (пункция костного мозга, трепанобиопсия, анализ периферической крови, УЗИ, рентгенография и т. д.) и в отсутствие данных за лейкоемический процесс снимают с терапии.

Наблюдение осуществляют не менее 5 лет после снятия с лечения.

19. Препараты, рекомендованные к применению в данном протоколе

При выполнении протокола рекомендуется использовать препараты конкретных фирм-производителей, так как на фармакологическом рын-

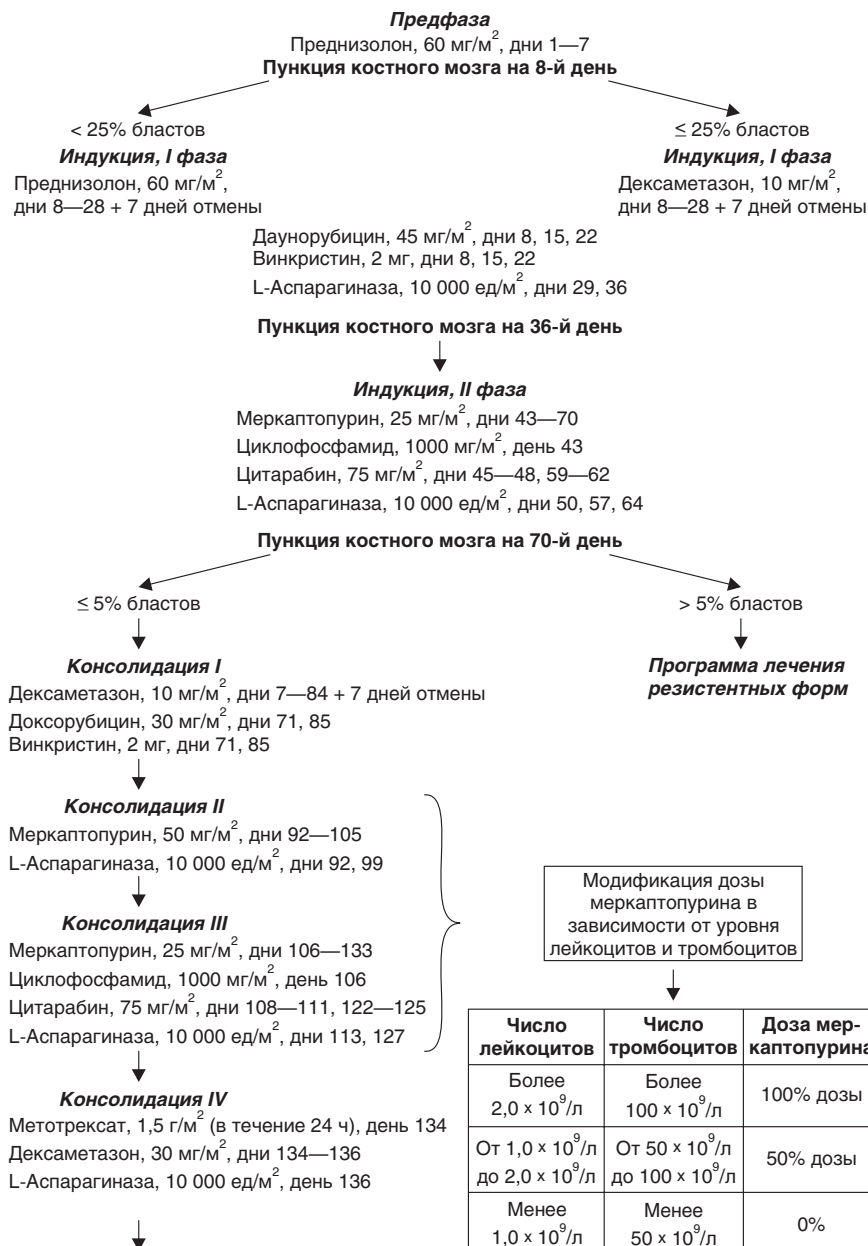
Преднизолон	Фирмы-производители: Гедон Рихтер, Венгрия; Никомед, Австрия; Медокеми, Кипр; Алжио, Индия; Акрихин, Россия
Дексаметазон	Фирмы-производители: КРКА, Словения; Урсафарм, Германия; Алкон-Куврер, Бельгия; Акрихин, Россия; Лэнс-Фарм, Россия
Даунорубицин	Фирмы-производители: Лэнс-Фарм, Россия
Доксорубицин	Фирмы-производители: Эбеве, Австрия; Тева, Израиль; Верофарм (Лэнс-Фарм), Россия; Ферейн, Россия
Винкристин	Фирмы-производители: Гедон Рихтер, Венгрия; Тева, Израиль
Меркаптопурин (Пури-Нетол)	Фирмы-производители: ГлаксоСмитКляйн, Германия; Белмедпрепараты, Беларусь
Циклофосфамид	Фирмы-производители: Бакстер Онкология, Германия; Лэнс-Фарм, Россия; Биохимик, Россия
Цитарабин (Цитозар, Алексан)	Фирмы-производители: Пфайзер, США; Эбеве, Австрия; Лэнс-Фарм, Россия
Метотрексат	Фирмы-производители: Эбеве, Австрия; Медак, Германия; Тева, Израиль; Ферейн, Россия; Дабур, Индия
Аспарагиназа (L-аспарагиназа)	Фирмы-производители: Медак, Германия
Пэгаспаргаза (Онкаспар)	Фирмы-производители: Медак, Германия
Флуконазол (Дифлюкан, Микосист)	Фирмы-производители: Пфайзер, Франция; Гедон Рихтер, Венгрия
Вориконазол (Вифенд)	Фирмы-производители: Пфайзер, Франция
Каспофунгин (Кансидас)	Фирмы-производители: Мерк Шарп и Доум, Нидерланды
Амфотерицин В (Фунгизон)	Фирмы-производители: Бристол-Майерс Сквибб, Франция

ке представлены различные аналоги противоопухолевых и антимикробных средств, некоторые из которых не удовлетворяют задачам данного исследования.

20. Список экспертов из ГНЦ РАМН

Савченко Валерий Григорьевич (руководитель исследования)	612-43-13
Паровичникова Елена Николаевна (координатор исследования)	612-43-13 elenap@blood.ru
Давидян Юлия Рубеновна (координатор исследования)	612-45-92 jud@yandex.ru
Клясова Галина Александровна Ходунова Елена Евгеньевна (инфекционные осложнения)	612-51-81
Троицкая Вера Витальевна Соколов Андрей Николаевич (химиотерапия острых лейкозов)	verat@blood.ru cat@blood.ru 612-45-92
Любимова Лидия Семеновна Менделеева Лариса Павловна Кузьмина Лариса Анатольевна (трансплантация костного мозга)	612-31-92
Двирнык Валентина Николаевна (морфоцитохимические исследования)	612-63-93 vdvirnyk@mail.ru
Домрачева Елена Васильевна (цитогенетические исследования)	613-26-36
Судариков Андрей Борисович Сури́н Вадим Леонидович (молекулярно-биологические исследования)	613-26-32 614-50-80
Гальцева Ирина Владимировна (иммунофенотипические исследования)	614-90-42 irag@blood.ru
Ковригина Алла Михайловна (гистологическое исследование)	612-62-12

21. Схема протокола «ALL-2009»



↓
Консолидация V

Цитарабин, 2 г/м^2 2 раза в сутки, день 148

Дексаметазон, 30 мг/м^2 , дни 148—150

L-Аспарагиназа, $10\,000 \text{ ед/м}^2$, день 150

↓
Поддерживающая терапия в течение 2 лет от момента завершения последнего курса консолидации

Между курсами поддерживающей терапии нет интервалов: первый день последующего курса следует сразу за последним днем предшествующего

Поддерживающая терапия, 3 курса (1—3)

Дексаметазон, 10 мг/м^2 , дни 1—3

Меркаптопурин, 50 мг/м^2 , дни 4—28

Винкристин, 2 мг, день 1

Даунорубин, 45 мг/м^2 , день 1

Метотрексат, 30 мг/м^2 , дни 2, 9, 16, 23

L-Аспарагиназа, $10\,000 \text{ ед/м}^2$, дни 3, 10
или

Пэгаспаргаза, 1000 ед/м^2 , день 3
(суммарная доза антрациклиновых антибиотиков к моменту завершения третьего курса поддерживающей терапии составляет 360 мг/м^2 в расчете на даунорубин)

Модификация доз меркаптопурина и метотрексата в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов

Поддерживающая терапия, 21 курс (4—24)

Дексаметазон, 10 мг/м^2 , дни 1—3

Меркаптопурин, 50 мг/м^2 , дни 4—28

Винкристин, 2 мг, день 1

Метотрексат, 30 мг/м^2 , дни 2, 9, 16, 23

L-Аспарагиназа, $10\,000 \text{ ед/м}^2$, дни 3, 10
или

Пэгаспаргаза, 1000 ед/м^2 , день 3

Профилактика нейролейкемии

Инtrateкально цитарабин, 30 мг, метотрексат, 15 мг, дексаметазон, 4 мг: дни 0, 7, 14, 21, 28, 35, 70 во время индукционной терапии, день 105 курса консолидации II, каждые 3 месяца во время поддерживающей терапии

Лечение нейролейкемии

После выявления нейролейкемии все больные, получающие преднизолон, переводятся на дексаметазон. Люмбальные пункции (цитарабин, 30 мг, метотрексат, 15 мг, дексаметазон, 4 мг) выполняются с частотой 1 раз в 2—3 дня до получения трех нормальных анализов СМЖ, затем 1 раз в неделю в течение 3 месяцев, затем 1 раз в 2 недели в течение 3 месяцев, затем 1 раз в 2 месяца до окончания лечения.

22. Схема протокола лечения больных старше 55 лет с Ph-негативным ОЛЛ

Предфаза

Дексаметазон, 10 мг/м² в/в, дни 1—5

Циклофосфамид, 200 мг/м² в/в, дни 3—5

Индукция (5 недель)

Ритуксимаб, 375 мг/м² в/в, день 6

Дексаметазон, 10 мг/м² в/в, дни 7—8, 14—17

Идарубицин, 10 мг/м² в/в, дни 7, 8, 14, 15

Винкристин, 1 мг в/в, дни 7, 14

Циклофосфамид, 500 мг/м² в/в, дни 21, 35

Цитарабин, 60 мг/м² в/в, дни 22—25, 29—32

Пункция костного мозга на 36-й день

Перерыв 4 недели

Консолидация I (10—12-я недели)

Ритуксимаб, 375 мг/м² в/в, день 1

Метотрексат, 500 мг/м² в/в, дни 2, 16

Меркаптопурин, 25 мг/м² внутрь, дни 2—8, 16—22

Перерыв 4 недели

Консолидация II (17-я неделя)

Ритуксимаб, 375 мг/м² в/в, день 1

Цитарабин, 75 мг/м² в/в, дни 2—6

Тенипозид, 60 мг/м² в/в, дни 2—6

Перерыв 6 недель

Реиндукция (24—25-я недели)

Ритуксимаб, 375 мг/м² в/в, день 1

Дексаметазон, 10 мг/м² в/в, дни 2—9

Идарубицин, 10 мг/м² в/в, дни 2, 5, 9

Винкристин, 1 мг в/в, день 2

Циклофосфамид, 500 мг/м² в/в, день 11

Цитарабин, 60 мг/м² в/в, дни 13—16

Перерыв 6 недель

Консолидация III (32—34-я недели)

Ритуксимаб, 375 мг/м² в/в, день 1

Метотрексат, 500 мг/м² в/в, дни 2, 16

Меркаптопурин, 25 мг/м² внутрь, дни 2—8, 16—22

Перерыв 6 недель

Консолидация IV (41-я неделя)

Цитарабин, 75 мг/м² в/в, дни 1—5

Тенипозид, 60 мг/м² в/в, дни 1—5

Перерыв 6 недель

Консолидация V (48—50-я недели)

Метотрексат, 500 мг/м² в/в, дни 1, 15

Меркаптопурин, 25 мг/м² внутрь, дни 1—7, 15—21

Поддерживающая терапия в течение 2 лет от момента завершения последнего курса консолидации

Меркаптопурин, 60 мг/м² внутрь ежедневно

Метотрексат, 20 мг/м² внутрь еженедельно

(модификация дозы меркаптопурина и метотрексата в зависимости от уровня лейкоцитов и тромбоцитов)

Профилактика нейтролейкемии

Инtrateкально цитарабин, 30 мг, метотрексат, 15 мг, дексаметазон, 4 мг: дни 1, 13, 21, 28, 35, во время индукционной терапии, день 2 курса консолидации II, день 2 курса реиндукции, день 1 курса консолидации IV, перед началом поддерживающей терапии, каждые 3 месяца во время поддерживающей терапии.

Пункции костного мозга выполняются на 36-й день индукции, перед курсами консолидации I, II, III, IV, перед курсом реиндукции, перед началом поддерживающей терапии, каждые 3 месяца во время поддерживающей терапии.

В программе предусмотрено пять введений ритуксимаба для ОЛЛ, клетки которых экспрессируют CD20. Однако возможно выполнение программы и без ритуксимаба, с пропуском соответствующего дня курса.

Литература

1. Паровичникова ЕН, Давидян ЮР, Исаев ВГ. Острые лимфобластные лейкозы // Программное лечение лейкозов / Под ред. Савченко ВГ. — М.: ГНЦ РАМН, 2008; стр. 182—263.
2. Gee TS, Haghbin M, Dowling MD et al. Acute lymphoblastic leukemia in adults and children: Differences in response with similar therapeutic regimens. Cancer 1976; 37:1256—1264.
3. Hoelzer D, Gokbuget N, Ottmann O et al. Acute lymphoblastic leukemia. ASH Education Book 2002; 1:162—192.
4. Nachmann S, Sather HN, Buckley JD et al. Young adults 16—21 years of age at diagnosis entered on Childrens Cancer Group acute lymphoblastic leukemia and

- acute myeloblastic leukemia protocols. Results of treatment. *Cancer* 1993; 71: 3377—3384.
5. Shiffer CA. Differences in outcome in adolescents with acute lymphoblastic leukemia: a consequence of better regimens? Better doctors? Both? *J Clin Oncol* 2003; 21:760—761.
 6. Stock W, La M, Sanford B et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Leukemia Group B studies. *Blood* 2008; 112:1646—1654.
 7. Boissel N, Auclerc MF, Lheritier V et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* 2003; 21:774-780.
 8. De Bont JM, Holt B, Dekker AW et al. Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric versus adult protocols in the Netherlands. *Leukemia* 2004; 18:2032—2035.
 9. Ramanujachar R, Richards S, Hann I et al. Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia: outcome on UK national paediatric (ALL97) and adult (UKALLXII/E2993) trials. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48:254-261.
 10. Testi A, Valsecchi M, Conter V et al. Difference in outcome of adolescents with acute lymphoblastic leukemia (ALL) enrolled in pediatric (AIEOP) and adult (GIMEMA) protocols. *Blood* 2004; 104: abstract 1954a.
 11. Hallbook H, Gustafsson G, Smedmyr B et al. Treatment outcome in young adults and children > 10 years of age with acute lymphoblastic leukemia in Sweden: comparison between a pediatric protocol and an adult protocol. *Cancer* 2006; 107:1551—1561.
 12. DeAngelo DJ. The treatment of adolescence and young adults with ALL. *ASH Education Book* 2005; 1:123—130.
 13. Kurtzberg JA. Asparaginase // *Holland-Frei Cancer Medicine*. 5th ed. Bast RC Jr, Kufe DW, Pollock RE et al., eds. — Hamilton (ON): BC Decker, 2000.

**А. Н. Соколов, Е. Н. Паровичникова,
В. Г. Савченко**

**Лечение рецидивов
и резистентных форм
острых лейкозов**

Руководитель протокола

Е. Н. Паровичникова
тел. +7 (495) 612-4313
elenap@blood.ru

Координатор

А. Н. Соколов
тел. +7 (495) 612-4592
cat@blood.ru

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Введение

Лечение рецидивов и первичнорезистентных форм острых лейкозов остается очень сложной проблемой. Удовлетворительными результаты лечения можно назвать только у больных с поздними (развившимися после года первой ремиссии) рецидивами острых миелоидных лейкозов (ОМЛ). Для больных острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) рецидив считается поздним при возникновении на сроке 2 года от момента достижения полной ремиссии. Но даже при поздних рецидивах ОЛЛ результаты лечения в целом остаются плохими. Так, по данным самого крупного исследования MRC UKALL/ECOG (опубликованного в 2007 г.), в которое были включены 609 больных с рецидивами ОЛЛ, общая пятилетняя выживаемость при позднем рецидиве составила только 11%, а при раннем — 5%. Причем больных с ранними рецидивами было в 4 раза больше. Даже у тех больных с рецидивами ОЛЛ, которым была выполнена трансплантация костного мозга от донора-родственника, пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 23%.

Одним из способов преодоления резистентности опухолевых клеток к цитостатическому воздействию является существенное увеличение доз цитостатических препаратов. Большие дозы препаратов позволяют достигать высокой внутриклеточной концентрации, что увеличивает вероятность гибели лейкозных клеток. Высокодозная терапия с большей эффективностью воздействует и на резидуальный пул клеток острого лейкоза, тем самым снижая вероятность развития рецидива. Включение нового, ранее не использовавшегося, препарата в программу лечения также повышает вероятность достижения ремиссии в случае развития рецидива или первичной резистентности. В ряде случаев изменение способа воздействия на лейкоэмический клон — с импульсного высокодозного на постоянное низкодозное — тоже позволяет добиться существенной редукции опухолевого клона.

При лечении резистентных форм острых лейкозов и рецидивов должен также учитываться статус пациента. К моменту решения вопроса о терапевтической тактике в отношении резистентной формы острого лейкоза врач часто имеет дело с пациентом, которому проводили длительную неуспешную терапию с многочисленными осложнениями. Эти больные ослаблены и физически, и психологически. У них не всегда возможен «высокодозный» подход к лечению. Результаты лечения этих больных, скорее всего, будут заведомо хуже результатов у тех, кому возможно проведение высокодозной терапии.

Таким образом, можно сформулировать основные положения, на которых основывается подход к лечению рецидивов и резистентных форм острых лейкозов:

1. Интенсификация лечения за счет увеличения доз цитостатических препаратов, что позволит достичь больших концентраций цитостатических препаратов в клетке.

2. Применение препаратов, ранее больному не вводившихся.
3. Изменение принципа воздействия на лейкоэмический клон: с импульсного на постоянное.
4. Проведение длительной поддерживающей терапии после интенсивной консолидации достигнутой ремиссии, не приводящей к выраженной миелосупрессии и не требующей длительных госпитализаций.

Результаты лечения пациентов в ГНЦ МЗСР позволяют выделить отдельную группу пациентов с поздним рецидивом ОМЛ, у которых удается достичь длительных ремиссий. За период с 1991 г. по 2004 г. проанализированы результаты лечения 25 пациентов с поздним рецидивом ОМЛ, у которых индукция ремиссии проводилась по программе 7 + 3 (Ida). Ремиссии удалось достичь у 72% больных. Консолидация ремиссии до 1998 г. всем больным осуществлялась по программе, идентичной индукционной. В 1998—2003 гг. у трех больных консолидация ремиссии проведена по программе НАМ. Пятилетняя вероятность сохранения ремиссии в группе больных, проанализированных в 2000 г., составила 65%. Поддерживающая терапия этих пациентов была достаточно разнородна: 5 + 2, малые дозы цитарабина, интерферон α + ATRA.

Основные понятия

1. *Первичнорезистентной* считается такая форма впервые выявленного *острого миелоидного лейкоза*, при которой не удается достичь ремиссии после проведения двух курсов индукционной химиотерапии. Если после проведения первого индукционного курса процент бластных клеток в костном мозге остается прежним или становится выше исходного, то в данной ситуации уже констатируется первичная резистентность. При *острых лимфобластных лейкозах* *первичнорезистентная форма* заболевания констатируется при отсутствии ремиссии после завершения двух фаз индукционной химиотерапии.
2. *Рецидив острого лейкоза* устанавливается при обнаружении в пунктате костного мозга более 5% бластных клеток и/или при появлении других несомненных признаков возобновления заболевания (экстрамедуллярные очаги, нейролейкемия) после периода полной ремиссии, продолжающегося не менее 30 дней. При выявлении даже небольшого процента бластных клеток (от 10 до 30%) всегда диагностируется рецидив заболевания. Но если процент бластных клеток колеблется от 5 до 10%, то, во-первых, требуется повторное исследование костного мозга, подтверждающее рецидив, а во-вторых, необходимо присутствие еще каких-либо признаков острого лейкоза: цитопении, не объясняемой проведенной цитостатической терапией; лейкозной инфильтрации внутренних органов или кожи. Для больных ОМЛ рецидив называется *ранним*, если он развивается в период от 1 до 12 месяцев первой ремиссии; если же рецидив наступает при продолжительности первой ремиссии более 12 месяцев, то он расце-

нивается как *поздний*. Для больных ОЛЛ границей между ранним и поздним рецидивом считаются 2 года от момента достижения полной ремиссии.

3. *Полная ремиссия* констатируется, когда в костном мозге процент бластных клеток составляет менее 5; в периферической крови уровень гемоглобина 100 г/л и выше, тромбоцитов — $100,0 \times 10^9/\text{л}$ и выше, гранулоцитов — более $1,5 \times 10^9/\text{л}$; нет увеличения лимфатических узлов, печени, селезенки, отсутствуют очаги лейкозного роста и признаки нейтролейкемии. Хотелось бы подчеркнуть, что панцитопения (когда показатели периферической крови ниже указанных) не всегда расценивается как признак отсутствия ремиссии, так как у ряда больных в результате предшествующей химиотерапии может развиваться гипоплазия костного мозга. И в данном случае процент бластных клеток в костном мозге является единственным показателем результативности лечения. Однако необходимо динамическое наблюдение, поскольку длительное (больше 3—4 месяцев) существование глубокой панцитопении не может расцениваться как ремиссия. В этом случае показано исследование не только пунктата костного мозга, но и трепанобиоптата.

Лечение ОМЛ

1. Первичнорезистентные формы и ранние рецидивы ОМЛ

1-я линия лечения

1. В программе лечения первичных больных ОМЛ в соответствии с протоколом ОМЛ 01.10 Российского многоцентрового исследования первичная резистентность констатируется после проведения двух первых курсов индукции ремиссии 7 + 3. Таким больным показано проведение высокодозной программы химиотерапии НАМ. Эта программа также показана в случае развития раннего рецидива на протоколе ОМЛ 01.10. В случае тяжелого соматического статуса, длительных цитопений на индукционных курсах возможно проведение программы 7 + 3 (Mito).
2. При развитии раннего рецидива у больных, в программу консолидации которых уже входила программа НАМ, рекомендуется выполнение программы FLAG-Ida. В этой программе используется флударабин, увеличивающий чувствительность бластных клеток к цитарабину. В случае достижения полной ремиссии показано рассмотрение вопроса о возможности использования трансплантационных технологий. В качестве консолидации проводят 1—2 курса химиотерапии, аналогичных индукционному, с интервалом 6—8 недель. Больным, у которых достигнута вторая ремиссия, но нет возможности проведения трансплантации костного мозга, проводят поддерживающую терапию по схеме 5 + 5 (с меркаптопурином) с интервалом 4—6 недель в течение 2 лет.

3. У молодых пациентов, у которых не было тяжелых инфекционных осложнений на предшествующих этапах лечения, в качестве индукции ремиссии и ее консолидации может использоваться программа, сочетающая цитарабин в высокой дозе с идарубицином, вводимым однократно в высокой дозе (HiDAC + High Single Dose Ida). В случае достижения ремиссии проводится еще 1 курс консолидации ремиссии по той же программе с интервалом 6—8 недель. Проведение этой программы показано в основном тем пациентам, которым в последующем можно выполнить трансплантацию аллогенного костного мозга.
4. У больных старшей возрастной группы (старше 50 лет) при развитии раннего рецидива (исключается вариант с бурной прогрессией, лейкоцитозом) после применения программ с цитарабином в высоких дозах можно использовать цитарабин в малых дозах, по 10 мг/м^2 2 раза в день подкожно в течение 28 дней. Этот протокол можно использовать и у более молодых пациентов, если по результатам трепанобиопсии костного мозга отмечается снижение клеточности. Если достигается полная ремиссия, аналогичные курсы проводят в течение длительного времени (в течение года длительность курса составляет 28 дней с интервалом 35 дней, затем до трех лет полной ремиссии — 14 дней с интервалом 35 дней).
5. Если нет возможности проводить химиотерапию, включающую высокие дозы цитарабина или антрациклиновых препаратов, рекомендуется выполнение программы 7 + 3 с идарубицином в дозе 12 мг/м^2 . При достижении полной ремиссии показано рассмотрение возможности проведения трансплантации аллогенного костного мозга. Если этот метод лечения неприменим, выполняют еще 2 курса 7 + 3 с идарубицином, а затем проводят поддерживающее лечение по схеме 5 + 5 (с меркаптопурином) в течение 2 лет.
6. Если больным с резистентной формой или ранним рецидивом ОМЛ проводили лечение по программе, не включающей цитарабин в высоких дозах, то целесообразно выполнить химиотерапию по программе НАМ в качестве индукции (1 курс) и консолидации (1 курс) с интервалом 6—8 недель. Больным, у которых достигнута полная ремиссия, проводят поддерживающую терапию 5 + 2 (с меркаптопурином) в течение 2 лет.
7. У больных эритробластным вариантом ОМЛ (М6) после неэффективного первого курса 7 + 3 целесообразно перейти на терапию малыми дозами цитарабина. У этих пациентов вероятность достижения ремиссии на данной программе высока. Ремиссии могут быть длительными. Этот метод лечения может быть особенно предпочтительным для больных старшей возрастной группы.

Всем больным в возрасте до 60 лет в хорошем соматическом статусе при наличии сиблингов необходимо провести HLA-типирование. При выявлении HLA-идентичного сиблинга после завершения консолидации следует решить вопрос о возможности выполнения трансплантации родственного аллогенного костного мозга. В случае отсутствия родст-

венного донора показано проведение поиска потенциальных доноров в международном регистре (Bone Marrow Donors Worldwide).

2-я линия лечения (отсутствие полной ремиссии после применения программ 1-й линии)

1. При первичнорезистентной форме ОМЛ в случае невозможности преодоления резистентности на двух этапах высокодозной индукционной терапии нецелесообразно и далее интенсифицировать лечение. Таким пациентам проводят терапию малыми дозами цитарабина — программа, в ряде случаев способная дать положительный эффект. Проводят два 28-дневных курса индукции ремиссии с интервалом 4—6 недель и два таких же курса консолидации ремиссии в случае ее достижения. Данная программа предусматривает длительную поддерживающую терапию 14-дневными (чтобы избежать миелосупрессии, требующей длительных повторных госпитализаций) курсами с интервалом 6 недель. Поддерживающую терапию проводят в течение трех лет ремиссии. При анализе результатов лечения резистентного ОМЛ малыми дозами цитарабина в ГНЦ МЗСР безрецидивная шестилетняя выживаемость составила 18%. Этим больным проводилась длительная поддерживающая терапия.
2. При раннем рецидиве и отсутствии эффекта от программы 1-й линии лечения первичнорезистентных форм и ранних рецидивов выбор программы терапии определяется тем, какой курс проводили больному. После терапии FLAG-Ida или 7 + 3 с идарубицином в отсутствие бурного прогрессирования, когда нет галопирующего нарастания лейкоцитоза, можно рекомендовать использование программы малых доз цитарабина. При отсутствии полной ремиссии после выполнения в качестве 1-й линии программы малых доз цитарабина в случае сохранного соматического статуса больного можно рекомендовать программу FLAG-Ida.

При отсутствии ремиссии после химиотерапии 2-й линии проводят терапию сдерживания лейкоза. Используют гидроксимочевину или меркаптопурин, назначая их под контролем уровня лейкоцитов в крови.

II. Поздние рецидивы ОМЛ

В связи с хорошими предварительными результатами лечения больных с поздним рецидивом ОМЛ есть основания для проведения им химиотерапии по программе 7 + 3 (Ida) на этапе индукции и консолидации. Второй курс консолидации у пациентов 60 лет и старше проводится по программе 7 + 3 (Ida), доза идарубицина в нем снижена с 12 до 8 мг/м². Поддерживающая терапия всем больным проводится курсами 5 + 5 (МР) на протяжении длительного периода времени (3 года) (рис. 1). Применение трансплантационных технологий у тех пациентов, у которых это возможно, целесообразно после завершения консолидационного этапа.

Всем больным моложе 55 лет, у которых достигнута ремиссия и нет противопоказаний для применения трансплантационных технологий, выполняется HLA-типирование, если оно не было выполнено на этапе лечения впервые выявленного ОМЛ. Проводится также типирование сиблингов. Если HLA-совместимых родственных доноров нет, выполняется поиск неродственных потенциальных доноров в международном регистре доноров костного мозга (Bone Marrow Donors Worldwide).

Следует учитывать, что у многих пациентов с поздним рецидивом ОМЛ уже достигнута предельная суммарная доза даунорубина, что требует мониторингирования функции миокарда. Если после первого курса консолидации отмечалось снижение сократительной способности миокарда, то второй курс проводится без идарубина — один только цитарабин.

В период диагностики рецидива ОМЛ всем больным проводится диагностическая люмбальная пункция с интратекальным введением метотрексата, 15 мг в 6,0 мл дистиллированной воды, и цитарабина, 30 мг в 4,0 мл дистиллированной воды (число тромбоцитов крови не должно быть ниже $50,0 \times 10^9/\text{л}$, необходима коррекция коагулологических нарушений). Если цитоз спинномозговой жидкости составляет не более 5 клеток в 1 мкл (или до 15/3), то в межкурсовый период, когда нет цитопении, выполняются еще 4 интратекальных введения цитостатических препаратов (метотрексат и цитарабин) с интервалом 4—7 дней.

Если нейрорлейкемия диагностируется в момент первой пункции, то интратекальное лечение проводится в период индукции ремиссии, при условии высокого уровня тромбоцитов крови и компенсации коагулологических расстройств (высокий риск субдуральных гематом и субарахноидальных кровоизлияний после интратекального введения цитостатических препаратов). После нормализации содержания клеток в спинномозговой жидкости проводятся еще 5 интратекальных введений препаратов с интервалом 5—7 дней. В последующем интратекальное введение препаратов выполняется 1 раз в 3 месяца на протяжении всего периода химиотерапии.

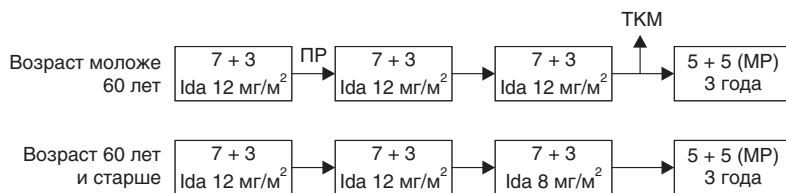


Рисунок 1. Дизайн лечения поздних рецидивов ОМЛ. ПР — полная ремиссия; ТКС — трансплантация костного мозга; Ida — идарубин; МР — меркаптопурин.

Персистирование невысокого бластога ОМЛ

Больным, у которых наблюдается персистирование бластной популяции клеток костного мозга от 5 до 15% и нет признаков прогрессирова-

ния ОМЛ, можно провести терапию интерлейкином-2 (Ронколейкин) в дозе 2 млн ед в 1-й день, 3 млн ед во 2-й и 3-й дни, 4 млн ед в 4-й и 5-й дни. Длительность введения препарата должна быть не менее 8 часов. Следует учесть, что препараты интерлейкина-2 других фирм имеют другие режимы дозирования. Мы приводим дозы для препарата Ронколейкин. Введение Ронколейкина сопровождается тяжелыми фебрильными реакциями, артериальной гипотензией, синдромом повышенной капиллярной проницаемости, гипоальбуминемией, поэтому его предпочтительно проводить в клиниках, готовых к ведению таких пациентов. Для купирования ознобов используют наркотические анальгетики. Применение для коррекции гипертермического синдрома нестероидных противовоспалительных препаратов (желательно в непрерывном внутривенном режиме) возможно у больных с уровнем тромбоцитов в крови выше $100 \times 10^9/\text{л}$. Для коррекции артериальной гипотензии показано непрерывное введение допамина в субинотропных дозах. Необходимы наблюдения за содержанием альбумина в сыворотке и своевременная коррекция гипоальбуминемии. Нежелательно использование глюкокортикоидных гормонов для купирования реакций, однако в случае тяжелых, не купируемых другими средствами реакций возможно применение препаратов этой группы. Курсы интерлейкина-2 проводятся 1 раз в месяц на протяжении 1—3 лет при условии отсутствия прогрессии ОМЛ.

Лечение ОЛЛ

I. Первично-резистентные формы ОЛЛ и ранние рецидивы

Частота достижения полной ремиссии при ОЛЛ, особенно среди больных моложе 30 лет, очень высокая — 85%. Поэтому если констатируется первичная резистентность, а на первых этапах обследования больного не было проведено исследование на наличие транслокации (9;22) или химерного транскрипта *BCR-ABL*, то это выполнить необходимо. Обнаружение химерного транскрипта кардинально меняет подход к лечению. Если диагноз Ph-позитивного ОЛЛ не подтверждается, то проводят программу терапии по следующим алгоритмам.

1-я линия лечения

Лечение рецидивов и резистентных форм ОЛЛ является очень трудной задачей для клиницистов. В ГНЦ МЗСР на протяжении ряда лет использовались следующие программы лечения рецидивов и первично-резистентных форм ОЛЛ: RACOP (даунорубин, промежуточные дозы цитарабина, циклофосфамид, винкристин, преднизолон) и HiDexa (высокие дозы дексаметазона, винкристин, доксорубин, аспарагиназа). При анализе результатов лечения ранних рецидивов и первично-резистентных форм ОЛЛ по программе RACOP были отмечены 54% ремиссий и пятилетняя безрецидивная выживаемость 20%. Это дает основания для использования подобной программы.

1. Больным ОЛЛ, у которых не достигнута полная ремиссия после выполнения двух фаз индукционного лечения, но процент бластных клеток уменьшился существенно (в 2 раза) и не отмечается прогрессирование острого лейкоза, следует провести классическую программу RACOP. После достижения полной ремиссии курс повторяют с теми же дозами, второй курс консолидации выполняют со сниженными вдвое дозами циклофосамида. Затем проводят поддерживающее лечение по схеме пятидневный RACOP — COMP — COAP в течение двух лет от момента достижения полной ремиссии.
2. Альтернативой RACOP, особенно в тех ситуациях, когда отмечается бурное прогрессирование ОЛЛ после двух фаз индукции, может стать модифицированный протокол RACOP — IACOD. Даунорубин заменяют идарубицином, к которому отсутствует перекрестная резистентность. Преднизолон заменяют на дексаметазон, который в высоких дозах показал себя эффективным в программе HiDexa. Циклофосамид целесообразно вводить в так называемом гиперфракционированном режиме (2 раза в сутки). Преимущество такого способа введения было показано исследователями из Онкологического центра М. Д. Андерсона, которые предложили программу HyperCVAD. Следует отметить высокую степень миелосупрессии при выполнении этой программы. Проводят один курс индукции ремиссии. Тем больным, у кого достигнута ремиссия, проводят еще один курс консолидации ремиссии по той же программе и второй курс консолидации по пятидневной программе IACOD с интервалом 6—8 недель. На этапе поддерживающей терапии проводят чередующиеся курсы COAP — COMP. Перерывы между курсами составляют 4—6 недель. В случае развития длительных цитопений на фоне курсов поддерживающей терапии дозы препаратов уменьшают на 30—50%.
3. Программа IACOD может быть рекомендована больным с ранними рецидивами ОЛЛ, возникающими в течение первых двух лет от момента достижения полной ремиссии. Этим же больным можно рекомендовать программу FLAG-Ida или HyperCVAD.
4. У больных в возрасте от 15 лет до 21 года (подростки) при констатации первично-резистентной формы ОЛЛ или при раннем рецидиве необходимо использовать протокол лечения ALL-BFM-REZ. В эту программу могут быть включены и взрослые пациенты в возрасте до 35 лет.

Всем больным, у кого есть сиблинги, проводят HLA-типирование, и если HLA-идентичный сиблинг выявляется, то целесообразно решить вопрос о возможности трансплантации родственного аллогенного костного мозга. В случае отсутствия сиблинга показан поиск потенциальных доноров в международном регистре доноров костного мозга. В случае выявления на этапе констатации резистентности или раннего рецидива ОЛЛ Ph-хромосомы показано проведение программы для больных с впервые выявленным Ph-позитивным ОЛЛ.

2-я линия лечения

1. При неэффективности химиотерапии по программам RACOP и IACOD у молодых больных с первично-резистентной формой или ранним рецидивом ОЛЛ (первые 2 года ремиссии) рекомендуется при сохранном соматическом статусе и отсутствии выраженной гипоплазии кроветворной ткани (данные трепанобиопсии) провести программу с цитарабином в высокой дозе и идарубицином или митоксантроном, вводимыми однократно в высокой дозе (HiDAC + High Single Dose Ida/Mito). В случае достижения ремиссии после первого курса проводится еще один курс консолидации по той же программе с интервалом 6—7 недель. Учитывая, что миелосупрессивный эффект этих программ может быть очень выраженным, особенно на этапе консолидации, такую терапию следует проводить в основном молодым пациентам, у которых в дальнейшем возможна трансплантация аллогенного костного мозга. Результаты лечения больных этой группы самые плохие среди всех больных острыми лейкозами, поэтому вероятность сохранения у них длительной ремиссии при использовании только химиотерапии крайне мала. Необходимо отметить, что результаты аллогенной ТКМ у больных с первично-резистентным ОЛЛ крайне неудовлетворительные. Аутологичная ТКМ не должна рассматриваться в качестве метода лечения. Больным, у которых нет возможности реализовать трансплантацию аллогенного костного мозга, после консолидации проводят поддерживающую терапию — чередование курсов COAP — COMP в течение 2 лет.
2. Если у больных старше 35 лет с первично-резистентной формой или ранним рецидивом ОЛЛ ремиссия после терапии 1-й линии не достигнута и имеются тяжелые инфекционные или соматические осложнения, то выполнение высокодозной программы HiDAC + High Single Dose Ida/Mito не показано. В этой ситуации можно рекомендовать программу HiDexa или FLAG-Ida.

При неэффективности перечисленных выше программ проводят терапию сдерживания лейкоза, не направленную на достижение ремиссии. В качестве этой терапии используются гидроксимочевина, метотрексат или меркаптопурин, назначаемые под контролем уровня лейкоцитов.

II. Поздние рецидивы ОЛЛ

1. У больных с поздним рецидивом ОЛЛ, то есть развившимся после 2 лет первой ремиссии, возможны повторные длительные ремиссии, достигаемые при длительных курсах, которые используются для лечения впервые выявленных ОЛЛ. С успехом может применяться программа ALL-2009, но с обязательной заменой преднизолона на дексаметазон в дозе 10 мг/м² и даунорубицин на идарубицин в дозе 8—10 мг/м².
2. У больных в возрасте до 25 лет с поздним рецидивом ОЛЛ возможно использование протокола ALL-REZ BFM 2002.

Программы химиотерапии, использующиеся при лечении рецидивов и резистентных форм острых лейкозов

А. Острые миелоидные лейкозы

1. НАМ

- Цитарабин, 3 г/м² внутривенно в течение 3 ч 2 раза в сутки, дни 1—3.
- Митоксантрон, 10 мг/м² внутривенно в течение 10 мин 1 раз в сутки, дни 3—5.
- У больных 60 лет и старше дозу цитарабина уменьшают до 1 г/м².

2. Цитарабин в высокой дозе с вводимыми однократно в высокой дозе митоксантроном или идарубицином (HiDAC + High Single Dose Ida/Mito)

- Цитарабин, 3 г/м² внутривенно в течение 3 ч 1 раз в сутки, дни 1—5.
- Митоксантрон, 80 мг/м² внутривенно через 3 ч после окончания инфузии цитарабина, день 5.
- Г-КСФ, 150 мкг/м², с момента достижения глубокой лейкопении до того момента, когда уровень гранулоцитов крови составит $0,5 \times 10^9$ /л.
- Митоксантрон может быть заменен на идарубицин, 40 мг/м².
- У больных 60 лет и старше дозу цитарабина уменьшают до 1 г/м².

3. FLAG-Ida

FLAG-Ida (ОЛЛ — Д. Хельцер, Франкфурт)

- Флударабин, 25 мг/м² внутривенно в течение 30 мин, дни 1—5.
- Цитарабин, 2 г/м² внутривенно в течение 4 ч через 4 ч после окончания инфузии флударабина, дни 1—5.
- Г-КСФ, 5 мкг/кг подкожно, начиная с 7-го дня до выхода из цитопении.
- Идарубицин, 10 мг/м² внутривенно в течение 15 мин, дни 1, 3.

FLAG-Ida (ОМЛ — Г. Хейл, Ганновер)

- Г-КСФ, 5 мкг/кг подкожно, день 0 — до выхода из цитопении.
- Флударабин, 30 мг/м² внутривенно в течение 30 мин, дни 1—4.
- Цитарабин, 1000 мг/м² внутривенно в течение 4 ч через 4 ч после окончания инфузии флударабина, дни 1—4.
- Идарубицин, 8 мг/м² внутривенно 1 раз в сутки, дни 1, 3.

4. 7 + 3 (Ida)

- Цитарабин, 100 мг/м² внутривенно 2 раза в сутки, дни 1—7.
- Идарубицин, 12 мг/м² внутривенно 1 раз в сутки, дни 1—3.
- У больных с поздними рецидивами ОМЛ 60 лет и старше во втором консолидирующем курсе доза идарубицина составляет 8 мг/м².

5. 7+3 (Mito)

- Цитарабин, 100 мг/м² внутривенно 2 раза в сутки, дни 1—7.
- Митоксантрон, 10 мг/м² внутривенно 1 раз в сутки, дни 1—3.

6. Малые дозы цитарабина

- Цитарабин, 10 мг/м² подкожно 2 раза в сутки, дни 1—28.
- При поддерживающей терапии длительность курса составляет 14 дней.

7. 5 + 5 (МР) (поддерживающее лечение)

- Цитарабин, 50 мг/м² подкожно 2 раза в сутки с интервалом 12 ч, дни 1—5.
- Меркаптопурин, 60 мг/м² внутрь 2 раза в сутки, дни 1—5.

Б. Острые лимфобластные лейкозы

1. RACOP

- Даунорубин, 45 мг/м² внутривенно в течение 10 мин 1 раз в сутки, дни 1—3.
- Цитарабин, 100 мг/м² внутривенно в течение 10 мин 2 раза в сутки, дни 1—7.
- Циклофосфамид, 400 мг/м² внутривенно в течение 10 мин 1 раз в сутки, дни 1—7.
- Винкристин, 2 мг внутривенно, дни 1, 7.
- Преднизолон, 60 мг/м² внутривенно, дни 1—7, или дексаметазон, 10 мг/м² внутривенно, дни 1—7.

2. IACOD

- Идарубин, 12 мг/м² внутривенно в течение 10 мин 1 раз в сутки, дни 1—3.
- Цитарабин, 100 мг/м² внутривенно в течение 10 мин 2 раза в сутки, дни 1—7.
- Циклофосфамид, 200 мг/м² внутривенно в течение 10 мин 2 раза в сутки, дни 1—7.
- Винкристин, 2 мг внутривенно в течение 10 мин 1 раз в сутки, день 1.
- Дексаметазон, 20 мг/м² внутривенно в течение 10 мин 1 раз в сутки, дни 1—7.

3. Цитарабин в высокой дозе с вводимыми однократно в высокой дозе идарубицином или митоксантроном (HiDAC + High Single Dose Ida/Mito)

- Цитарабин, 3 г/м² внутривенно в течение 3 ч 1 раз в сутки, дни 1—5.
- Идарубин, 40 мг/м² внутривенно в течение 10 мин через 3 ч после окончания инфузии цитарабина, день 5.
- Г-КСФ, 150 мкг/м², с момента достижения глубокой лейкопении до того момента, когда уровень гранулоцитов крови составит $0,5 \times 10^9/\text{л}$.
- Идарубин может быть заменен на митоксантрон, 40 мг/м².
- У больных 60 лет и старше дозу цитарабина уменьшают до 1 г/м².

4. HiDexa

- Дексаметазон, 50 мг/м² внутривенно, дни 1—7, и 20 мг/м² внутривенно, дни 8—15 (с последующей отменой в течение недели).
- Винкристин, 2 мг внутривенно, дни 1, 8, 15.
- Доксорубин, 25 мг/м² внутривенно, дни 1, 8, 15.
- Аспарагиназа, 15 000 ед/м² внутривенно, дни 1, 8, 15.

Примечание. В программе используется только внутривенная форма дексаметазона! Ее токсичность в основном обусловлена высокими дозами глюкокортикоидов (стероидный диабет, артериальная гипертензия, мышечная дистрофия вплоть до миолиза, иммуносупрессия, психотические расстройства и т. д.). Нередко через несколько дней терапии развивается глубокая аплазия кроветворения (лейкоциты крови менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$). Во всех таких ситуациях курс прерывают. Инфекционные осложнения могут в первые дни протекать без лихорадки, поэтому при любых других признаках инфекции курс прерывают. Второй курс терапии проводят со сниженными дозами дексаметазона (20 мг/м² на 1-й неделе, 10 мг/м² на 2-й неделе). Курсы поддерживающего лечения проводят с интервалом 4—6 недель.

5. НурегCVAD (Кантаржан, 2004)

Курсы 1, 3, 5, 7

- Циклофосфамид, 300 мг/м² внутривенно в течение 3 ч 2 раза в сутки, дни 1—3.
- Месна, 600 мг/м²/сут внутривенно непрерывно, дни 1—3, и 300 мг/м² внутривенно в течение 12 ч, день 4.
- Винкристин, 2 мг внутривенно, дни 4, 11.
- Доксорубин, 50 мг/м² внутривенно в течение 2 ч, день 4.
- Дексаметазон, 40 мг/сут внутривенно, дни 1—4 и 11—14.

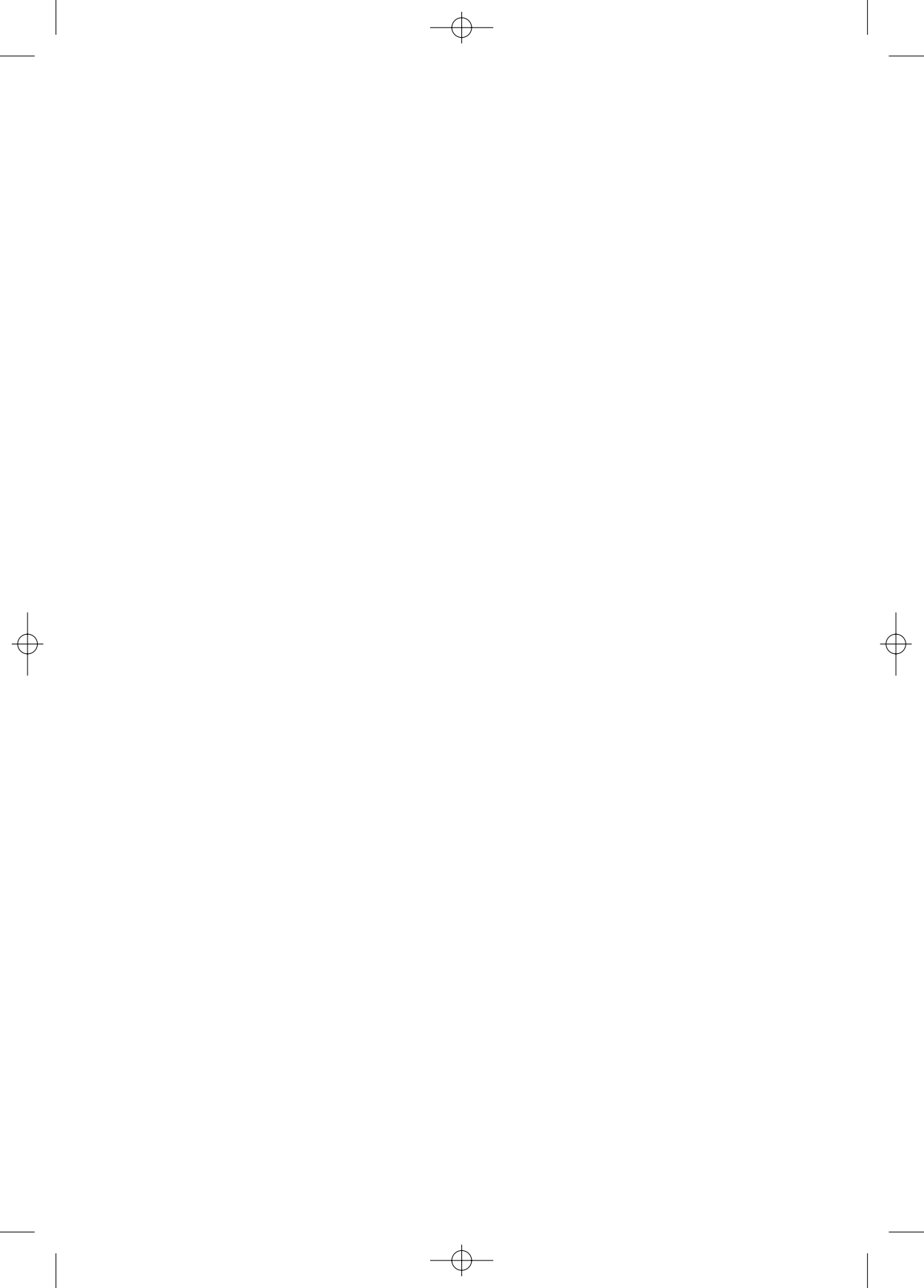
Курсы 2, 4, 6, 8

- Метотрексат, 1 г/м² внутривенно непрерывно в течение 24 ч, день 1.
- Фолинат кальция (Лейковорин), 15 мг, через 12 ч после окончания инфузии метотрексата каждые 6 ч, всего 8 доз. Если содержание метотрексата в крови выше 20 мкмоль/л в момент окончания инфузии метотрексата, или выше 1,0 мкмоль/л через 24 ч после окончания инфузии метотрексата, или выше 0,1 мкмоль/л через 48 ч после окончания инфузии метотрексата, то дозу Лейковорина увеличивают до 50 мг, кратность введения — каждые 6 ч. Лейковорин вводится до снижения концентрации метотрексата в крови ниже 0,1 мкмоль/л.
- Цитарабин, 3 г/м² внутривенно в течение 2 ч 2 раза в сутки, дни 2, 3.
- Метилпреднизолон, 50 мг внутривенно 2 раза в сутки, дни 1—3.

Модификация доз

- Винкристин: дозу снижают до 1 мг, если содержание билирубина в сыворотке выше 2 мг/дл.

- Доксорибуцин: дозу снижают на 25%, если содержание билирубина в сыворотке 2—3 мг/дл, на 50% — если содержание билирубина 3—4 мг/дл, на 75% — если содержание билирубина выше 4 мг/дл.
- Метотрексат: дозу снижают на 25%, если содержание креатинина в сыворотке 1,5—2 мг/дл, на 50% — если содержание креатинина выше 2 мг/дл.
- Цитарабин: дозу снижают до 1 г/м² у больных 60 лет и старше, если содержание креатинина в сыворотке выше 2,0 мг/дл, если концентрация метотрексата в крови в момент окончания инфузии метотрексата выше или равна 20 мкмоль/л.



**В. Г. Савченко, Е. Н. Паровичникова,
В. В. Троицкая, А. В. Кохно,
М. А. Виноградова, С. А. Махиня**

**Протокол лечения острых
лейкозов у беременных**

Руководители протокола

В. Г. Савченко

М. А. Курцер

Координаторы
Врачи-гематологи

Е. Н. Паровичникова
тел. +7 (495) 612-4313
elenap@blood.ru

В. В. Троицкая
тел. +7 (495) 612-4592
verat@blood.ru

А. В. Кохно
тел. +7 (495) 612-4592
alina@blood.ru

Врачи-акушеры-гинекологи

С. А. Махиня
msadok@yandex.ru

О. А. Латышкевич
latishkevich2003@mail.ru

Ответственный соисполнитель
Координационный центр

М. А. Виноградова
ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Введение

Результаты лечения острых лейкозов (ОЛ) зависят от выполнения основных условий: цитостатическое или эпигенетическое воздействие должно быть целенаправленным, сопроводительная терапия — адекватной. Критерием эффективности лечения ОЛ является не столько достижение ремиссии, сколько долгосрочная выживаемость больных. То есть эффективность лечения острого лейкоза оценивается только сохраненными «жизнями», а гематология по праву может считаться образцом медицины критических решений.

Беременность, во время которой устанавливается диагноз острого лейкоза, — это та клиническая ситуация, которая как никакая другая относится к области принятия критических решений. Развитие острого лейкоза в период беременности — событие довольно редкое, встречающееся менее чем в 1 случае на 75 000—100 000 беременных. В момент установления диагноза острого лейкоза у беременной женщины и ее семьи возникает ряд не только медицинских, но и этических, и социальных вопросов.

Основная цель при лечении ОЛ у беременных — это спасение двух жизней. Лечение лейкоза во время беременности — трудная задача, требующая не только знаний многопрофильной команды врачей-специалистов, но и грамотного этического подхода в соответствии с интересами пациентки и ее семьи. Ведение беременных больных ОЛ — это самый сложный баланс между стремлением к излечению матери и минимальным воздействием на плод. Частота диагностики ОЛ миелоидной направленности (ОМЛ, ОПЛ) у беременных вдвое выше, чем острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ), как и в общей популяции больных [1].

В литературе описания беременности на фоне острого лейкоза встречаются с 1845 г. у Р. Вирхова. Первые попытки проведения противоопухолевой терапии беременным заканчивались неудачами, материнская смертность составляла 100%, при этом 25% женщин погибали в течение недели после родов, и перинатальная смертность достигала 69% [2]. Целесообразность цитостатической терапии ОЛ у беременных была подтверждена лишь в 70-х гг. прошлого столетия [3]. Было показано, что проведение химиотерапии увеличивает продолжительность жизни больных и повышает вероятность рождения здоровых детей. В первых попытках противоопухолевой терапии на фоне беременности, в большинстве случаев неудачных, использовались редуцированные дозы [4].

Разработкой алгоритмов терапевтической тактики при ОЛ на фоне беременности ГНЦ начал заниматься с 1990 г. Необходимость их создания была очевидной, так как общепринятой тактикой считалось прерывание беременности на любых сроках без каких-либо попыток лечения. Такой подход в большинстве случаев заканчивался гибелью и плода, и беременной. Самые первые и очень важные выводы были получены уже в результате лечения первой больной ОМЛ, которой весной 1990 г. была начата низкоинтенсивная терапия цитарабином в малых дозах на сроке

беременности 22 недели. Эффекта получено не было. И лишь выполнение второго курса по программе 7 + 3 (доза даунорубицина составляла 45 мг/м²) привело к достижению полной ремиссии. После второго курса консолидации по той же программе больная родила здорового мальчика, которому в настоящее время исполнилось 22 года. К сожалению, у самой больной через год полной ремиссии развился рецидив, и она погибла. Этот первый опыт со всей очевидностью продемонстрировал следующие принципы: низкодозные программы неэффективны, нужно проводить стандартную химиотерапию в полных дозах, необходимы постоянный контроль и участие акушера-гинеколога, никакого воздействия на плод химиотерапия на этих сроках беременности не оказывает.

Уже в первой нашей публикации в 1999 г. [5] об 11 беременных с острыми лейкозами были сформулированы следующие, не изменившиеся с течением времени, выводы: 1) главный принцип лечения беременной женщины с ОЛ — это спасение двух жизней; 2) выполнение программы химиотерапии, предусмотренной для больных с конкретным вариантом ОЛ, без снижения интенсивности и в полном объеме; 3) необходимо получить полную ремиссию после первого же индукционного курса, чтобы был запас времени после родов на 3—4-недельный перерыв, поскольку начало химиотерапии сразу после родов сопровождается развитием тяжелых, порой фатальных осложнений вследствие послеродового иммунодефицита. К аналогичным выводам пришли в дальнейшем и другие авторы [6].

К настоящему времени в отделении химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга ГНЦ пролечены 34 беременные женщины с впервые выявленным ОЛ и 3 — с рецидивом ОЛ на фоне беременности. Медиана возраста — 26 лет (19—35 лет). У 32 из них (86%) диагноз был установлен во II—III триместре беременности. У 16 (43,25%) был диагностирован острый миелоидный лейкоз, у 5 (13,5%) — острый промиелоцитарный лейкоз и у 16 (43,25%) — острый лимфобластный лейкоз. Было рождено 27 здоровых детей.

Тератогенные эффекты противоопухолевых препаратов проявляются преимущественно в I триместре [7], тем не менее, если женщина принимает решение не прерывать беременность, то при проведении химиотерапии на самых ранних сроках беременности вероятность рождения нормального ребенка остается довольно высокой — 75%.

По данным литературы, наибольший риск на ранних сроках беременности представляют антиметаболиты и аналоги нуклеозидов. Напротив, применение алкалоидов барвинка сопряжено с низким риском осложнений. Ранее наблюдениями доказана тератогенность талидомида, изотретиноина, производных кумарина, вальпроевой кислоты, антагонистов фолиевой кислоты [8]. Из схем терапии при беременности должны быть исключены такие препараты, как мелфалан, прокарбазин, аминоптерин и триоксид мышьяка [9]. Токсичность метотрексата зависит от дозы и срока беременности [10]. Более подробно осложнения применения различных цитостатических препаратов на фоне беременности приведены в табл. 1.

Таблица 1. Осложнения применения во время беременности противоопухолевых препаратов, составляющих основу терапии ОЛ (www.motherisk.org)

Препараты	Вариант ОЛ	Осложнения у матери	Воздействие на плод
Антрациклины			
Даунорубицин	ОМЛ, ОПЛ, ОЛЛ	Миелосупрессия, кардиотоксичность	• Врожденных аномалий у большинства детей не обнаружено • Преждевременные роды [11] • Дистресс плода [12] • Преходящая миелосупрессия [13] • Мертворождение [14]
Антиметаболиты			
Метотрексат	ОЛЛ	Миелосупрессия	• Тератогенный риск в I триместре — возможен аминоптерин-подобный синдром (аномалии костей черепа) [15] • Риск спонтанного аборта (дозозависимый) [16] • II—III триместры — большинство рожденных детей без аномалий [17] • Низкий вес при рождении, панцитопения [18]
Меркаптопурин	ОМЛ, ОЛЛ		• Умеренный тератогенный риск в I триместре (расщелина неба, микрофтальмия, гипоплазия половых органов) [19] • Низкий вес при рождении, панцитопения [20]
Аналоги нуклеозидов			
Цитарабин	ОМЛ, ОЛЛ	Миелосупрессия	• Умеренный тератогенный риск в I триместре (единичные случаи аномалии пальцев) [21] • Множественные врожденные аномалии (терапия цитарабином в течение всей беременности) [22] • II—III триместры — в большинстве случаев рождение здоровых детей [23—26] • Хромосомные аномалии [27] • Антенатальная гибель плода [12] • Тяжелая панцитопения [28] • Низкий вес при рождении, панцитопения [29]

Таблица 1 (окончание). Осложнения применения во время беременности противоопухолевых препаратов, составляющих основу терапии ОЛ (www.motherisk.org)

Препараты	Вари-ант ОЛ	Осложнения у матери	Воздействие на плод
Алкилирующие агенты			
Циклофос-фамид	ОЛЛ	Миелосупрес-сия	• Большинство детей без аномалий [23] • II—III триместры — нормальное развитие [30] • Панцитопения, низкий вес при рождении [20]
Ингибиторы топоизомеразы II			
Этопозид	ОМЛ	Миелосупрес-сия	• Большинство детей без аномалий [31] • Потеря слуха, панцитопения [32]
Алкалоиды барвинка			
Винкристин	ОЛЛ	Нейротоксич-ность	• Большинство детей без аномалий [23, 28] • I триместр: — спонтанный аборт, гидроцефалия (гибель после родов) [27] — дефект предсердия [33] — мальформации почек [34]
Ингибиторы тирозинкиназы			
Иматиниб	Ph ⁺ -ОЛЛ, ОМЛ	Задержка жидкости	• I—II триместры: спонтанный аборт, без отклонений, гипоспадия [35] • I триместр: спонтанный аборт, здоровые дети, гипоспадия [36]
Ретиноиды			
АТРА (трети-ноин, полно-стью транс-ре-тиноевая ки-слота)	ОПЛ	АТРА-синдром	• I триместр: 85% тератогенность, включая тяжелые неврологические и сердечно-сосудистые осложнения • Высокий риск спонтанного аборта при сочетании с химиотерапией [37] • II—III триместры — не описано врожденной патологии [38]

В связи с тератогенностью цитостатических препаратов в I триместре до начала химиотерапии решением консилиума рекомендуется прерывание беременности по медицинским показаниям. В нашем Центре прерывание беременности по медицинским показаниям на сроке 3—14 недель (медиана — 7 недель) выполнено пяти больным, и уже через 1—5 дней (медиана — 3 дня) после аборта всем им была начата индукционная химиотерапия в полных дозах.

С медицинской точки зрения необходимости прерывать беременность на более поздних сроках, начиная со II триместра, нет. Более того, риск этой процедуры превышает риск проведения химиотерапии: вероятность массивного кровотечения, реальный очаг инфекции, отсрочка начала индукционного курса химиотерапии, а также этическая проблема — гибель плода. После формирования основных органов плода и плаценты (после 12 недель беременности, во II триместре), когда между матерью и плодом возникает естественный биологический барьер для лекарственных препаратов, проведение химиотерапии в полном объеме не только возможно, но и необходимо [1]. При цитостатической терапии во II и III триместрах риск пороков развития плода (1,3—3%) не превышает таковой в популяции (3,1%) [39].

Однако проведение химиотерапии на поздних сроках (близких к родам) может вызвать у плода и, следовательно, у новорожденного транзиторную нейтропению и тромбоцитопению. У новорожденных возможны инфекционные и геморрагические осложнения. Неблагоприятные эффекты химиотерапии во II—III триместрах могут проявляться снижением веса ребенка при рождении и задержкой внутриутробного развития, а также быть причиной преждевременных родов, нарушения функционального развития ребенка и других осложнений вплоть до антенатальной гибели плода [40]. В то же время наблюдение за детьми, подвергшимся внутриутробному воздействию противоопухолевых препаратов, показало, что они не влияют на физическое, психоневрологическое развитие, фертильность, вероятность возникновения онкологических заболеваний [41].

Вопрос о родоразрешении до начала химиотерапии встает лишь на поздних сроках беременности (35—40 недель), причем подчас в экстренном порядке, если существует реальная угроза гибели плода (отслойка плаценты, маточное кровотечение, признаки асфиксии плода, его внутриутробной гибели и т. д.) [1].

В нашей клинике родоразрешение в дебюте острого лейкоза до начала химиотерапии было выполнено 7 больным (4 — с ОМЛ, 2 — с ОПЛ, 1 — с ОЛЛ), на сроке 36—39 недель (медиана — 38 недель). Всем им через 1—35 дней (медиана — 7 дней) было начато проведение индукционной полихимиотерапии в полных дозах.

Если срок беременности составляет 12—34 недели, нужно проводить химиотерапию по стандартным программам лечения ОМЛ, ОПЛ и ОЛЛ взрослых и, как уже говорилось, без снижения доз цитостатических препаратов, что определяется необходимостью как можно быстрее достичь полной ремиссии острого лейкоза (после первого курса!).

Лечение острого лейкоза (1—4 курса химиотерапии, медиана — 1 курс) на фоне беременности на сроках 14—34 недели (медиана — 24 недели) в отделении химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга ГНЦ проведено 23 больным (12 — с ОМЛ, 2 — с ОПЛ, 9 — с ОЛЛ). У 10 из 22 больных (45,5%) при проведении индукционного курса химиотерапии в полных дозах к моменту родоразрешения была достигнута полная ремиссия острого лейкоза (одной больной на момент написания

протокола еще проводилась индукционная химиотерапия). У 12 из 22 пациенток (54,5%) родоразрешение выполнялось вне ремиссии — либо по срочным показаниям на фоне продолжающегося индукционного курса химиотерапии, либо при резистентности ОЛ.

Стоит отметить, что успешное лечение беременных женщин с диагнозом острый лейкоз не является прерогативой крупных федеральных учреждений. Результаты воспроизводимы и в региональных центрах. В рамках Научно-исследовательской группы гематологических центров России при консультативной поддержке ГНЦ за последние 9 лет проведено лечение острого лейкоза на фоне беременности пяти больным: в Областном гематологическом центре г. Екатеринбурга (зав. отд. к. м. н. Т. С. Константинова) — трем больным (2 — с ОМЛ, 1 — с ОПЛ), в гематологическом отделении ОКБ г. Кургана (зав. отд. Л. А. Мазурок) — одной больной с ОПЛ, в гематологическом отделении ОКБ г. Тулы (зав. отд. к. м. н. Е. М. Володичева) — одной больной с ОЛЛ. У всех пациенток на фоне программной химиотерапии была достигнута полная ремиссия. Четверо живы и в полной ремиссии, в одном случае зарегистрирована смерть в полной ремиссии ОЛЛ [1].

При проведении химиотерапии в полных дозах результаты лечения беременных с ОЛ не отличаются от таковых в данной возрастной группе — по данным ГНЦ, частота достижения ремиссии у этой категории больных составляет 72%. В целом частота достижения ремиссии при ОМЛ и ОПЛ — 81,3 и 80% (с ранней летальностью 6,2 и 20% и резистентностью 2 и 0% соответственно) — выше, чем при ОЛЛ (60, 20 и 20% соответственно). В настоящее время живы 12 из 37 наших больных (32,4%); период наблюдения составляет от 4 недель до 13 лет.

Среди больных, находившихся на лечении в ГНЦ, которым на фоне беременности проводилась индукционная полихимиотерапия, у двоих была констатирована антенатальная гибель плода на сроке беременности 30 и 32 недели. Из 27 больных на сроке беременности 30—39 недель (медиана — 36 недель) у 12 произошли самостоятельные роды, 15 пациенткам было выполнено кесарево сечение. Один ребенок погиб от пневмонии на первой неделе жизни, остальные дети живы (6 месяцев — 22 года) и здоровы. Нами замечен курьезный феномен: у пациенток, страдающих ОМЛ, чаще рождаются мальчики (83%), а ОЛЛ — девочки (63%), причем эти различия статистически достоверны ($p = 0,01$).

Таким образом, результатом двадцатилетнего опыта лечения беременных с острыми лейкозами в ГНЦ МЗСР РФ стал протокол терапевтической тактики, четко регламентирующий алгоритмы принятия решений в этой непростой клинической ситуации.

Алгоритм диагностики острого лейкоза на фоне беременности

Диагностика ОЛ у беременных ничем не отличается от таковой у остальных больных и выполняется в полном объеме. Только четкая диагно-

стика варианта лейкоза (морфология, цитохимия, иммунофенотипирование, цитогенетическое, молекулярное исследование) позволяет рассчитывать на высокую эффективность терапии. Необходимо выполнить пункцию костного мозга, безопасность которой у беременных была неоднократно подтверждена. Люмбальная пункция с исследованием спинномозговой жидкости для исключения лейкемического поражения ЦНС и профилактики нейрорлейкемии также в подавляющем большинстве случаев осуществима.

Тактика ведения беременных зависит от времени установления диагноза ОЛ, его варианта и срока беременности. Возможны следующие варианты сочетания лейкоза и беременности: впервые выявленный во время беременности ОЛ, рецидив ОЛ во время беременности, беременность в полной ремиссии ОЛ. Развернутая картина лейкоза, независимо от того, первичный это процесс или рецидив, требует немедленного начала специальной терапии. Беременность в полной ремиссии ОЛ после прекращения лечения в целом ведется как у здоровых женщин.

Лечение острых миелоидных лейкозов при беременности

При диагностике миелоидного варианта острого лейкоза индукционное лечение осуществляется по стандартной программе 7 + 3.

Даунорубицин при беременности является антрациклином выбора, при этом его доза должна быть высокой — 60 мг/м^2 в сутки (общая доза за курс 180 мг/м^2). Даунорубицин в дозе 45 мг/м^2 , как уже говорилось, малоэффективен. По данным ГНЦ, при использовании даунорубицина в дозе 45 мг/м^2 ни у одной больной после первого курса полной ремиссии получено не было [5]. Можно использовать идарубицин, $12 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$, — он столь же эффективен, как высокие дозы даунорубицина; однако этот препарат вследствие липофильности проникает через плацентарный барьер, и потому должен оставаться в резерве (например, на случай отсутствия ремиссии после первого курса с даунорубицином).

Объем инфузионной нагрузки перед курсом и во время курса химиотерапии рекомендуется увеличить в соответствии с общими рекомендациями при лечении ОЛ. *Использование аллопуринола не рекомендуется.*

Применение гидроксимочевины (Гидреа) при беременности противопоказано. Поэтому при выявлении в дебюте ОМЛ гиперлейкоцитоза (более $100 \times 10^9/\text{л}$) следует рассмотреть возможность проведения лейкаферезов для предотвращения лейкостазов и уменьшения объема опухолевой массы перед началом цитостатического воздействия.

Если нет возможности выполнить лейкаферезы, то цитостатическое воздействие необходимо начать только с цитарабина, предусмотреть плазмаферезы (в объеме 1 л) с замещением альбумином, СЗП (в меньшей степени физиологическим раствором) в интервале между введениями цитарабина, а введение антрациклинов перенести на конец курса.

Дозы цитостатических препаратов вводят в полном объеме из расчета на площадь поверхности тела (рост и вес до беременности).

Сопроводительная терапия (трансфузионная заместительная терапия компонентами крови, антибиотикотерапия) выполняется в полном объеме с учетом разрешенных к использованию при беременности препаратов.

После выполнения первого индукционного курса химиотерапии контрольную пункцию костного мозга выполняют в обычные сроки — на 21—28-й день после курса.

При достижении полной ремиссии необходимое число курсов консолидации определяется сроком беременности. Следует рассчитывать время выполнения курсов таким образом, чтобы между последним курсом и родами был промежуток как минимум 2 недели. Роды желательно планировать на сроке 35—37 недель.

Временной интервал между родами и началом следующего курса химиотерапии должен составлять как минимум (!) 3 недели. В эти сроки отмечается глубокий иммунодефицит, и раннее начало курса химиотерапии будет сопровождаться тяжелыми инфекционными осложнениями.

Максимально допустимый интервал между курсом химиотерапии перед родами и послеродовым курсом может составлять 5 недель. Если необходимо увеличить интервал между этими курсами, то в межкурсовой период можно рекомендовать проведение пятидневного курса интерферон α + АТРА (И + А) (интерферон α , 3 млн ед п/к в 1, 3 и 5-й дни, Веса-ноид, 45 мг/м² внутрь в 1—5-й дни). Например: через 2—3 недели после родов проводят курс И + А, а еще через 3 недели — курс химиотерапии (интервал без химиотерапии в этой ситуации составляет около 7—9 недель — 2—3 недели до родов и 5—6 недель после них).

В случае если ремиссия не получена, тактика лечения зависит от степени уменьшения опухолевой массы и срока беременности.

Если после первого курса индукции произошло существенное снижение процента бластных клеток (менее 15% в костном мозге), следует повторить аналогичный курс химиотерапии (если позволяет срок беременности — не более 36 недель). Если срок превышает 36 недель, то лучше запланировать родоразрешение, а затем провести курс химиотерапии.

Если срок беременности менее 34 недель и после первого курса химиотерапии процент бластных клеток увеличился, остался прежним или снизился лишь на 20%, то можно предусмотреть интенсификацию терапии. Интенсификацию можно осуществить в рамках программы 7 + 3 (замена даунорубицина на идарубицин в дозе 12 мг/м²). Однако при очевидной рефрактерности может встать вопрос о выполнении программы НАМ (цитарабин в высоких дозах с митоксантроном) в условиях интенсивной сопроводительной терапии. Для решения этого вопроса необходимо связаться с координационным центром.

Если срок беременности 34 недели и более, ремиссия не достигнута и имеется необходимость интенсификации, то лучше запланировать родоразрешение (обязательно обсудив с неонатологами возможность выхаживания новорожденного), а потом провести запланированный индукционный курс химиотерапии.

После родоразрешения программа химиотерапии не отличается от программы лечения ОМЛ у остальных больных. В зависимости от факторов риска могут применяться курсы с высокодозным цитарабином, может быть запланирована трансплантация аллогенного или аутологичного костного мозга. Общая продолжительность лечения ОМЛ (вне ТКМ) составляет 1 год.

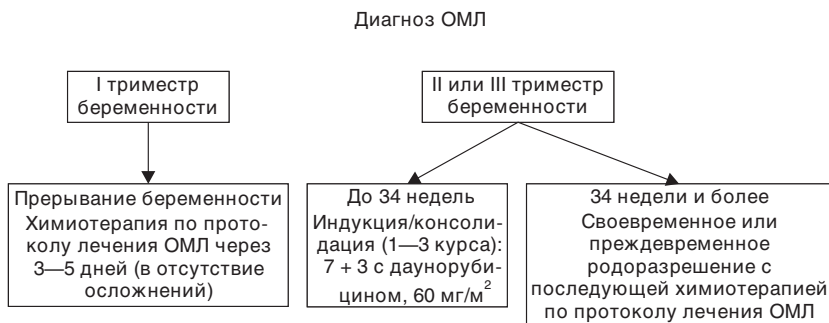


Рисунок 1. Схема выбора терапевтической тактики при ОМЛ и беременности.

Лечение острого промиелоцитарного лейкоза при беременности

Препарат АТРА (третиноин, Весаноид), являющийся неотъемлемой частью терапии ОПЛ, при назначении в I триместре беременности способен вызывать ретиноидную эмбриопатию; риск тератогенного действия составляет 85% (тяжелые неврологические и сердечно-сосудистые осложнения), а в сочетании с химиотерапией значительно повышается вероятность самопроизвольного аборта [37, 38].

При диагностике ОПЛ в I триместре показано немедленное начало терапии АТРА, СЗП, криопреципитатом, большими дозами тромбоконцентрата с целью купирования геморрагического синдрома; при необходимости выполняют плазмообмены (2 л.). Только после купирования геморрагического синдрома выполняют прерывание беременности по медицинским показаниям по решению консилиума и через 2—3 дня вводят цитостатические препараты, предусмотренные программой. Оптимальной программой в этой ситуации является протокол AIDA.

При диагностике ОПЛ во II—III триместре (до 34 недель) начинают химиотерапию в сочетании с АТРА (на этих сроках применение препарата безопасно). В качестве химиотерапии рекомендуется проведение курса 7 + 3 с высокой дозой даунорубицина (60 мг/м²) или протокола AIDA. Дозы цитостатических препаратов вводят в полном объеме из расчета на площадь поверхности тела (рост и вес до беременности).

В ГНЦ МЗСР РФ есть опыт лечения по обоим протоколам. Их эффективность сопоставима, но программа 7 + 3 более токсична, хотя длитель-

ность агранулоцитоза после нее на 2—3 дня меньше, чем после AIDA. С другой стороны, идарубин, входящий в программу AIDA, проникает через плацентарный барьер и теоретически может оказать отрицательное влияние на плод. Тем не менее в ГНЦ использовали протокол AIDA, все рожденные дети не имели аномалий и отклонений в развитии.

При диагностике ОПЛ на сроке беременности 34 недели и более начало терапии ATRA также считается обязательным, но в этом случае целесообразно выполнить родоразрешение, тщательно проведя предродовую подготовку (СЗП, тромбоконцентрат, криопреципитат, при необходимости плазмообмена).

Ввиду высокого риска геморрагических осложнений, характерного для данного варианта ОЛ, при выявлении ОПЛ на поздних сроках беременности и родоразрешении важно тщательно мониторировать показатели гемостаза и планировать трансфузионное обеспечение. Количество тромбоцитов у больной нужно поддерживать на уровне не менее $50\text{--}60 \times 10^9/\text{л}$, должна своевременно проводиться коррекция нарушений плазменного гемостаза.

ATRA всегда назначается с момента установления диагноза, далее — в сочетании с индукционной химиотерапией по программе 7 + 3 или по протоколу AIDA с применением идарубина и митоксантрона [41].

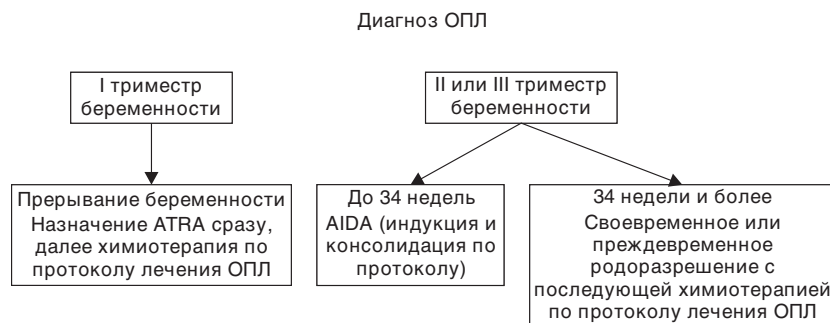


Рисунок 2. Схема выбора терапевтической тактики при ОПЛ и беременности.

Лечение острого лимфобластного лейкоза при беременности

Как и при других вариантах ОЛ, диагностика ОЛЛ в I триместре требует прерывания беременности по медицинским показаниям по решению консилиума в связи с необходимостью использования тератогенных препаратов.

На сроках беременности более 12—14 недель используют «классические» многокомпонентные 8-недельные программы индукционной химиотерапии (ALL-2009, GMALL-2003, MB-2010), которые включают

глюкокортикоидные гормоны, циклофосфамид, алкалоиды барвинка, антрациклины.

В ГНЦ МЗСР РФ программы химиотерапии дифференцируют в зависимости от иммунологического варианта ОЛЛ (протокол лечения В-зрелого ОЛЛ по модифицированной программе BFM-NHL-90 в сочетании с моноклональными анти-CD20-антителами; протокол ALL-2009 для Ph-негативного ОЛЛ из Т- или В-клеток — предшественников), цитогенетической характеристики заболевания (протокол лечения Ph-позитивного ОЛЛ с применением ингибитора BCR/ABL-тирозинкиназы иматиниба ОЛЛ-2012). Дозы цитостатических препаратов вводят в полном объеме из расчета на площадь поверхности тела (рост и вес до беременности).

После выполнения предфазы преднизолоном осуществляют выбор глюкокортикоидов согласно протоколу ОЛЛ-2009. После завершения I фазы индукции выполняют контрольную пункцию костного мозга — на 36-й день от начала терапии. При проведении I фазы индукции принципы приостановки протокола и выполнения перерывов в лечении остаются такими же, как в протоколе ОЛЛ-2009.

Во всех протоколах введение аспарагиназы следует отложить на послеродовой период в связи с высоким риском геморрагических и тромботических осложнений.

Сопроводительная терапия (трансфузионная заместительная терапия компонентами крови, антибиотикотерапия) выполняется в полном объеме с учетом разрешенных к использованию при беременности препаратов.

При достижении полной ремиссии весь дальнейший объем терапии (II фаза индукции и последующие курсы консолидации) определяется сроком беременности. С учетом того, что программа лечения по протоколу ALL-2009 основана на постоянном применении цитостатических препаратов и рассчитана на модификацию их доз с целью предупреждения миелотоксического агранулоцитоза, следует так рассчитать время, чтобы перед родами был период без лечения длительностью 5—7 дней. Роды желательно планировать на сроке 35—37 недель.

Временной интервал между родами и началом следующего курса химиотерапии должен составлять как минимум (!) 3 недели. В эти сроки отмечается глубокий иммунодефицит, и раннее начало курса химиотерапии будет сопровождаться тяжелыми инфекционными осложнениями.

Если до родоразрешения полная ремиссия не была получена, длительность перерыва может быть сокращена до 7—10 дней. Если ремиссия не получена после I фазы индукции, продолжают терапию по схеме II фазы индукции. Если полная ремиссия не достигнута после двух фаз индукции, вопрос о программе лечения резистентного ОЛЛ следует согласовать с координационным центром.

Курсы интенсивной консолидации, предусмотренные протоколом, должны проводиться только после родоразрешения.

Лучевая терапия у беременных должна быть исключена.

Инtrateкальная профилактика нейрорлейкемии, необходимая при ОЛЛ, у беременных возможна с 26-й недели беременности [42], однако описана терапия больных ОЛЛ с применением инtrateкального введения метотрексата в течение всей беременности без осложнений [10].

При Rh-позитивном ОЛЛ необходимо назначение иматиниба, однако при беременности это возможно не ранее II триместра.

Диагноз ОЛЛ

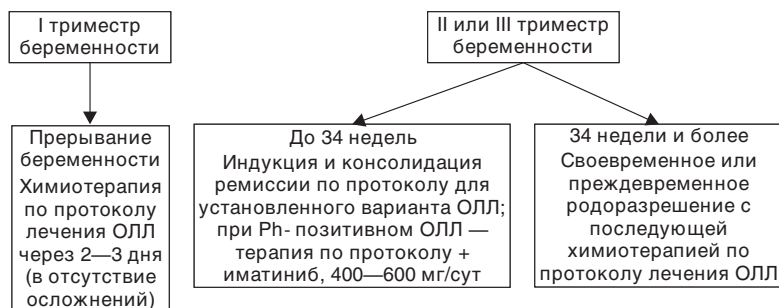


Рисунок 3. Схема выбора терапевтической тактики при ОЛЛ и беременности.

Рецидивы острого лейкоза и беременность

Тактика ведения беременных с рецидивом ОЛ в принципе совпадает с таковой в дебюте ОЛ: при развитии рецидива в I триместре показано прерывание беременности, при рецидиве на более поздних сроках беременности проводится химиотерапия в соответствии с вариантом ОЛ и индивидуальными особенностями больной.

Сопроводительная терапия острого лейкоза у беременных

Терапия ОЛ у беременных должна проводиться в условиях специализированного стационара в изолированных боксах, оборудованных высокоэффективной системой фильтрации воздуха (HEPA-фильтры). Сопроводительная терапия ОЛ при беременности должна быть в целом такой же, как у небеременных больных.

Основные условия, необходимые для сведения к минимуму осложнений химиотерапии:

- Чистота помещения, окружающих предметов и личная гигиена.
- Исключение курения, наличия живых цветов в палате, ограничение количества контактов.
- Запрещены внутримышечные инъекции лекарственных средств, физиотерапевтические процедуры, применение НПВС, особенно в период тромбоцитопении.

- Для осуществления комплексной терапии ОЛ необходима установка центрального венозного катетера; для профилактики инфекций требуется тщательный уход за катетером с применением антисептических средств.
- Дозы цитостатических препаратов рассчитываются на площадь поверхности тела с учетом роста и веса до беременности.
- Во время химиотерапии и восстановления после курса из диеты исключаются сырые овощи и фрукты; диета должна состоять из термически обработанных продуктов.
- В случае возникновения диареи вследствие некротической энтеропатии или псевдомембранозного колита — голод и парентеральное питание, рассчитанное на массу тела и потребности в питательных веществах и микроэлементах. При переходе с парентерального на энтеральное питание, а также при тяжелом общем состоянии больной целесообразно использование сбалансированных энтеральных смесей.
- При проведении антибактериальной терапии для профилактики и лечения дисбактериоза назначают препараты бифидо- и лактобактерий.
- Профилактика синдрома распада опухоли у беременных включает форсированный диурез с водной нагрузкой; аллопуринол не применяется.
- Во время химиотерапии у беременных применяют противорвотные препараты (ондансетрон, метоклопрамид).
- Восполнение дефицита тромбоцитов и эритроцитов адекватными дозами донорских компонентов крови. Показаниями для трансфузий служат: геморрагический синдром любой локализации, снижение количества тромбоцитов ниже $50 \times 10^9/\text{л}$, выраженный анемический синдром, снижение концентрации гемоглобина ниже 70–80 г/л. Спонтанная кровоточивость на фоне коагулологических изменений независимо от количества тромбоцитов требует трансфузии карантинизированной СЗП из расчета 10–15 мл на килограмм массы тела и концентрата тромбоцитов при нарушении функциональной активности собственных. Кровотечение, сохраняющееся несмотря на адекватную трансфузионную терапию, является показанием для использования препарата рекомбинантного активированного фактора VII, а при признаках печеночной недостаточности — концентрата факторов протромбинового комплекса.
- Компоненты крови для беременных должны соответствовать следующим требованиям: минимальное время хранения с момента заготовки, облучение, трансфузии с использованием лейкоцитарных фильтров, тромбоконцентрат от одного донора или аппаратный, эритроцитарная масса с учетом фенотипа резус-фактора больной и отмытая от лейкоцитов, индивидуальный подбор донора (при выявлении сенсбилизации).
- При развитии посттрансфузионной реакции и с профилактической целью допустимо использование глюконата кальция и антигистаминных препаратов.

- Для сокращения продолжительности нейтропении, например при лимфопролиферативных заболеваниях, применяют препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. В современных схемах лечения ОЛ они не используются, однако при необходимости введение этих препаратов при беременности не противопоказано.

Длительный период нейтропении, индуцированной химиотерапией, способствует возникновению различных инфекционных осложнений. Основной принцип лечения инфекций у больных с нейтропенией — эмпирический подход к назначению антибактериальных препаратов: их назначают при первых признаках инфекции до идентификации возбудителя. Антимикробная терапия должна проводиться согласно существующим протоколам, основанным на ретроспективном анализе возбудителей в данном стационаре и их антибиотикочувствительности, с учетом безопасности препаратов для беременных. Наиболее безопасные и эффективные группы препаратов при беременности — цефалоспорины. Запрещается использовать аминогликозиды, фторхинолоны, тетрациклины (табл. 2).

Особого внимания заслуживают вирусные инфекции (цитомегаловирусная и инфекция, вызванная вирусом простого герпеса), своевременное выявление и терапия которых позволяют не только купировать проявления инфекции у матери, но и избежать осложнений со стороны плода. Для лечения тяжелых форм цитомегаловирусной инфекции (пневмонии, энтерита, гепатита, энцефалита, панкреатита, гематофагоцитарного синдрома и др.) по решению медицинского консилиума можно использовать ганцикловир. Ганцикловир не назначают при наличии только лабораторных маркеров инфекции или реактивации вируса в отсутствие клинических проявлений. Первой линией терапии в таких ситуациях служат препараты иммуноглобулинов (0,5 г/кг). Применение ацикловира показано только при тяжелом распространенном герпетическом процессе.

Своевременная прецизионная терапия инфекционных осложнений невозможна без адекватной диагностики. В связи со скудностью клинических проявлений инфекций немаловажная роль в интерпретации осложнений при ОЛ отводится данным инструментальной диагностики. Некоторые исследования (лучевые методы) во время беременности крайне нежелательны. При недостаточной информативности физикальных и лабораторных методов целесообразно провести МРТ или УЗИ предполагаемого очага инфекции.

Оценка состояния плода

Акушеры-гинекологи оценивают состояние плода на фоне химиотерапии с помощью неинвазивных методов прямого исследования плода и его функций, состояния маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, тонуса матки: ультразвуковой визуализация и фетометрии, кардиотокографии (КТГ), ультразвуковой доплерометрии скорости кровотока в сосудах плода, пуповины, плаценты и матки.

Таблица 2. Применение антимикробных препаратов при беременности [43]

Пенициллины	С осторожностью. Проходят через плаценту, неблагоприятное влияние на плод, как правило, отсутствует
Амоксициллин/клавуланат	Проходит через плаценту в высоких концентрациях
Цефалоспорины	С осторожностью. Проходят через плаценту в низких концентрациях. Отрицательного влияния на плод не выявлено
Цефоперазон/сульбактам, цефтазидим, цефепим	Проходят через плаценту, особенно хорошо — цефоперазон и цефтазидим. Отрицательного влияния на плод не выявлено
Карбапенемы	С осторожностью
Имипенем/циластатин	Есть данные о тератогенном действии у животных
Меропенем	Данные о тератогенном действии у животных отсутствуют
Макролиды	Ряд препаратов применяется в период беременности для лечения хламидиоза, токсоплазмоза
Азитромицин	С осторожностью. Применяется при хламидийной инфекции у беременных. Отрицательного влияния на плод не выявлено
Кларитромицин	Запрещен. Безопасность при беременности не определена. Есть данные об эмбриотоксическом действии у животных
Аминогликозиды	Проходят через плаценту. Высокий риск ототоксичности и нефротоксичности
Амикацин	Запрещен. Проходит через плаценту в высоких концентрациях. Высокий риск ототоксичности
Гентамицин	Возможно применение только по жизненным показаниям. Проходит через плаценту в средних концентрациях
Тетрациклины	Запрещены
Доксициклин, тетрациклин	Проходят через плаценту, накапливаются в костях и зубных зачатках плода, нарушая их минерализацию. Высокий риск гепатотоксичности
Фторхинолоны	Адекватные и контролируемые исследования у беременных не проводились. Высокий риск артротоксичности
Ципрофлоксацин	Запрещен. Проходит через плаценту
Гликопептиды	Применяются только по жизненным показаниям. Проходят через плаценту, оказывают неблагоприятное действие на плод
Ванкомицин	Запрещен в I триместре, в остальных — с осторожностью. Проходит через плаценту. Имеются сообщения о транзиторных нарушениях слуха у новорожденных

Таблица 2 (окончание). Применение антимикробных препаратов при беременности [43]

Линкозамиды	Запрещены
Клиндамицин, линкомицин	Проходят через плаценту в высоких концентрациях. Возможна кумуляция в печени плода
Нитроимидазолы	Проходят через плаценту, данные о частоте врожденных дефектов противоречивы, не исключено повреждающее действие на плод в I триместре
Метронидазол	Запрещен в I триместре, в остальных — с осторожностью. Проходит через плаценту в высоких концентрациях. Имеются указания на дефекты головного мозга, конечностей, гениталий
Сульфаниламиды	С осторожностью. Проходят через плаценту в высоких концентрациях. Сведения о неблагоприятном действии на плод противоречивы. При назначении в I триместре беременности возможны аномалии развития. При назначении в поздние сроки беременности: анемия, желтуха, рвота, поражение почек
Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол/триметоприм)	Запрещен. Триметоприм проходит через плаценту в высоких концентрациях. Триметоприм — активный антагонист фолиевой кислоты. Повышается риск врожденных аномалий (сердечно-сосудистой системы, ЦНС), внутриутробная задержка развития
Противогрибковые препараты	
Амфотерицин В	С осторожностью. Проходит через плаценту. Адекватные данные о безопасности отсутствуют
Итраконазол	Запрещен. Адекватные данные о безопасности отсутствуют. Проникает в грудное молоко
Флуконазол	Запрещен. Адекватные данные о безопасности отсутствуют. Хорошо проникает в грудное молоко, в котором создается концентрация, равная плазменной
Противовирусные препараты	
Ацикловир	С осторожностью. Проходит через плаценту. Неблагоприятное действие на плод не выявлено. Может проникать в грудное молоко в высоких концентрациях
Валацикловир	С осторожностью. Проходит через плаценту. Неблагоприятное действие на плод не выявлено
Ганцикловир	Запрещен. Проходит через плаценту. Неблагоприятное действие на плод не выявлено. Неблагоприятное воздействие на потомство у животных

УЗИ и доплерометрию проводят начиная с 22—26-й недели беременности не реже 1 раза в 2 недели. При необходимости данные исследования можно проводить чаще.

Начиная с 32-й недели беременности желателен ежедневный кардиомониторинг плода.

При ухудшении состояния плода необходимо выполнить преждевременное родоразрешение путем кесарева сечения с участием бригады реаниматологов-неонатологов.

Роды и послеродовый период

В целом при ОЛ срок родов в каждом случае должен определяться индивидуально, по принципу наибольшей безопасности для здоровья как матери, так и ребенка. Если течение заболевания позволяет, химиотерапию прекращают за 3 недели до родов, чтобы избежать цитопении у новорожденного [44]. Возобновление специальной терапии рекомендуется не ранее чем через 3—4 недели после родов — для сведения к минимуму риска инфекционных и геморрагических осложнений в послеродовом периоде (при разных вариантах ОЛ эти сроки могут незначительно различаться).

Метод родоразрешения зависит от состояния женщины и акушерской ситуации. При отсутствии противопоказаний и доношенной беременности рекомендованы роды через естественные родовые пути. Кроме традиционных акушерских показаний для оперативного родоразрешения служат: панцитопения вследствие проведенной химиотерапии, необходимость немедленного начала противоопухолевой терапии при неподготовленных родовых путях, тяжелые инфекционные осложнения в послекурсовом периоде химиотерапии при сроке беременности более 30 недель, прогрессия ОЛ (резистентность к терапии). В случае высокого риска жизнеугрожающих инфекционно-геморрагических осложнений кесарево сечение может дополняться экстирпацией матки без придатков.

При плановом преждевременном родоразрешении (на сроке беременности 24—34 недели) необходима профилактика респираторного дистресс-синдрома плода — терапия глюкокортикоидными гормонами, способствующая ускорению созревания легких: дексаметазон, 8—12 мг/сут (в/в по 4 мг 2 раза в сутки в течение 2—3 дней или внутрь по 2 мг 4 раза в сутки в 1-й день, 3 раза в сутки во 2-й день, 2 раза в сутки в 3-й день) [45].

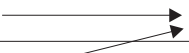
Поскольку в послеродовом периоде необходимо продолжать химиотерапию, у больной должна быть подавлена лактация (большинство противоопухолевых средств проникает в материнское молоко). Лактацию прекращают медикаментозно, назначая бромкриптин (Парлодел) или каберголин (Достинекс). Парлодел назначают на срок от 3 дней до 2 недель, в зависимости от выраженности лактации: в первый день — 1/2 таблетки 2 раза в сутки во время еды, затем в течение 13 дней по 1 таблетке (2,5 мг) 2 раза в сутки. Для предотвращения начала лактации прием препарата следует начинать через несколько часов после родов. Достинекс назначают по 1/2 таблетки 2 раза в сутки в течение 2 дней.

Заключение

Перечислим еще раз ключевые моменты терапии ОЛ при беременности.

- Проведение химиотерапии ОЛ в полных дозах при беременности является обязательным. Тактика определяется вариантом ОЛ, сроком беременности, наличием осложнений.
- Дозы цитостатических препаратов у беременных рассчитывают исходя из веса и роста пациентки до беременности без предполагаемой массы ребенка, плаценты, околоплодных вод.
- При проведении терапии ОЛ на фоне беременности необходимо участие и гематолога, и акушера-гинеколога. Лечение должно осуществляться в гематологическом стационаре под ежедневным наблюдением акушера-гинеколога.
- Выявление ОЛ в I триместре является по решению консилиума показанием для прерывания беременности по медицинским показаниям.
- В случае выявления ОЛ во II—III триместрах возможно проведение полноценной химиотерапии на фоне беременности согласно варианту ОЛ, исходя из стратегии спасения двух жизней (табл. 3).
- Использование аллопуринола не рекомендуется.
- Применение гидроксимочевина (Гидреа) при беременности противопоказано.
- Заместительная трансфузионная терапия направлена на профилактику геморрагических осложнений и анемического синдрома.
- При развитии инфекционных осложнений необходима антимикробная терапия, назначаемая исходя из принципа максимальной эффективности при минимальной токсичности для плода.
- Необходимо регулярное мониторирование состояния плода с помощью УЗИ и доплерометрии.
- Срок планового родоразрешения должен быть четко рассчитан с учетом всех межкурсовых интервалов.
- При цитопении целесообразно оперативное родоразрешение; если предполагается высокий риск развития инфекционно-геморрагических осложнений, после кесарева сечения можно выполнить экстирпацию матки без придатков.
- При необходимости продолжения химиотерапии после родов требуется подавление лактации.

Таблица 3. Тактика ведения беременных с острыми лейкозами

Спасение двух жизней	
I триместр	Прерывание беременности
II триместр	 Проведение химиотерапии с последующим родоразрешением
III триместр	
	Родоразрешение с последующим проведением химиотерапии

- Период между родами и началом следующего курса терапии должен составлять 3—4 недели, поэтому достижение полной ремиссии или хотя бы существенной редукции опухолевой массы до родов является важным условием. Раннее начало химиотерапии после родов может сопровождаться развитием тяжелых осложнений — как вследствие послеродового иммунодефицита, так и из-за присутствия очага инфекции (родовые пути).
- Отсутствие ремиссии ОЛ на момент окончания беременности является показанием для интенсификации химиотерапии.
- При достижении ремиссии ОЛ в течение 100 дней после родоразрешения не рекомендуются высокодозная химиотерапия, консолидация с использованием трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток в связи с высоким риском тяжелых инфекционных осложнений.
- Беременность и роды не ухудшают прогноз ОЛ при условии соблюдения стандартов терапии, принятых для конкретного варианта ОЛ.

Рекомендации по подготовке к беременности для больных в ремиссии ОЛ

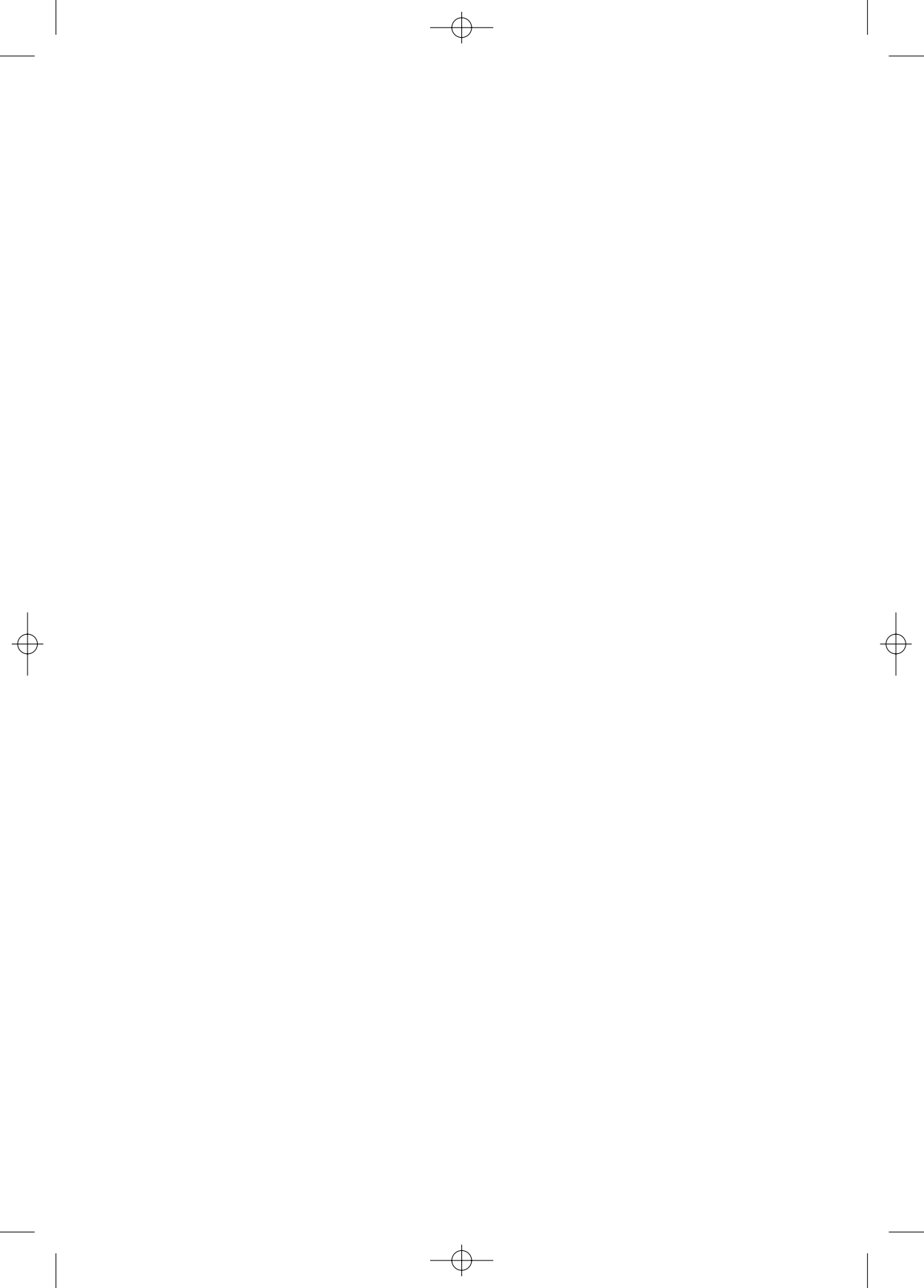
- Перед проведением трансплантации костного мозга рекомендуется консультация репродуктолога для забора и замораживания яйцеклеток с целью сохранения фертильности.
- Планировать беременность следует не ранее чем через 5 лет после окончания химиотерапии.
- Следует всегда учитывать возможность рецидива во время беременности (даже после 5 лет полной ремиссии) вследствие иммунологического дисбаланса.
- Все больные относятся к группе высокого акушерского риска.
- До беременности необходимо тщательное обследование с целью исключения рецидива ОЛ (в том числе экстрамедуллярного, молекулярного) и требующих коррекции последствий химиотерапии, а также оценка функции яичников; при применении схем химиотерапии, включающих глюкокортикоидные гормоны, показана денситометрия.
- Подготовку к беременности и ее ведение должны осуществлять совместно акушер-гинеколог и гематолог.

Литература

1. Савченко ВГ. Острые лейкозы и беременность — некоторые постулаты. Терапевтический архив 2009; № 7:5—7.
2. McLain CR Jr. Leukemia in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1974; 17:185—194.
3. Catanzarite VA, Ferguson JE 2nd. Acute leukemia and pregnancy: a review of management and outcome, 1972—1982. Obstet Gynecol Surv 1984; 39:663—678.

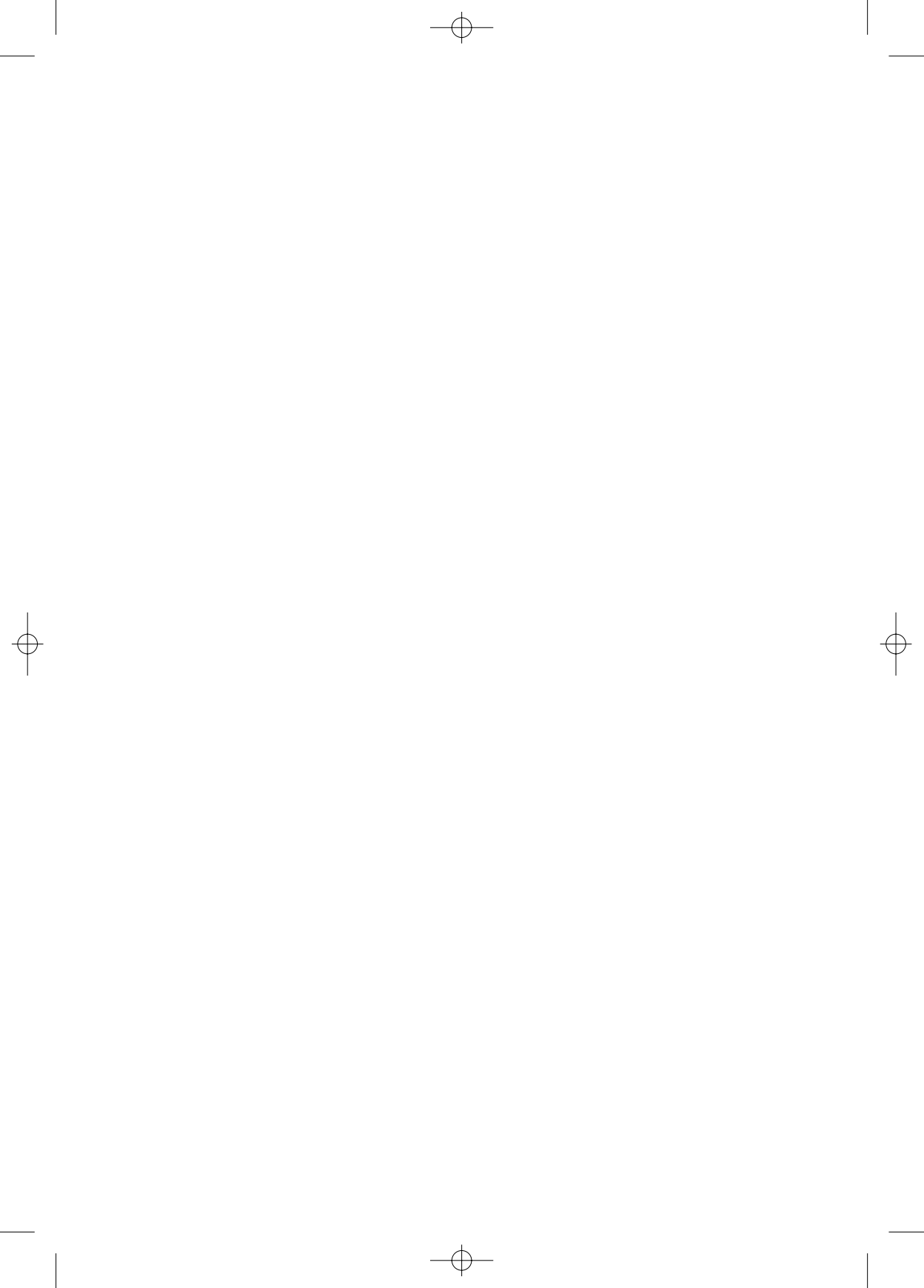
4. Стрелева ТН. Дифференцированная терапия острых лейкозов. — Свердловск: Средне-Уральское книжное издательство, 1975.
5. Isaev VG, Savchenko VG, Parovitchnikova EN et al. Acute leukemia treatment in pregnant women. *Blood* 1999; 94(Suppl 1): abstract 4238.
6. Greenlund LJ, Letendre L, Tefferi A. Acute leukemia during pregnancy: a single institutional experience with 17 cases. *Leuk Lymphoma* 2001; 41:571–577.
7. Dilek I, Topcu N, Demir C et al. Hematological malignancy and pregnancy: a single-institution experience of 21 cases. *Clin Lab Haem* 2006; 28:170–176.
8. Koren G, Lishner M. Pregnancy and commonly used drugs in hematology practice. *ASH Education Book* 2010; 1:160–165.
9. Rizzack T, Mega A, Legare R, Castillo J. Management of hematological malignancies during pregnancy. *Am J Hematol* 2009; 84:830–841.
10. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5:283–291.
11. Cantini E, Yanes B. Acute myelogenous leukemia in pregnancy. *South Med J* 1984; 77:1050–1052.
12. Colbert N, Najman A, Gorin NC et al. Acute leukemia during pregnancy: favorable course of pregnancy in two patients treated with cytosine arabinoside and anthracyclines. *Nouv Press Med* 1980; 9:175–178.
13. Okun DB, Groncy PK, Sieger L, Tanaka KR. Acute leukemia in pregnancy: transient neonatal myelosuppression after combination chemotherapy in the mother. *Med Pediatr Oncol* 1979; 7:315–319.
14. Gililand J, Weinstein L. The effects of cancer chemotherapeutic agents on the developing fetus. *Obstet Gynecol Surv* 1983; 38:6–12.
15. Buckley LM, Bullaboy CA, Leichtman L, Marquez M. Multiple congenital anomalies associated with weekly low-dose methotrexate treatment of the mother. *Arthritis Rheumatism* 1997; 40:971–973.
16. Feldkamp M, Carey JC. Clinical teratology counseling and consultation case report: low dose methotrexate exposure in early weeks of pregnancy. *Teratology* 1993; 47:533–539.
17. Green DM, Zevon MA, Lowrie G et al. Congenital anomalies in children of patients who received chemotherapy for cancer in childhood and adolescence. *New Engl J Med* 1991; 325:141–146.
18. Kozlowski RD, Steinbrunner JV, MacKenzie AH et al. Outcome of first-trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. *Am J Med* 1990; 88:589–592.
19. Diamond I, Anderson MM, McCreadie SR. Transplacental transmission of busulfan in a mother with leukemia. *Pediatrics* 1960; 25:85–90.
20. Pizzuto J, Aviles A, Noriega L et al. Treatment of acute leukemia during pregnancy: presentation of nine cases. *Cancer Treat Rep* 1980; 64:679–683.
21. Schardein JL. Chemically induced birth defects. — New York and Basel: Marcel Dekker, 1993.
22. Schleuning M, Clemm C. Chromosomal aberrations in a newborn whose mother received cytotoxic treatment during pregnancy. *New Engl J Med* 1987; 317:1666–1667.
23. Aviles A, Diaz-Maqueo JC, Talavera A et al. Growth and development of children of mothers treated with chemotherapy during pregnancy. Current status of 43 children. *Am J Hematol* 1991; 36:243–248.
24. O'Donnell R, Costigan C, O'Connell LG. Two cases of acute leukemia in pregnancy. *Acta Haematol* 1979; 61:298–300.

25. Plows CW. Acute myelomonocytic leukemia in pregnancy: Report of a case. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143:41–43.
26. Reynoso EE, Shepherd FA, Messner HA et al. Acute leukemia during pregnancy: the Toronto Leukemia Study group experience with long term follow-up of children exposed in utero to chemotherapeutic agents. *J Clin Oncol* 1987; 5:1098–1106.
27. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P et al. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 1992; 152:573–576.
28. Caligiuri MA, Mayer RJ. Pregnancy and leukemia. *Semin Oncol* 1989; 16:388–396.
29. Taylor G, Blom J. Acute leukemia during pregnancy. *South Med J* 1980; 73:1314–1315.
30. Nicholson HO. Cytotoxic drugs in pregnancy: review of reported cases. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1968; 75:307–312.
31. Murray NA, Acolet D, Deane M et al. Fetal marrow suppression after maternal chemotherapy for leukaemia. *Arch Dis Child* 1994; 71:F209–210.
32. Raffles A, Williams J, Costeloe K, Clark P. Transplacental effects of maternal cancer chemotherapy: Case Report. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:1099–1100.
33. Thomas PRM, Peckham MJ. The investigation and management of Hodgkin's disease in the pregnant patient. *Cancer* 1976; 38:1443–1451.
34. Mennuti MT, Shepard TH, Mellman WJ. Fetal renal malformation following treatment of Hodgkin's disease during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1975; 46: 194–196.
35. Hensley ML, Ford JM. Imatinib treatment: specific issues related to safety, fertility, and pregnancy. *Semin Hematol* 2003; 40(Suppl 2):21–25.
36. Ault K, Ness R. Condoms and reproductive health. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:591.
37. Shapira T, Pereg D, Lishner M. How I treat acute and chronic leukemia in pregnancy. *Blood Rev* 2008; 22:247–259.
38. Giagounidis AAN, Beckmann MW, Giagounidis AS et al. Acute promyelocytic leukemia and pregnancy. *Eur J Haematol* 2000; 64:267–271.
39. Kalter H, Warkany J. Medical progress. Congenital malformations: etiologic factors and their role in prevention (first of two parts). *N Engl J Med* 1983; 308:424–431.
40. Ebert U, Löffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997; 74:207–220.
41. Shapira T, Pereg D, Lishner M. How I treat acute and chronic leukemia in pregnancy. *Blood Rev* 2008; 22:247–259.
42. Giagounidis AAN, Beckmann MW, Giagounidis AS et al. Acute promyelocytic leukemia and pregnancy. *Eur J Haematol* 2000; 64:267–271.
43. Программное лечение лейкозов. Под ред. Савченко ВГ. — М.: ГНЦ РАМН, 2008.
44. Matsouka C, Marinopoulos S, Barbaroussi D, Antsaklis A. Acute lymphoblastic leukemia during gestation. *Med Oncol* 2008; 25:190–193.
45. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Страчунского ЛС, Белоусова ЮБ, Козлова СН. — Смоленск: МАКМАХ, 2007.
46. Chelghoum Y, Vey N, Raffoux E et al. Acute leukemia during pregnancy: A report on 37 patients and a review of the literature. *Cancer* 2005; 104:110–117.
47. Fey MF, Surbek D. Leukaemia and pregnancy. *Recent Results Cancer Res* 2008; 178:97–110.



Раздел IV

ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ



А. М. Ковригина

**Алгоритмы
дифференциальной
диагностики лимфом**

Руководитель референс-центра А. М. Ковригина
тел. +7 (495) 612-6212
kovrigina.alla@gmail.com

Координационный центр ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Введение

Лимфомы характеризуются многообразием нозологических форм и их клинических проявлений, нередко — сходством морфологического субстрата и трудностями дифференциальной диагностики с неопухолевыми процессами.

Диагностика лимфом основывается на трех основных методах исследования: **морфологическом, иммуногистохимическом, молекулярно-генетическом.**

В повседневной патологоанатомической практике **молекулярно-генетические** исследования включают в себя полимеразную цепную реакцию (ПЦР) на свежем или парафиновом материале для выявления клональности реаранжировки генов тяжелых и легких цепей иммуноглобулина (*IgH*, *IgL*), генов γ -, β -цепей Т-клеточного рецептора (*TCR*), а также флюоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH) для выявления транслокаций, характерных для лимфомы Беркитта, фолликулярной лимфомы и диффузной В-крупноклеточной лимфомы, возникшей в результате опухолевой трансформации фолликулярной лимфомы. Совершенствование иммуногистохимического метода исследования позволило отказаться от необходимости использовать для ряда лимфом молекулярно-генетический метод. Так, иммуногистохимическое определение на парафиновом материале экспрессии белка ALK — продукта химерного гена с участием гена *ALK* — позволяет верифицировать диагноз анапластической крупноклеточной ALK-позитивной лимфомы. Благодаря внедрению в практику моноклонального кроличьего антитела cyclin D1 (клон SP-4) иммуногистохимические результаты стали стабильными и достаточными для верификации диагноза лимфомы из клеток мантии. Корреляция с результатами FISH на наличие $t(11;14)(q13;q32)$ достигает 100%, чувствительность обоих методов составляет 95%.

Морфологическая картина и иммуногистохимическая верификация в настоящее время являются основой патологоанатомического диагноза лимфопролиферативных заболеваний. В свою очередь, морфологический диагноз в гемопатологии является базовым, на его основе формируется иммуногистохимическая дифференциальная панель антител с использованием определенных алгоритмов. Применение расширенной панели антител должно быть обосновано с диагностической точки зрения и используется нечасто.

Иммуногистохимическая диагностика лимфом основана на постулате о существовании так называемого неопухолевого аналога, установленного для большинства В- и Т-клеточных лимфом и лимфомы Ходжкина (ЛХ). Это ключевой принцип для проведения дифференциальной диагностики лимфом. Лимфомы могут возникнуть из В- или Т-лимфоидной клетки на любом этапе коммитации/дифференцировки, что и определяет их иммунофенотипическую характеристику. Иммунофенотип лимфомы отражает тот этап генетического и соответствующего ему иммунофенотипического «созревания», на котором в силу молекулярно-генетиче-

ских событий произошли «блок» дифференцировки лимфоидной клетки, активация пролиферативного потенциала и формирование опухолевого клона. Вышесказанное обосновывает необходимость краткого изложения В- и Т-клеточного лимфопозза с использованием «базовых» для иммуногистохимической диагностики маркеров в целях последующего изложения сравнительной иммуногистоархитектоники при различных вариантах лимфом. Наиболее детально изучены этапы так называемого линейного В-клеточного онтогенеза. Около 85% неходжкинских лимфом и лимфома Ходжкина, составляющая до 30% всех лимфом, имеют В-клеточное происхождение.

В-клеточный лимфопозз

В-клеточная дифференцировка начинается в костном мозге (центральной органе иммунной системы) из стволовой кроветворной клетки.

Костномозговые ранние В-клетки получили название В-клеток-предшественниц или **про-В-клеток**. Про-В-клетки экспрессируют пан-В-клеточные антигены CD19, CD79a, PAX 5 (BSAP — В-клеточный специфический белок), а также антигены, характеризующие с различной степенью специфичности костномозговой этап В-клеточной дифференцировки: CD34, CD10, TdT. На этом уровне начинается реаранжировка генов локуса тяжелых цепей иммуноглобулинов. TdT (терминальная дезоксирибонуклеотидилтрансфераза) играет важную роль, так как вставляет N-сегменты между V-, D- и J-сегментами в процессе соматической реаранжировки. После завершения процесса рекомбинации ген *TdT* выключается. Таким образом, все периферические (зрелые) В-клетки TdT-негативны.

На стадии **про-В-клетки** регистрируется сопряженная экспрессия пан-В-клеточных антигенов CD79a и PAX 5. Экспрессия CD19 появляется на В-клетках костного мозга раньше и присутствует на всех стадиях В-клеточной, в том числе плазмочитарной дифференцировки. Данный маркер широко применяется при проточной цитофлуориметрии и менее надежен при иммуногистохимическом исследовании. Экспрессия CD22 отмечается на поздних стадиях костномозговой В-клеточной дифференцировки, поэтому в диагностике В-клеточной лимфобластной лимфомы / В-лимфобластного острого лейкоза CD22 имеет ограниченное применение. На этом же этапе появляется экспрессия CD38, однако следует уточнить, что помимо костномозговой стадии дифференцировки CD38 присутствует также на этапе фолликулярной и плазмочитарной дифференцировки В-клетки.

Ген *PAX 5* локализуется на хромосоме 9q13 и кодирует ядерный ДНК-связывающий белок в В-клетках, получивший название В-клеточный специфический активационный белок — BSAP. Экспрессия гена *PAX 5* детерминирует В-клеточную линейную дифференцировку на уровне костномозговой клетки-предшественницы и сопровождает В-клетку на всех этапах коммитации и дифференцировки. PAX 5 обнаруживается

практически во всех В-клеточных лимфомах, начиная с В-лимфобластной лимфомы, и экспрессируется в опухолевых клетках при утрате В-клеточных рецепторов, например при лимфоме Ходжкина (слабая ядерная экспрессия). PAX 5 — наиболее рациональный маркер при диагностике В-лимфобластной лимфомы, так как пан-В-клеточный антиген CD79a может быть экспрессирован при остром миелоидном лейкозе, Т-лимфобластной лимфоме, а CD20 нередко экспрессируется не только при периферических (зрелых) В-клеточных лимфомах, но и при В-лимфобластной лимфоме (из предшественников) в виде гетерогенной мембранной реакции различной интенсивности в том или ином количестве опухолевых клеток.

Следующая стадия — **пре-В-клетка**. На этой стадии присутствует экспрессия CD10 и TdT (регистрируемая иммуногистохимически) в отсутствие экспрессии CD34, появляется слабая мембранная экспрессия CD20 и сопряженная с ней поверхностная экспрессия CD45. Последующая реаранжировка генов *IgL* приводит к поверхностной экспрессии молекулы IgM, которая служит рецептором для антигена. Эта третья стадия В-клеточной дифференцировки обозначается как **незрелая В-клетка**.

Дальнейшая дифференцировка незрелой В-клетки в **зрелую наивную В-клетку** ассоциирована с коэкспрессией IgD и IgM и отсутствием экспрессии CD38 и CD27. Зрелая наивная В-клетка мигрирует с током крови в периферические лимфоидные органы (лимфатические узлы, селезенку) и на основе фолликулярных дендритических клеток (ФДК) формирует первичные фолликулы. Затем субпопуляция антиген-неиндуцированных зрелых наивных В-клеток оттесняется к периферии первичного фолликула, образуя зону мантии, клетки которой экспрессируют CD23 и CD5 (слабая мембранная реакция с CD5 в части клеток мантии при иммуногистохимическом исследовании). Так происходит формирование вторичного фолликула. Другая субпопуляция зрелых наивных В-клеток при наличии контакта с антигеном связывается с ним в Т-зоне лимфоидной ткани, трансформируется в пролиферирующий экстрафолликулярный В-бласт, который дифференцируется в короткоживущие IgM⁺-плазматические клетки и антиген-индуцированные «первичные В-клетки». Часть экстрафолликулярных В-клеток являются так называемыми прогерминальными клетками, то есть занимают промежуточное положение между наивной В-клеткой и герминальной клеткой, экспрессируют AID (AID — активационно-индуцированная цитидиндезаминаза). Выделенная новая популяция прегерминальных В-клеток, возможно, является неопухолевым аналогом лимфомы из клеток мантии прегерминального происхождения (рис. 1) [1].

«Первичные В-клетки» инициируют в зародышевом центре фолликула реакцию, в процессе которой они трансформируются в быстропролиферирующие центробласты. В процессе пролиферации и дифференцировки центробластов в centroциты происходят соматические мутации генов *IgH*. Для реализации соматических гипермутаций и, в дальнейшем, переключения классов иммуноглобулинов триггерным механизмом необходим фермент AID [2]; экспрессия AID считается маркером прохож-

дения В-клеткой этапа фолликулярной дифференцировки. Наиболее значимыми для диагностических целей маркерами фолликулярной (герминальной) дифференцировки являются **CD10** и **транскрипционный фактор BCL6**, которыми В-клетки фолликулов отличаются от зрелой наивной В-клетки. Таким образом, CD10 экспрессируется клетками-предшественницами на стадиях про-В- и пре-В-клеток, не выявляется на стадиях незрелой В-клетки и зрелой наивной В-клетки и вновь экспрессируется В-клетками на этапе фолликулярной (герминальной) дифференцировки.

BCL6 — антиапоптотический белок, являющийся ключевым регулятором формирования и функционирования зародышевого центра. BCL6 ингибирует дифференцировку В-клеток зародышевого центра фолликула в плазматические клетки путем связывания с трансдуцерами и активаторами, предотвращающими экспрессию главного регулятора плазмоклеточной дифференцировки *Blimp1*, подавляет экспрессию *P53*. С одной стороны, BCL6, с другой — *MUM.1* и *Blimp1* имеют реципрокные взаимоотношения: созревание В-клетки на поздних стадиях фолликулярной дифференцировки регулируется *MUM.1* и *Blimp1* после «выключения» BCL6. Инактивация BCL6 необходима для дальнейшей дифференцировки В-клеток. Необходимо подчеркнуть, что плазмоцитарная дифференцировка В-клетки ассоциирована также с подавлением функции *PAX 5* и активацией *XBPI*.

Кроме вышеуказанных *PAX 5* и BCL6 к В-клеточным линейно-рестриктированным транскрипционным факторам, регулирующим функции генов, относятся Oct.1, Oct.2 (октамер-ATGCAAAT-связывающие транскрипционные факторы 1 и 2) и BoV.1 (В-клеточный Oct-связывающий белок 1). PAX 5 регулирует функцию Oct.1 и Oct.2. В свою очередь, активация Oct.1 и Oct.2 происходит путем связывания с BoV.1.

При дальнейшей дифференцировке В-клетки приобретают способность к переключению изотипов (классов) тяжелых цепей иммуноглобулинов (IgM/D → IgG → IgA, IgE), покидают зародышевый центр и превращаются в долгоживущие плазматические В-клетки памяти. Плазмоклеточная дифференцировка начинается в светлой зоне зародышевого центра, ассоциирована с миграцией В-клетки за пределы фолликула и идентифицируется с помощью иммуногистохимического окрашивания с использованием антител к CD38, VS38с, CD138 (syndecan-1), MUM.1/IRF4 (множественная миелома 1 /интерферон-регуляторный фактор 4). MUM.1 экспрессируется на поздних этапах фолликулярной и постфолликулярной (плазмоцитарной) дифференцировки В-клеток; позитивны в основном плазматические клетки, единичные В-клетки фолликулов, а также небольшая часть Т-клеток. На этом этапе, как правило, снижается экспрессия пан-В-клеточных антигенов CD19, CD20, PAX 5, а также sIg, что сопровождается возрастанием экспрессии cIg.

В-клетки памяти обладают признаками соматической мутации вариабельной области иммуноглобулина, интенсивно экспрессируют IgM, CD27-позитивны, часть из них IgG-позитивны (однако в этих клетках экспрессия IgG с помощью иммуногистохимического исследо-

вания на парафиновых срезах не выявляется) и все утрачивают экспрессию IgD. В-клетки памяти остаются в маргинальной зоне фолликула (хоминг-эффект, характерный для MALT-ткани: Mucosal Associated Lymphoid Tissue). В гистологических препаратах в условиях нормы маргинальная зона хорошо визуализируется лишь в фолликулах белой пульпы селезенки и в пейеровых бляшках терминального отдела подвздошной кишки.

Нормальные (неопухолевые) клеточные аналоги периферических В-клеточных лимфом принадлежат к одной из указанных выше трех форм В-клеток (наивная В-клетка, В-клетка фолликула, постфолликулярная В-клетка), и неходжкинские лимфомы, в соответствии со своими биологическими характеристиками, имеют различную морфологию, клиническое течение и прогноз (рис. 1).

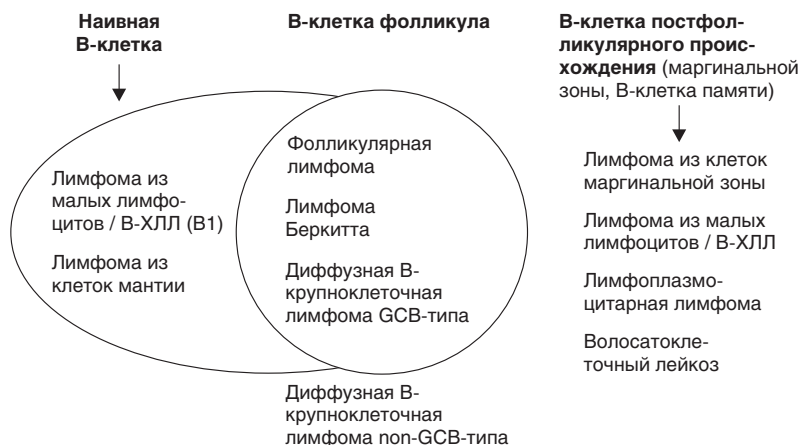


Рисунок 1. Происхождение периферических (зрелых) В-клеточных лимфом с учетом их постулируемого неопухолевого аналога. В-ХЛЛ — В-клеточный хронический лимфолейкоз; GCB — молекулярный профиль и иммунофенотип В-клеток герминального центра.

Т-клеточный лимфопозз

Изучение Т-клеточного лимфопозза в настоящее время продолжается и относится к одной из интенсивно развивающихся областей современной иммунологии. Появляющиеся новые данные проясняют отдельные звенья сложной цепи Т-клеточного лимфопозза. Ниже изложено современное представление о Т-клеточной дифференцировке и дана соответствующая иммуногистохимическая характеристика основных Т-клеточных и ЕК-клеточной популяций (ЕК-клетки — естественные киллеры), с учетом концепции хемокиновой регуляции, наличия пула центральных и эффекторных Т-клеток памяти.

Антигеннезависимый этап Т-клеточной дифференцировки протекает в костном мозге и тимусе. В костном мозге экспрессия CD7 означает коммитацию по линии Т-клеточной дифференцировки, немного позднее присоединяется экспрессия пан-Т-клеточных антигенов CD2, CD3ε и CD5, причем из вышеперечисленных антигенов Т-линейно-ограниченным является только CD3. Незрелые клетки-предшественницы Т-клеток с током крови поступают в тимус, где начинается формирование Т-клеточного рецептора (*TCR*), сначала генов γ - и δ -цепей, затем β - и в заключение α -цепи с помощью процесса соматической реаранжировки VJC (α/γ) или VDJC (β/δ). В тимусе также начинается дифференцировка и созревание тимических Т-клеток с прохождением стадий субкортикальных (TdT^+ , CD1a^- , CD4^- , CD8^-), кортикальных (TdT^+ , CD1a^+ , CD4^+ , CD8^+) и медуллярных тимоцитов (TdT^- , CD1a^-) и формированием полноценного Т-клеточного репертуара ($\text{TCR}\alpha/\beta$) с иммунофенотипом медуллярных Т-клеток (CD4^+ , CD8^- или CD4^- , CD8^+). До 1% Т-клеток с $\text{TCR}\alpha/\beta$ имеют иммунофенотип CD4^- , CD8^- . Таким образом, для иммуногистохимической верификации тимических Т-лимфобластных лимфом в диагностической панели необходимо использовать достаточно широкий набор антител (CD2, CD3ε, CD4, CD5, CD8, CD10, TdT) с обязательным включением антитела к CD1a.

Клетки с $\text{TCR}\gamma/\delta$ (около 5% Т-клеток) являются HLA-независимыми (то есть для распознавания антигена Т-клеточным рецептором не требуется контакт на поверхности клетки с молекулами МНС — Major Histocompatibility Complex — главного комплекса гистосовместимости), поступают из костного мозга, скорее, минуя тимус, в различные органы. Т-клетки с $\text{TCR}\gamma/\delta$ имеют тропность распределения и находятся главным образом в красной пульпе селезенки, эпителии тонкой кишки, коже. Распределение этих клеток в условиях нормы коррелирует с локализацией γ/δ -Т-клеточных лимфом. Т-клетки с $\text{TCR}\gamma/\delta$ являются либо CD8-позитивными, либо CD4-, CD5- и CD8-негативными Т-клетками, а также экспрессируют CD2, CD3ε, CD7. Подобно ЕК-клеткам, они являются «врожденными» цитотоксическими эффекторными клетками, экспрессируют TIA-I, Perforin, Granzyme B и не требуют сенсибилизации антигеном для активирования.

Клетки — естественные киллеры, так же как и γ/δ -Т-клетки, являются пулом врожденного (innate) иммунитета, HLA-независимыми; презентация антигена осуществляется с помощью ЕК-рецепторов или Toll-подобных рецепторов. Эти клетки не имеют реаранжировки генов *TCR*, не экспрессируют мембранный TCR. Отличительной чертой ЕК-клеток является постоянная экспрессия антигена CD16, который Т-клетками экспрессируется значительно реже. Клетки — естественные киллеры могут экспрессировать ряд Т-клеточных антигенов, цитотоксические молекулы Granzyme M, Granzyme B, TIA-1 (Т-клеточный цитоплазматический антиген), Perforin и характеризуются следующим иммунофенотипом: CD2^+ , $\text{CD3}\epsilon^+$, CD4^- , CD7^+ , $\text{CD8}^{-/+}$, CD11b^+ , CD16^+ , CD43^+ , CD45RO^+ , CD56^+ , CD57^+ , — причем из всех вышеперечисленных маркеров CD16 и Granzyme M для ЕК-клеток считаются наиболее спе-

цифичными. Из костного мозга ЕК-клетки поступают согласно хоминг-эффекту в различные органы, в том числе мигрируют в кожу. Кроме того, в тимусе клетки-предшественницы могут дифференцироваться как в Т-клетки, так и клетки — естественные киллеры.

В отличие от врожденного (innate) иммунитета приобретенный (адаптивный, adaptive) иммунитет зависит от чувствительности к антигенам (сенсбилизация, реакция замедленного типа). Большинство Т-клеток периферических лимфоидных органов и крови являются компонентами приобретенного иммунитета. Эта α/β -Т-клеточная популяция гетерогенна, рестриктирована МНС II класса и включает в себя наивные, эффекторные (регуляторные и цитотоксические) клетки, эффекторные Т-клетки памяти и центральные Т-клетки памяти. $CD4^+$ -, $CD25^+$ -, $FOXP3^+$ -клетки являются **регуляторными** (Treg), реализуют свое действие с помощью продукции цитокинов, участвуют в контроле аутоиммунных процессов. Большинство $CD8$ -позитивных клеток (как и $CD4^+$ / $CD8^+$ -клетки и часть $CD4^+$ -клеток) являются цитотоксическими, рестриктированы МНС I класса. $CD4^+$ -эффекторные Т-клетки делятся на Th1, Th2 и Th17 с соответствующей продукцией цитокинов и профилем хемокинов. Th17 участвуют в аутоиммунных процессах, антибактериальной и антигрибковой (*Candida albicans*) защите и индуцируют экспрессию провоспалительных цитокинов ИЛ-17 (А и F), ИЛ-2, ИФ α .

Таким образом, в тимусе формируются две популяции наивных Т-клеток ($CCR7^+$, $CD27^+$, $CD45RO^-$, $CD45RA^+$) с функциональным Т-клеточным рецептором: $CD4^+$ -наивная клетка и $CD8^+$ -наивная клетка. В результате воздействия антигенного сигнала часть наивных Т-клеток дифференцируется в **центральные Т-клетки памяти** ($CCR7^+$, $CD27^+$, $CD45RO^+$, $CD45RA^+$), другая часть, под воздействием антигенного стимула, — соответственно в **$CD4^+$ - и $CD8^+$ -эффекторные** ($CCR7^-$) и **эффекторные Т-клетки памяти** ($CCR7^-$, $CD27^-$, $CD45RO^{+/-}$, $CD45RA^{+/-}$), формируя три популяции [3, 4]. Среди эффекторных Т-клеток ($CD4^+$ или $CD8^+$) часть трансформируется в крупные клетки с морфологией иммунобластов — Т-иммунобласты, локализующиеся в паракортикальной зоне фолликула, в периартериолярной зоне селезенки или экстранодально при антигенной стимуляции.

Эффекторные Т-клетки памяти под влиянием антигенной стимуляции могут быть рекрутированы в центральные Т-клетки памяти. При сильном персистирующем антигенном воздействии пул центральных Т-клеток памяти не формируется, все Т-клетки становятся эффекторными. Наивные Т-клетки, мигрирующие в лимфатический узел, с помощью дендритических клеток паракортикальной зоны подвергаются антигензависимой дифференцировке с формированием пулов эффекторных Т-клеток и эффекторных Т-клеток памяти. Необходимо особо подчеркнуть, что $CD8$ -позитивные клетки выполняют как функции центральных Т-клеток памяти, так и эффекторные функции.

Вышеперечисленные три популяции обладают различной функциональной активностью, имеют разный потенциал миграции и тропности, что обусловлено профилем активирующих их функцию хемокинов.

Хемокины принадлежат к суперсемейству цитокиноподобных белков, регулирующих миграцию лейкоцитов (Т-клеток, макрофагов), и играют важную роль в хоминг-эффекте. В настоящее время установлен профиль экспрессии рецепторов хемокинов (CC, CXC) в нормальных популяциях Т-клеток, ассоциированных с соответствующей продукцией цитокинов. Так, популяция Th1 характеризуется экспрессией CXCR3, CCR5, секрецией ИЛ-2, ИФγ; популяция Th2 экспрессирует CCR3, CCR4, CCR8 и продуцирует ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-13, ИЛ-25 [5].

Часть эффекторных Т-клеток памяти (CCR7⁻) экспрессирует CXCR5 (из семейства рецепторов хемокинов), рецептор хемокина CXCL13, который активирует В-клетки зародышевого центра фолликула. Эти CXCR5⁺-Т-клетки определены как фолликулярные Т-клетки-хелперы; при активации они продуцируют ИЛ-2 и ИЛ-10 и выполняют хелперные функции в передаче сигнала активации В-клеткам. Кроме CXCR5⁺ иммунофенотип фолликулярных Т-клеток-хелперов включает в себя CXCL13⁺, BCL6⁺, CD57⁺, ICOS⁺, PD1⁺. Интересно, что в фолликулярных Т-клетках-хелперах выявлена экспрессия транскрипционного фактора BCL6, что детерминирует их дифференцировку [6, 7]. В последнее время в литературе появились важные для иммуногистохимической интерпретации данные о том, что PD1 (NAT105) характеризует не только популяцию фолликулярных Т-клеток-хелперов, но и совокупную CD4⁺-популяцию активированных Т-клеток, часть из которых, скорее BCL6-опосредованно, трансформируются в фолликулярные Т-клетки-хелперы [8].

В настоящее время считаются установленными следующие неопухолевые аналоги нодальных периферических Т-клеточных лимфом: для ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы — эффекторная фолликулярная Т-клетка-хелпер, для анапластической крупноклеточной лимфомы — эффекторная Т-клетка с цитотоксическими свойствами; для неспецифицированных нодальных периферических Т-клеточных лимфом предполагается существование двух неопухолевых аналогов — CD4⁺-или CD8⁺-эффекторной Т-клетки и CD4⁺/CD8⁺-центральной Т-клетки памяти. Экстранодальные Т-клеточные лимфомы (кожи, слизистых оболочек, селезенки) в качестве неопухолевого аналога чаще имеют клетки — естественные киллеры или γ/δ-Т-клетки. Т-клеточная лимфома/лейкоз взрослых развивается из регуляторных клеток (Treg).

В настоящее время свой неопухолевый аналог установлен не для каждого варианта периферических Т-клеточных лимфом. Причиной этого служит линейная гетерогенность, аберрантность иммунофенотипа или неполное на сегодняшний день представление об этапах Т-клеточного онтогенеза.

I. Алгоритмы дифференциальной диагностики неходжкинских В-клеточных лимфом

Для изложения алгоритма дифференциальной диагностики В-клеточных лимфом представляется целесообразным их разделение на мел-

клеточные и бластные лимфомы: из клеток среднего размера, из крупных клеток. В рамках данной главы с учетом появившихся новых сведений рассмотрим дифференциальную диагностику мелкоклеточных В-клеточных лимфом, В-клеточных бластных лимфом из клеток среднего размера.

1. Мелкоклеточные В-клеточные лимфомы

Мелкоклеточные В-клеточные лимфомы включают лимфоцитарную лимфому (лимфому из малых лимфоцитов) / субстрат В-клеточного хронического лимфолейкоза, лимфому из клеток мантии, лимфому из клеток маргинальной зоны (нодальную, экстранодальную — MALT-типа, лимфому селезенки), лимфоплазмоцитарную лимфому / макроглобулинемию Вальденстрема, фолликулярную лимфому 1—2-го цитологического типа.

Фолликулярная лимфома 3-го цитологического типа содержит большое количество крупных клеток с округло-овальными и многодольчатыми ядрами, морфологией центробластов (> 15 центробластов в поле зрения при увеличении $\times 400$) и признаками нодулярного роста. В зависимости от наличия или отсутствия опухолевых клеток с морфологией центроцитов фолликулярная лимфома 3-го цитологического типа подразделяется на 3А и 3В, нередко она имеет участки диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

Все мелкоклеточные В-клеточные лимфомы мономорфно экспрессируют пан-В-клеточный антиген CD20, BCL2 (клоны 124, E17). Таким образом, экспрессия BCL2 в данной группе лимфом не является дифференциально-диагностическим признаком. При исследовании этой группы лимфом дифференциальная панель антител включает в себя антитела к **CD3, CD5, CD10, CD20, CD23, CD43, CD79b, BCL2, BCL6, cyclin D1, Ki-67**. Основой для интерпретации полученных данных является детальное сопоставление зон иммуногистоархитектоники, например В- и Т-зон с BCL2-позитивными клетками; соотношение количества Т-клеток (CD3⁺) с CD5-позитивными клетками, В-клеток (CD20⁺) с CD5-, CD10-, CD23- и CD43-позитивными клетками; полуколичественное определение позитивных клеток при оценке CD10, MUM.1, Ki-67 (например, количество и интенсивность) и характер экспрессии — очаговый/нодулярный, диффузный или в пределах светлых зародышевых центров; выявление слабой позитивной реакции в опухолевых клетках при большом увеличении ($\times 400$). Так, при яркой экспрессии Т-клетками антигена BCL2 опухолевые клетки с морфологией центробластов и центроцитов при нодулярном росте фолликулярной лимфомы могут иметь слабую экспрессию данного антигена. Кроме того, при фолликулоподобной гистоархитектонике (например, при нодальном росте фолликулярной лимфомы) необходимо сопоставлять количество Т-клеток (CD3⁺, CD5⁺) в пределах нодулей с BCL2-позитивными клетками, что позволяет избежать гипердиагностики фолликулярных лимфом при фолликулярной гиперплазии: Т-клетки (фолликулярные Т-клетки-хел-

перы, Treg, активированные Т-клетки, BCL2⁺) являются неотъемлемой частью светлого центра размножения фолликула. Данный подход в гемопатологической практике является общепринятым для интерпретации экспрессии антигенов.

Иммуногистохимическая характеристика вышеуказанных вариантов мелкоклеточных В-клеточных лимфом приведена в табл. 1.

Таблица 1. Сравнительная иммуногистохимическая характеристика мелкоклеточных В-клеточных лимфом

Лимфомы	Маркеры							
	CD5	CD10	CD20	CD23	CD43	CD79b	BCL6	Cyclin D1 (SP-4)
Лимфоцитарная лимфома / В-ХЛЛ	+	—	+	+	+	—	—	—
Лимфома из клеток мантии	+	—*	+	—*	+	+	—*	+
Фолликулярная лимфома	—	+	+	+	—*	+	+	—
В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны	—*	—	+	—*	±	+	—	—

* Возможна aberrantная экспрессия.

Маркеры герминальной дифференцировки — CD10 и BCL6 — при лимфоцитарной лимфоме, мантийноклеточной лимфоме и лимфоме из клеток маргинальной зоны экспрессируют клетки резидуальных центров размножения предсуществующих фолликулов или единичные клетки субтотально/тотально колонизированных опухолью предсуществующих фолликулов. «Внутренний» позитивный контроль: CD10-позитивны гранулоциты, клетки фибробластического ряда стромы лимфатического узла; BCL6-позитивны В-клетки светлых центров размножения вторичных фолликулов, фолликулярные Т-клетки-хелперы.

Дифференциальная диагностика этой группы лимфом включает, как правило, 7—8 вышеперечисленных основных маркеров. Вместе с тем приведенная схема экспрессии базовых маркеров является достаточно условной. При сложностях дифференциальной диагностики необходимо учитывать количество позитивных клеток и характер экспрессии других маркеров, характеризующих этапы фолликулярной / поздней фолликулярной и постгерминальной дифференцировки: **TCL-1, HGAL, MUM.1, MNDA.**

Для группы мелкоклеточных В-клеточных лимфом особую актуальность приобретает проблема aberrantной экспрессии маркеров, являющихся диагностическими для того или иного варианта лимфомы. При дифференциальной диагностике необходимо проводить комплексную оценку набора антител, оценивать интенсивность (слабая или интенсив-

ная мембранная экспрессия CD20, CD10 или CD23), выраженность (полуколичественно) и характер экспрессии (диффузный, очаговый) тех или иных маркеров. Это позволит, основываясь на морфологической картине, определить патогномоничные — базовые для диагностики данного варианта мелкоклеточной В-клеточной лимфомы — маркеры и выявить возможные признаки аберрантности экспрессии.

1.1. Лимфоцитарная лимфома (лимфома из малых лимфоцитов) / В-ХЛЛ

Морфологический субстрат представлен диффузным ростом небольших лимфоидных клеток с округлыми ядрами, комковатым хроматином, без отчетливых ядрышек. В срезах ткани лимфатического узла нередко присутствуют фолликулоподобные структуры — псевдофолликулы, так называемые зоны роста, представленные увеличенным количеством парaimмунобластов, клеток с морфологией пролимфоцитов с различными ядрышками. Псевдофолликулы могут демонстрировать слабую ядерную экспрессию *cyclin D1*. Структуры псевдофолликулов следует отличать от предсуществующих фолликулов с признаками колонизации.

К особенностям иммуногистохимической характеристики данного варианта лимфомы следует отнести гетерогенную, как правило, слабую мембранную экспрессию CD20 и CD22, отсутствие экспрессии CD79b (клон NCL-L-CD79b, Novocastra, для парафиновых срезов). Если в срезах ткани лимфатического узла присутствует предсуществующий фолликул, то В-клетки фолликула демонстрируют интенсивную мембранную экспрессию CD20, что контрастирует со слабой мембранной реакцией этого же антигена в опухолевых клетках.

Лимфоцитарная лимфома / субстрат В-ХЛЛ характеризуется коэкспрессией CD5, CD23, CD43. Необходимо отметить, что в отличие от иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга пациентов с В-ХЛЛ с помощью проточной цитофлюориметрии при иммуногистохимическом исследовании срезов ткани лимфатических узлов до 10—15% лимфоцитарных лимфом / В-ХЛЛ могут не экспрессировать CD5. Следует подчеркнуть необходимость титрования и подбора концентрации антитела к CD5, учитывая, что Т-клетки более интенсивно экспрессируют CD5, а опухолевые клетки при лимфоцитарной лимфоме и лимфоме из клеток зоны мантии имеют более слабое по интенсивности мембранное окрашивание. При иммуногистохимической диагностике для верификации лимфоцитарной лимфомы / В-ХЛЛ наиболее значимой представляется мономорфная мембранная экспрессия опухолевыми клетками антигена CD23, который является многофункциональным маркером и, кроме того, визуализирует сеть фолликулярных дендритических клеток в основе предсуществующих фолликулов. Кроме того, для лимфоцитарной лимфомы характерна инфильтрация фиброзной капсулы лимфатического узла и перинодальной ткани, что легко визуализируется при реакции с CD23. В плане дифференциальной диагностики мелкоклеточных В-клеточных лимфом хорошо зарекомендовал себя Т-клеточный линейно-ассоциированный антиген CD43, мономорфно коэкспрессирующийся при лимфоцитарной лимфоме, лимфоме из клеток мантии.

При фолликулярной лимфоме лишь иногда можно визуализировать экспрессию данного антигена значительной частью опухолевых клеток. При В-клеточной лимфоме из клеток маргинальной зоны в части случаев отмечается коэкспрессия данного антигена частью или большинством опухолевых клеток.

При проведении дифференциальной диагностики с лимфомой из клеток мантии следует учитывать возможность слабой ядерной экспрессии *cyclin D1* клетками псевдофолликулов при лимфоцитарной лимфоме.

В целом можно выделить три варианта aberrантного иммунофенотипа при лимфоцитарной лимфоме: 1) отсутствие *CD5*; 2) отсутствие *CD23* (отмечается крайне редко, чаще встречается при синдроме Рихтера — опухолевой трансформации в диффузную В-крупноклеточную лимфому); 3) интенсивная мембранная экспрессия *CD20* (редко) [9, 10].

Проллиферативная активность опухоли, определяемая по уровню экспрессии *Ki-67*, обычно невысокая (5—15% позитивных клеток опухолевого инфильтрата); повышенная пролиферативная активность характерна для псевдофолликулов, высокая — для светлых центров размножения предсуществующих фолликулов, как правило, с признаками опухолевой колонизации той или иной степени выраженности.

1.2. Лимфома из клеток мантии

При гистологическом исследовании срезов ткани лимфатического узла гистоархитектоника нарушена за счет нодулярно-диффузного или преимущественно диффузного инфильтрата из клеток среднего размера с неправильными центроцитоподобными округло-овальными ядрами с неровными границами, равномерно дисперсной структурой хроматина, небольшими ядрышками или без них и, как правило, с признаками митотической активности. Полиморфизм опухолевых клеток при классическом морфологическом варианте не выражен. Среди опухолевого субстрата присутствуют крупные светлые клетки — фолликулярные дендритические клетки, гистиоциты, выражен склероз стенок сосудов. В лимфатическом узле мантийноклеточная лимфома *in situ*, как правило, является случайной находкой.

В лимфатическом узле при иммуногистохимическом исследовании с антителом к *cyclin D1* «внутренним» позитивным контролем являются гистиоциты (ядерная экспрессия), эндотелиальные клетки. Лимфоидные клетки, за исключением субстрата мантийноклеточной лимфомы, *cyclin D1*-негативны. Опухолевые клетки мономорфно интенсивно экспрессируют *CD20* (мономорфная мембранная реакция), коэкспрессируют *CD5* и *CD43*. При реакциях с *CD21* и *CD23* визуализируется дезорганизованная сеть кластеров фолликулярных дендритических клеток. При определении пролиферативной активности опухоли по уровню экспрессии *Ki-67* при лимфоме из клеток мантии следует определять среднее значение (по результатам подсчета в 10 полях зрения при $\times 400$), избегая «горячих точек», скоплений Т-клеток (при сопоставлении с *CD3⁺*-клетками), светлых центров предсуществующих фолликулов [11]. Индекс

пролиферации при бластоидном варианте, как правило, составляет не ниже 30% Ki-67-позитивных клеток опухолевого инфильтрата, но может достигать 50, 80 и 90%.

Следует напомнить, что слабая ядерная экспрессия белка cyclin D1 присутствует при волосатоклеточном лейкозе, миеломе [при наличии t(11;14)], диффузной В-крупноклеточной лимфоме [собственное наблюдение, при FISH t(11;14)(q13;q32) отсутствовала].

В последние годы в литературе появились сообщения, основанные на сопоставлении профиля экспрессии генов (GEP — Gene Expression Profile) с данными иммуногистохимического исследования и FISH о наличии cyclin D1-негативных мантийноклеточных лимфом [12–14]. В этих случаях иммуногистохимически выявляется экспрессия cyclin D2 или cyclin D3. Однако экспрессия данных белков встречается в «нормальных» В-клетках, при многих других вариантах В-клеточных лимфом и не может быть основой для диагноза cyclin D1-негативной мантийноклеточной лимфомы. Для диагностики достаточно редких cyclin D1-негативных лимфом необходимо дополнить панель антител доступным для иммуногистохимической практики антителом к p27. При лимфоме из клеток мантии, в отличие от других вариантов мелкоклеточных В-клеточных лимфом, вследствие нарушения клеточного цикла экспрессия p27 будет снижена — слабая ядерная реакция («внутренний» позитивный контроль — реактивные мелкие В- и Т-клетки). Важным представляется введение в дифференциальную иммуногистохимическую панель нового антитела к SOX11, позволяющего идентифицировать как cyclin D1-позитивные, так и cyclin D1-негативные лимфомы из клеток мантии, в том числе cyclin D1-негативную бластоидную лимфому из клеток мантии. Совсем недавно установлено, что *SOX11* входит в набор таргетных генов, патогномоничных для данного варианта лимфомы [15, 16]. Кроме мантийноклеточных лимфом экспрессия SOX11 отмечается при лимфобластных лимфомах, лимфомах Беркитта, отличающихся по морфологии от классического морфологического варианта лимфомы из клеток мантии, преобладающего в нашей практике.

1.3. В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны

Среди В-клеточных лимфом из клеток маргинальной зоны выделяют нодальную В-клеточную лимфому, экстранодальную лимфому MALT-типа, В-клеточную лимфому селезенки из клеток маргинальной зоны.

При диагностике данного варианта лимфомы необходимо учитывать клинические данные, например вторичное поражение лимфатического узла (или узлов) в случае прогрессирования экстранодальной лимфомы MALT-типа.

Морфологический субстрат представлен среднего размера клетками с неправильными центроцитоподобными округло-овальными ядрами и с выраженными в той или иной мере признаками плазмоцитарной дифференцировки; могут присутствовать опухолевые клетки с обликом моноцитоподобных В-клеток, разрозненно расположенные крупные клетки с морфологией центробластов и иммунобластов.

Иммуногистохимическая диагностика базируется на сопоставлении иммуногистохимически позитивных зон с учетом их топографии. Так, при В-клеточной лимфоме из клеток маргинальной зоны отмечается интерфолликулярный, нодулярный (при колонизации предсуществующих фолликулов), нодулярно-диффузный, диффузный, периваскулярный/перисинусоидный рост с сопутствующим периваскулярным склерозом. Нередко в лимфатическом узле присутствует сочетание различных типов роста опухолевых клеток. При частичном поражении лимфатического узла, особенно при преобладании внутрисинусного роста (например, при поражении шейного лимфатического узла), необходимо с осторожностью диагностировать нодальную В-клеточную лимфому и исключить вторичное поражение, возможное при MALT-лимфоме слюнной железы. Отличием опухолевого субстрата (CD20-позитивная интенсивная мембранная реакция) с частичным поражением лимфатического узла от неопухолевых моноцитоподобных В-клеток (CD20-позитивная, гетерогенная по интенсивности мембранная реакция), расположенных внутрисинусно, является экспрессия BCL2 в опухолевых В-клетках.

Иммунофенотип опухоли характеризуется экспрессией пан-В-клеточных антигенов, в частности CD20 (интенсивная мембранная экспрессия). В целом, иммунофенотип нодальных и экстра nodальных В-клеточных лимфом из клеток маргинальной зоны идентичен: CD20⁺, CD5⁻, CD10⁻, CD23⁻, BCL6⁻. Коэкспрессия CD43 отмечается, по данным разных авторов, в 25—40% случаев нодальных лимфом (максимум — в 75%), BCL2 — в 60—100% случаев [17—20]. По нашим наблюдениям, коэкспрессия CD43 и BCL2 чаще присутствует в экстра nodальных лимфомах MALT-типа.

Далеко не всегда при иммуногистохимическом исследовании в клетках опухолевого инфильтрата удается регистрировать рестрикцию легких цепей. Напомним, что рестрикция легких цепей — иммуногистохимически регистрируемая монотипичность — не является синонимом клональности реаранжировки легких цепей и однозначным подтверждением лимфомы.

При иммуногистохимическом исследовании с антителами к антигенам ФДК CD21, CD23, CD35 определяется разная степени выраженности сеть ФДК, как правило, с признаками дезорганизации. При морфологических признаках опухолевой колонизации фолликулов резидуальные центры размножения экспрессируют CD10, BCL6 и имеют неровные очертания, в то же время они BCL2-негативны. В частности, эти маркеры позволяют разграничить фолликулярную лимфому с маргинально-клеточной дифференцировкой и лимфому из клеток маргинальной зоны с перифолликулярным ростом.

Учитывая, что неопухолевым аналогом нодальной В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны является В-клетка памяти, экспрессия MUM.1 (мономорфная слабая ядерная экспрессия в опухолевых В-клетках по сравнению с Т-клетками) для данного варианта не является случайной и может служить полезным иммуногистохимическим призна-

ком при наличии плазмочитарной дифференцировки опухоли, особенно при экстранодальной локализации. MUM.1-позитивные клетки необходимо в количественном соотношении сопоставлять с опухолевыми CD20-позитивными В-клетками и реактивными CD3-позитивными Т-клетками (мелкие Т-клетки интенсивно экспрессируют MUM.1). Согласно нашему опыту, новое антитело MNDA (Myeloid cell Nuclear Differentiation Antigen — миелоидный ядерный дифференцировочный антиген) [21] может служить маркером В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны при экстранодальной локализации — MALT-лимфоме. При нодальной локализации существует определенный перекрест экспрессии MNDA между фолликулярной лимфомой и В-клеточной лимфомой из клеток маргинальной зоны.

Таким образом, в диагностическом арсенале гемопатологов пока нет антитела, специфичного для диагностики В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны. При диагностике данного варианта лимфомы приходится пользоваться методом исключения — нет данных за мантийноклеточную, фолликулярную лимфому и т. д. К дополнительным маркерам, позволяющим разграничить фолликулярную лимфому и В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны, следует отнести HGAL и TCL-1 [22, 23].

1.4. Лимфоплазмочитарная лимфома / макроглобулинемия Вальденстрема

Имунофенотип лимфоплазмочитарной лимфомы идентичен иммунофенотипу В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны. Решающее значение в дифференциальной диагностике имеют клиническая картина (в частности, незначительная лимфаденопатия при верифицированном поражении костного мозга), наличие и уровень М-парапротеина. При лимфоплазмочитарной лимфоме в лимфатическом узле чаще, чем при В-клеточной лимфоме из клеток маргинальной зоны, можно иммуногистохимически выявить рестрикцию легких цепей, экспрессию IgM, IgA (цитоплазматическая, мембранная реакция).

1.5. Фолликулярная лимфома

Этому варианту неходжкинской В-клеточной лимфомы, составляющему почти 40% всех неходжкинских лимфом в США и 20—30% в Европе, следует уделить больше внимания, так как в России, по предварительным данным, этот вариант лимфомы считается пока малочисленным. Возможно, в силу целого ряда причин фолликулярную лимфому принимают за фолликулярную гиперплазию, мелкоклеточную В-клеточную лимфому, неуточненную, или за диффузный рост В-клеточной лимфомы маргинальной зоны, диффузной В-крупноклеточной лимфомы и т. д.

Морфологический субстрат представлен опухолевыми клетками с морфологией центроцитов и центробластов (с округло-овальными и многодольчатыми ядрами) в различных соотношениях, что определяет градацию по цитологическому типу 1, 2 и 3.

Фолликулярная лимфома характеризуется нодулярным (более 75% нодулей), нодулярно-диффузным (25—75% участков нодулярного роста) или преимущественно диффузным ростом (до 25% нодулей). Фолликулярная лимфома с преимущественно диффузным ростом, учитывая данные Katzenberger [24], чаще локализуется в паховых лимфатических узлах и отличается высокой частотой экспрессии опухолевыми клетками CD23 (77% опухолей) [25]. Кроме того, в этих случаях отсутствует $t(14;18)(q32;q21)$, но почти всегда выявляется хромосомная aberrация $del(1p36)$.

Фолликулярная лимфома почти в 90% случаев BCL2-позитивна и диагностируется по соответствующей морфологической картине и, при условии хорошей антигенной сохранности материала, по экспрессии маркеров фолликулярного (герминального) происхождения CD10/BCL6. Антиген CD10, присущий костномозговому и фолликулярному уровням дифференцировки, ярко экспрессируется преимущественно в нодулярных участках роста, в то время как диффузные участки роста или экстра-нодулярный/интернодулярный опухолевый компонент окрашены менее интенсивно. Напомним, что экспрессия CD10 при фолликулярной лимфоме значительно интенсивнее, нежели в клетках светлых зародышевых центров вторичных фолликулов. В то же время интенсивность ядерной экспрессии BCL6 и количество позитивных клеток меньше, чем при фолликулярной гиперплазии.

Экспрессия В-клеточного транскрипционного фактора BCL6 с точки зрения В-клеточного лимфоцитопоза ограничена светлым зародышевым центром фолликула. При В-клеточных лимфомах экспрессия BCL6 возможна как при фолликулярной лимфоме, так и при диффузной В-крупноклеточной лимфоме GCB- и non-GCB-типа, если используются так называемые суррогатные маркеры — CD10, BCL6, MUM.1, что коррелирует с профилем экспрессии генов [26]. Реципрокные отношения между функциями *BCL6* и *MUM.1*, характерные для вторичного фолликула, отсутствуют не только при диффузной В-крупноклеточной лимфоме, но и при фолликулярной лимфоме 3-го цитологического типа, при которой может встречаться коэкспрессия BCL6 и MUM.1 с нодулярным характером позитивной реакции. При постоянном использовании в диагностической панели для мелкоклеточных лимфом антитела к MUM.1 нетрудно заметить, что при фолликулярной лимфоме 1—2-го цитологического типа в том или ином количестве MUM.1-позитивны крупные клетки-центробласты.

Экспрессия BCL2 является одним из основных дифференциально-диагностических признаков, отличающих фолликулярную лимфому от фолликулярной гиперплазии, и обусловлена чаще $t(14;18)$, чем амплификацией *BCL2*. Вместе с тем до 10% фолликулярных лимфом BCL2-негативны. Кроме того, почти в половине случаев фолликулярная лимфома 3-го цитологического типа, при которой часто встречается реаранжировка *BCL6* (3q27), является BCL2-негативной. При реаранжировке *BCL2* возможно изменение конфигурации эпитопа [27], и в этом случае необходимо использовать два клона BCL-2 — клон 124 и клон E17

(Epitomics), — прежде чем диагностировать BCL-2-негативную фолликулярную лимфому.

По нашим собственным наблюдениям, опухолевый субстрат интерфолликулярно или в диффузных участках роста фолликулярной лимфомы 1—2-го цитологического типа может не экспрессировать CD10. При 3-м цитологическом типе фолликулярной лимфомы опухоль нередко утрачивает экспрессию CD10 и BCL2 [28] и характеризуется маркерами постфолликулярной дифференцировки MUM.1 с визуализацией позитивно окрашенных опухолевых нодулей с преобладанием центробластов, что сочетается с экспрессией BCL6. Отсутствие позитивной реакции с CD10 (до 20% наблюдений), технические трудности выявления экспрессии BCL6 или ее отсутствие при морфологической картине, характерной для фолликулярной лимфомы, не должны быть основанием для диагноза В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны или другого варианта В-клеточной лимфомы. Использование в диагностической панели новых маркеров фолликулярного происхождения для выявления белков, кодируемых *LMO2*, *HGAL (GCET2)*, *GCET1* [29], оптимизирует диагностическую работу и повысит точность диагностики различных вариантов лимфом. В настоящее время можно пользоваться косвенным признаком — наличие экспрессии TCL-1 при дифференциальной диагностике фолликулярной лимфомы и В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны свидетельствует в пользу фолликулярной лимфомы. По нашим наблюдениям, при изучении экспрессии данного маркера при В-клеточных лимфомах мы не встречали ни одного случая В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны с позитивным окрашиванием TCL-1 (позитивны остатки светлых зародышевых центров — умеренная интенсивность окрашивания ядер клеток).

Дифференциальная диагностика. В плане дифференциальной диагностики с фолликулярной гиперплазией следует обращать внимание на следующие признаки, свидетельствующие в пользу фолликулярной лимфомы.

1. Наличие в срезах ткани лимфатического узла экстра- и субкапсулярных фолликулоподобных структур, экспрессирующих BCL2, CD10.
2. Более низкий уровень пролиферативной активности по сравнению с фолликулярной гиперплазией, при которой Ki-67-позитивны более 70% клеток с признаками поляризации на «светлую» и «темную» зоны.
3. Наличие интерфолликулярных CD20⁺-клеток с морфологией centroцитов.
4. Экспрессия BCL2 клетками фолликулоподобных структур.

Рекомендуемая панель: CD3, CD5, CD10, CD20, CD23, CD43, CD79b, cyclin D1 (SP-4), BCL2, BCL6, MUM.1, HGAL, Ki-67.

2. Бластные В-клеточные лимфомы из клеток среднего размера

К этой группе лимфом следует отнести лимфому Беркитта, лимфобластные лимфомы (Т-, В-), бластоидный вариант лимфомы из клеток мантии (см. раздел «Лимфома из клеток мантии»).

2.1. Лимфома Беркитта

Клиническими вариантами лимфомы Беркитта являются: эндемическая, спорадическая и ассоциированная с иммуносупрессией, в частности ВИЧ-ассоциированная.

Рearанжировка *c-MYC* (при лимфоме Беркитта транслокация происходит между локусом гена *c-MYC* и локусами генов тяжелых и легких цепей иммуноглобулина: 14q32, 2p11, 22q11), как и картина «звездного неба», не является патогномоничной для лимфомы Беркитта. Установлено, что реаранжировка *c-MYC*, локус 8q24 (не обязательно с вовлечением генов иммуноглобулина), наблюдается при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (5—10% наблюдений), плазмобластной лимфоме (49% наблюдений) [30] и служит признаком более агрессивного течения заболевания.

При лимфомах Беркитта детского возраста, которые «воспроизводят» эндемическую лимфому Беркитта, как правило, не бывает отклонений не только от классической морфологии, но и от иммунофенотипа: CD10⁺, BCL6⁺ (маркеры фолликулярной дифференцировки) — 70—100% случаев, BCL2[−], CD20⁺ (мономорфная интенсивная мембранная экспрессия), мономорфная коэкспрессия Т-клеточного линейно-ассоциированного антигена CD43. Пролиферативный пул, оцениваемый по экспрессии маркера Ki-67, достигает практически 100%. Дополнительными маркерами, позволяющими разграничить лимфому Беркитта и диффузную В-крупноклеточную лимфому, следует считать CD38 (герминальная дифференцировка, характерна для лимфомы Беркитта) и CD44 (белок-транскрипт таргетного гена семейства NF-κB, активация NF-κB характерна для диффузной В-крупноклеточной лимфомы).

Экспрессия В-клеточного транскрипционного фактора MUM.1 отмечалась нами при лимфомах Беркитта, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией. Интересно, что группа бразильских и американских авторов в 2009 г. опубликовала данные о частой экспрессии MUM.1 (34,0% случаев) при лимфоме Беркитта у иммунокомпетентных пациентов; корреляции с ВЭБ-инфекцией не обнаружено [31].

Лимфома Беркитта взрослых отличается полиморфизмом опухолевых клеток. В некоторых случаях допускалась слабая экспрессия опухолевыми клетками BCL-2 с индексом пролиферативной активности ниже 100% (от 70 до 100% Ki-67-позитивных клеток). Для преодоления этих очевидных противоречий был введен термин «атипичный вариант лимфомы Беркитта, беркиттоподобная лимфома», что не позволило прояснить ситуацию с критериями дифференциальной диагностики с диффузной В-крупноклеточной лимфомой; воспроизводимость результатов оставалась низкой. Проблема морфологической дифференциальной диагностики между лимфомой Беркитта и диффузной В-крупноклеточной лимфомой объективно существует и не зависит от национальных особенностей подготовки кадров гемопатологов. Подходы к ее решению потребовали масштабных исследований с использованием клинических, морфологических, иммунологических и молекулярно-генетических данных. В классификацию ВОЗ 2008 г. введена новая нозологическая форма: **В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, занимающая проме-**

жуточное положение между диффузной В-крупноклеточной лимфомой и лимфомой Беркитта.

Какие же случаи следует относить к В-клеточной лимфоме, неклассифицируемой, занимающей промежуточное положение между диффузной В-крупноклеточной лимфомой и лимфомой Беркитта? Прежде всего, следует помнить, что этот вариант бластной В-клеточной лимфомы крайне малочислен, диагностируется редко, с учетом всех нижеперечисленных характеристик. Согласно классификации ВОЗ 2008 г. эта группа лимфом характеризуется морфологией атипичного варианта лимфомы Беркитта с наличием некоторого полиморфизма опухолевых клеток с укрупненными ядрышками (напоминающих центробласты) или имеет в той или иной мере выраженные морфологические черты классической лимфомы Беркитта. Иммунофенотип соответствует лимфоме Беркитта с некоторыми особенностями: CD20⁺, CD10⁺ (более чем в 90% случаев), BCL6^{+/-}, MUM.1^{-/+}; может присутствовать интенсивная экспрессия BCL2, и в этих случаях следует провести FISH на наличие t(14;18). Рearанжировка *c-MYC* (8q24) встречается в этой группе почти в 50% наблюдений, а сочетание в различных соотношениях транслокаций с вовлечением локусов генов *c-MYC* (8q24), *BCL2* (18q21), *BCL6* (3q27) характеризует лимфому «двойного» или «тройного удара» (double and triple hit lymphoma) [32–34]. Патогенетически именно цепь хромосомных нарушений приводит к формированию опухолевого клона, характерного для данного варианта лимфомы.

В-клеточную лимфому, неклассифицируемую, следует иметь в виду у пациентов старшей возрастной группы с высоким уровнем пролиферативной активности опухоли (Ki-67 > 80%), или у взрослых в случае лимфомы, морфологически напоминающей лимфому Беркитта, или при лимфомном поражении ЦНС, костного мозга или высокой активности ЛДГ в дебюте заболевания и проводить соответствующую комплексную диагностику (морфологическую, иммуногистохимическую, FISH) на наличие реаранжировок *c-MYC*, *BCL2*) [35].

Подчеркнем, что диффузные В-крупноклеточные лимфомы с **крупноклеточной** морфологией с наличием реаранжировки *c-MYC* не относятся к вышеописанной группе В-клеточной лимфомы, неклассифицируемой, которая с целью последующего анализа и обобщения объединяет на основе морфологических, иммунофенотипических и молекулярных характеристик случаи, пограничные с лимфомой Беркитта. При диффузных В-крупноклеточных лимфомах первые события формирования опухолевого клона предопределяются реаранжировкой гена *BCL6* (3q27), в то время как реаранжировка *c-MYC* является вторичной и придает опухолевой ткани черты, свойственные лимфоме Беркитта, например высокий уровень пролиферативной активности.

Рекомендуемая панель антител: CD3, CD10, CD20, CD38, CD43, CD44, TdT, BCL2, BCL6, MUM.1, Ki-67.

2.2. Лимфобластные лимфомы (из клеток-предшественниц)

Т-лимфобластная лимфома экспрессирует TdT, CD3 (клон ε), CD7, линейно-ассоциированный антиген CD43 (позитивен также в клетках миело-

идного и плазмочитарного ряда), общий лейкоцитарный антиген CD45 (в 90—100% случаев). Нужно подчеркнуть, что диагноз Т-лимфобластной лимфомы без экспрессии CD3 (клон ε) представляется сомнительным. При отсутствии экспрессии CD3 (клон ε) и наличии позитивной реакции с CD43 необходимо включить в диагностическую панель антитела, характеризующие миелоидную/моноцитарную дифференцировку (субстрат миелоидной саркомы / экстрамедуллярного острого миелобластного лейкоза): миелопероксидазу, CD117, лизоцим, CD68 (клоны KP1 и PG-M1). При Т-лимфобластной лимфоме экспрессия CD2 отмечается в 50—70% случаев, CD5 — в 50—90%, CD10 — примерно в 40%, CD34 — в 30—50% случаев. Экспрессия CD1a, CD4 и CD8 коррелирует с уровнем тимической дифференцировки (CD1a⁺, CD4⁺, CD8⁺ — признаки кортикальной дифференцировки; CD1a⁻, CD4⁺ или CD8⁺ — медуллярный уровень дифференцировки). Следует напомнить (см. раздел «Т-клеточный лимфопозэ»), что на поздних уровнях медуллярной дифференцировки TdT отсутствует, что может вызывать сложности в дифференциальной диагностике с медиастинальной периферической Т-клеточной лимфомой, неспецифицированной, встречающейся крайне редко. CD99 является дополнительным чувствительным, но не специфическим маркером лимфобластных лимфом; в частности, его экспрессия выявляется при синовиальной саркоме (слабая мембранная реакция), опухолях из семейства саркомы Юинга / ПНЭО (интенсивная мембранная реакция). При Т-лимфобластных лимфомах довольно часто встречается экспрессия BCL2.

В-лимфобластные лимфомы почти всегда экспрессируют TdT, CD10, CD99, CD79a, PAX 5. Как указывалось ранее (см. раздел «В-клеточный лимфопозэ»), PAX 5 детерминирует В-клеточную дифференцировку на уровне коммитированной костномозговой клетки-предшественницы, однако в редких случаях может встречаться при остром миелобластном лейкозе (ОМЛ) с t(8;21) [36]. Сочетание экспрессии опухолевыми клетками PAX 5, TdT и CD10 свидетельствует о В-лимфобластной лимфоме [в отсутствие возможности цитогенетического исследования и FISH для исключения ОМЛ с t(8;21)]. Слабая мембранная экспрессия CD20 отмечается в бластных опухолевых клетках в трети наблюдений, CD45 — в 70—80% наблюдений.

В 5—23% случаев экспрессия миелоидных маркеров CD13 и/или CD33 может присутствовать при В-/Т-лимфобластных лимфомах/лейкозах. Вместе с тем известна aberrантная экспрессия CD2, CD5, CD7, CD20 и CD79a при остром миелобластном лейкозе: по данным разных авторов, примерно в 5—17% наблюдений [37, 38]. Таким образом, CD2, CD5 и CD7, наряду с CD43 и CD45RO, следует отнести к Т-клеточным линейно-ассоциированным антигенам.

Рекомендуемая панель: CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD20, CD43, CD99, TdT, PAX 5, BCL-2, Ki-67.

3. Крупноклеточные лимфомы с бластной морфологией

К В-клеточным крупноклеточным лимфомам относят диффузную В-крупноклеточную лимфому с различными морфологическими вари-

антами и нозологическими формами в зависимости от локализации (согласно классификации ВОЗ), первичную медиастинальную (тимическую) В-крупноклеточную лимфому, плазмобластную лимфому, условно — фолликулярную лимфому 3-го цитологического типа.

Диффузная В-крупноклеточная лимфома характеризуется достаточно стандартным иммунофенотипом и экспрессирует пан-В-клеточные антигены и транскрипционные факторы: CD19, CD20, CD22, CD79a, BCL6, PAX 5, BOB.1, Oct.2. Помимо характеристики опухолевого субстрата при диффузной В-крупноклеточной лимфоме, богатой Т-клетками/гистиоцитами, необходимо обращать внимание на наличие или отсутствие экспрессии опухолевыми клетками IgD, BCL2, а также на количество PD1⁺, CD8⁺-клеток и Т-клеток с цитотоксическим иммунофенотипом среди реактивного микроокружения.

В настоящее время характеристика иммуногистохимических подгрупп диффузной В-крупноклеточной лимфомы, коррелирующих с GEP, проводится с помощью алгоритмов Hans [26], модификаций Choi [39] и Meyer [40] и включает в зависимости от используемого алгоритма CD10 и В-клеточные транскрипционные факторы и транскрипты: MUM.1, BCL6, GCET1, FOXP1 и LMO2.

Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома характеризуется биологическим, морфологическим, иммунофенотипическим сходством с лимфомой Ходжкина и обусловленными этими иммунофенотипическими особенностями: экспрессией TRAF1 (член семейства рецепторов фактора некроза опухолей — ФНО, участвующий в сигнальном каскаде активации семейства генов NF-κB), отсутствием экспрессии IgM, коэкспрессией CD23, CD30.

Плазмобластная лимфома — это агрессивная лимфома с крайне неблагоприятным течением и прогнозом. Чаще она возникает у больных с иммуносупрессией и характеризуется преимущественно экстранодальной локализацией, плазмобластной/иммунобластной морфологией и признаками аберрантности иммунофенотипа. Морфологически плазмобластная лимфома нередко имитирует опухоль негемопоэтической/лимфоидной природы. Опухолевые клетки, как правило, не экспрессируют CD20; в той или иной мере может присутствовать экспрессия CD4, CD10, PAX 5, BOB.1, MUM.1; отмечается рестрикция легких цепей, экспрессия IgG, маркеров плазмочитарной дифференцировки VS38с, CD138, экспрессия EBER. Таким образом, верификация плазмобластной лимфомы требует расширения диагностической панели антител.

II. Алгоритмы дифференциальной диагностики нодальных периферических Т-клеточных лимфом. Дифференциальная диагностика с лимфомой Ходжкина

Среди нодальных периферических Т-клеточных лимфом выделяют три варианта: ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому, составляю-

щую до 20—25% всех Т-клеточных лимфом; периферическую Т-клеточную лимфому, неспецифицированную (NOS); анапластическую крупноклеточную лимфому, ALK-позитивную и ALK-негативную. С учетом новых иммуногистохимических маркеров, отражающих молекулярные основы патогенеза ангиоиммуобластной Т-клеточной лимфомы, в настоящее время морфоиммуногистохимические критерии дифференциальной диагностики ангиоиммуобластной Т-клеточной лимфомы и периферической Т-клеточной лимфомы, неспецифицированной, пересматриваются и уточняются. В частности, установлено, что фолликулярный вариант периферической Т-клеточной лимфомы, неспецифицированной, обладает иммуногистохимическими признаками ангиоиммуобластной Т-клеточной лимфомы с перифолликулярным ростом [41]. Вероятно, среди группы нодальных периферических Т-клеточных лимфом ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома (с вторичным поражением костного мозга, кожи, легких и селезенки) встречается чаще, чем в настоящее время диагностируется на основе общепринятых критериев.

Диагностика периферических Т-клеточных лимфом, как правило, требует **расширенной панели антител: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD15, CD20, CD21/CD23, CD30, PD1, CXCL13, EBER/EBV, BCL6, PAX 5, Ki-67.**

1. Ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома

Особенностью данного варианта лимфомы является, как правило, значительная выраженность В-клеточного компонента, идентифицируемая морфологически в виде фолликулов со светлыми центрами размножения с перифолликулярно и интерфолликулярно расположенными мелкими и крупными В-клетками, или в виде небольших фолликулоподобных скоплений, или в виде кластеров В-клеток, выявляемых только иммуногистохимически при диффузном росте опухоли. В соответствии со степенью выраженности В-клеточного компонента выделяют три морфологических варианта ангиоиммуобластной Т-клеточной лимфомы: 1) гиперпластический вариант с наличием значительного количества фолликулов с широкими центрами размножения, часто неправильной формы, с неотчетливой зоной мантии или без нее, с участками парафолликулярного роста опухоли (ранняя стадия опухолевого роста, что соотносится с перифолликулярной Т-клеточной лимфомой, описанной группой немецких авторов во главе с Н.-К. Muller-Hermelink в 2000 г. [42]; 2) интерфолликулярный вариант; 3) диффузный вариант.

Перед изложением иммуногистохимической характеристики лимфомы следует обратить внимание на то, что по выраженности реактивного Т-клеточного компонента ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома, пожалуй, не имеет себе равных среди Т-клеточных лимфом. По данным De Leval с соавт. [43], до 90% клеточного инфильтрата относится к реактивному микроокружению, что сопоставимо с лимфомой Ходжкина или с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, богатой Т-клетками/гистиоцитами.

Таким образом, помимо В-клеточного компонента значительная часть Т-клеток при ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфоме являются реактивными и идентифицируются с помощью $CD4^+/CD8^+$ - и $CD4^+/PD1^+$ -иммунофенотипа как общая популяция реактивных (активированных Т-клеток) и опухолевых клеток (см. раздел «Т-клеточный лимфопоз»). Более специфичными маркерами опухолевых клеток служат $CD10$, $CXCL13$ и $BCL6$, однако, по нашим данным, экспрессия опухолевыми клетками $BCL6$ выявляется значительно реже. Таким образом, популяция $CXCL13^-$, $CD10^-$ и $BCL6^-$ -позитивных Т-клеток при ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфоме в количественном выражении всегда меньше $CD4/PD1$ -позитивной популяции Т-клеток.

Патогномоничным признаком ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы являются выраженная анастомозирующая сеть венулярных сосудов и сопровождающая ее сеть фолликулярных дендритических клеток, «питающая» опухолевый субстрат, так как ФДК, экспрессирующие $CXCL13$ (экспрессировать $CXCL13$ могут в том числе саркомы из ФДК), обладают сигнальной функцией, осуществляя взаимодействие между В- и Т-клетками [44].

Дифференциальная диагностика. В практической работе ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому нередко диагностируют как лимфому Ходжкина в различных ее вариантах — от лимфоидного преобладания до смешанно-клеточного варианта, в том числе интерфолликулярного подварианта смешанно-клеточного варианта.

В плане дифференциальной диагностики ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы и лимфомы Ходжкина следует обращать внимание на следующие дифференциально-диагностические признаки.

1. Признаки атипии лимфоидных клеток мелкого и среднего размера со светлой цитоплазмой и расположение их в виде альвеолоподобных структур, ограниченных пролиферирующими сосудами и отростками ФДК (идентифицируются при иммуногистохимическом исследовании с помощью антител к $CD21$, $CD23$), служат морфологическими критериями ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы.
2. Присутствие крупных бластных клеток с морфологией центробластов/иммунобластов должно насторожить в плане диагностики лимфомы Ходжкина — это для нее нехарактерно.
3. Участки стромального склероза, периваскулярный склероз характерны для лимфомы Ходжкина.
4. Наличие крупных мумифицированных клеток свидетельствует в пользу лимфомы Ходжкина.
5. Экстрафолликулярная пролиферация ФДК — патогномоничный признак ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы.
6. При лимфоме Ходжкина опухолевые клетки имеют PDL (**Programmed Death Ligand**) среди реактивного микроокружения, как правило, присутствуют $PD1^+$ -клетки. Таким образом, маркер $PD1$ не является дифференциально-диагностическим при проведении дифференциальной диагностики между ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой и лимфомой Ходжкина.

7. Крупные клетки, экспрессирующие CD20, CD30, а также белок ВЭБ LMP1, не только присутствуют при лимфоме Ходжкина, но и являются компонентом реактивного микроокружения при ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфоме.

В плане дифференциальной диагностики ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы и диффузной В-крупноклеточной лимфомы, богатой Т-клетками/гистиоцитами, следует помнить, что при диффузной В-крупноклеточной лимфоме, богатой Т-клетками, крайне незначительно выражена В-клеточная популяция из мелких клеток (единичные, дискретно расположенные мелкие CD20⁺-клетки), отсутствует пролиферация ФДК; кроме того, крупные опухолевые В-клетки не инфицированы ВЭБ (LMP1⁻).

2. Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная

Иммунофенотип опухоли характеризуется aberrантностью: экспрессия CD3, часто CD4 в сочетании с утратой экспрессии CD2, CD5, CD7, CD4/CD8. При морфологическом варианте периферической Т-клеточной лимфомы — лимфоме Леннерта — опухолевые клетки чаще экспрессируют CD8, что, в частности, позволяет отличить выраженную паракортикальную гиперплазию (присутствие смешанной популяции CD4⁺, CD8⁺, CD4 > CD8) от периферической Т-клеточной лимфомы, неспецифицированной, морфологический вариант — лимфома Т-зоны. Таким образом, для верификации диагноза периферической Т-клеточной лимфомы, неспецифицированной, требуется широкая панель антител, нередко необходимо проведение ПЦР для выявления клональности реаранжировки генов *TCR* (γ-цепи, β-цепи). В ряде случаев среди опухолевого инфильтрата могут присутствовать крупные клетки CD30⁺, напоминающие клетки Березовского—Штернберга, или значительное количество крупных клеток может экспрессировать CD30. В подобных диагностических ситуациях пороговым уровнем следует считать 80% CD30-позитивных клеток. Нодальную периферическую Т-клеточную лимфому, содержащую свыше 80% крупных клеток с экспрессией CD30, Clusterin, следует отнести к субстрату анапластической крупноклеточной лимфомы (ALK⁺ или ALK⁻). В этих случаях необходимо расширить диагностическую панель за счет антител к цитолитическим белкам (Perforin — наиболее чувствительный маркер при анапластической крупноклеточной лимфоме), EMA, ALK.

3. Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ)

Нодальная анапластическая крупноклеточная лимфома включает в себя ALK-позитивную и ALK-негативную лимфому. ALK-позитивная АККЛ нередко протекает с вовлечением кожи, мягких тканей, костей, легких и чаще встречается в возрасте до 30 лет. Морфологические варианты и иммунофенотип АККЛ, дифференциальная диагностика круп-

ноклеточных лимфом с лимфомой Ходжкина подробно описаны в книге «Лимфома Ходжкина и крупноклеточные лимфомы» [45].

III. Алгоритм дифференциальной диагностики лимфомы Ходжкина

Согласно современным представлениям, лимфома Ходжкина имеет В-клеточное происхождение. В классификации ВОЗ (2008 г.) выделены нодулярное лимфоидное преобладание и классическая лимфома Ходжкина. Для классической лимфомы Ходжкина, характеризующейся единым иммунофенотипом и объединяющей четыре гистологических варианта — нодулярный склероз (NS I и NS II); классический вариант, богатый лимфоцитами; смешанно-клеточный и крайне редкий по критериям современной диагностики вариант с лимфоидным истощением, — в панель обязательных маркеров включаются CD3, CD15, CD20, CD30, CD45, ВЭБ (LMP1), PAX 5. Для проведения дифференциальной диагностики с первичной медиастиальной лимфомой рекомендуется расширение панели за счет антител к CD79a, транскрипционным факторам рb3, BOB.1. При использовании высокочувствительной системы детекции CD20-позитивные лимфомы Ходжкина встречаются, по современным данным, в 20—80% наблюдений и демонстрируют гетерогенный характер экспрессии опухолевыми клетками. Таким образом, экспрессия CD20, CD79a при лимфоме Ходжкина не является основанием для диагностики медиастиальной лимфомы «серой зоны». Появление экспрессии CD20, Oct.2 и снижение экспрессии CD15, MUM.1 (признаки аберрантности иммунофенотипа) могут служить факторами неблагоприятного прогноза.

Для варианта нодулярного лимфоидного преобладания и проведения дифференциальной диагностики с классической лимфомой Ходжкина, диффузной В-крупноклеточной лимфомой, богатой Т-клетками/гистиоцитами, необходимо расширение панели с целью характеристики собственно опухолевого субстрата и реактивного клеточного микроокружения. Для характеристики опухолевого субстрата используются антитела к В-клеточным антигенам и транскрипционным факторам CD20, CD79a, IgD, BCL-2, PAX 5, BCL6, BOB.1; для выявления сети фолликулярных дендритических клеток — CD21; для характеристики реактивного микроокружения — CD3, CD4, CD8, CD57, PD1. Сводные данные об алгоритме дифференциальной диагностики лимфомы Ходжкина и крупноклеточных лимфом приведены в табл. 2.

Заключение

В заключение необходимо еще раз подчеркнуть, что морфологический диагноз лимфопролиферативных заболеваний является в гемопатологии

Таблица 2. Алгоритм иммуногистохимической дифференциальной диагностики классической лимфомы Ходжкина и крупноклеточных лимфом

Маркеры	Лимфомы				
	ЛХ	АККЛ	ДВКЛ	Плазмобластная лимфома	ПМБКЛ
PAX 5	+	—	+	—/+	+
	(большинство опухолевых клеток — слабая ядерная экспрессия; около 5% PAX 5-негативных случаев)		(интенсивно)	(часто слабая ядерная экспрессия)	(интенсивно)
BOB.1	—	—	+	—/+	+
	(отдельные слабопозитивные клетки)		(интенсивно)		(интенсивно)
CD15	+/-	—	—	—	—
		(редко позитивно)			
CD20	—/+	—	+	—	+
	(гетерогенная позитивная реакция)				
CD23	—	—	—	—	+
CD30	+	+	—/+	—	—/+
			(мономорфно при анапластическом варианте)		
CD45	—	—/+	+	—/+	+
CD79a*	—/+	—	+	—/+	+
IgG	—	—	—	+/-	—
IgM	—	—	+	—	—
MUM.1	+	+	+/-	+	+
EBER	—/+	—	—**	+	—

(+/-) — более 50% позитивных случаев; (-/+) — менее 50% позитивных случаев.

АККЛ — анапластическая крупноклеточная лимфома; ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; ЛХ — классическая лимфома Ходжкина; ПМБКЛ — первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома.

* CD79a-позитивны до 25% случаев лимфомы Ходжкина (обычно реакция позитивна в части опухолевых клеток).

** ВЭБ-позитивная диффузная В-крупноклеточная лимфома.

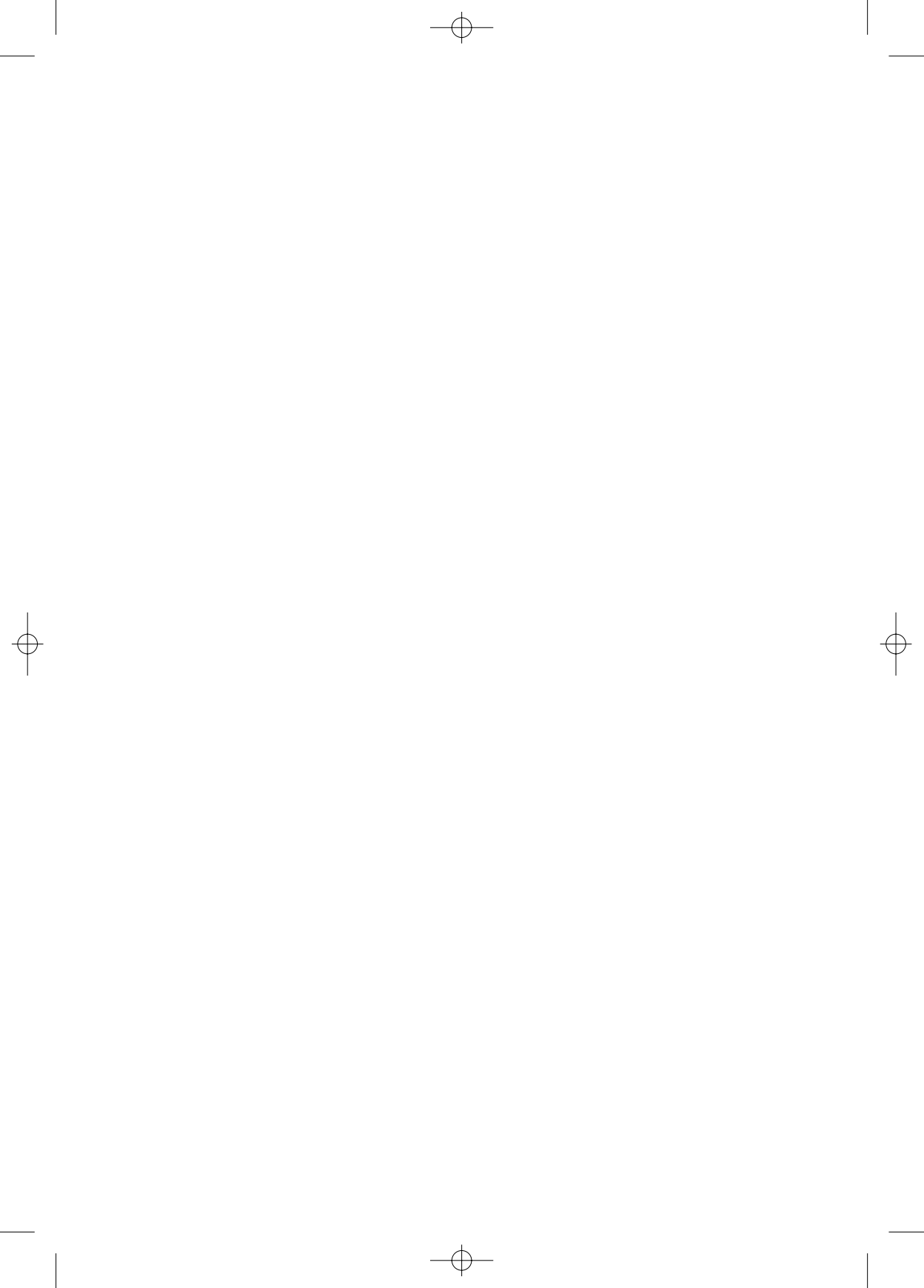
базовым, на его основе формируется иммуногистохимическая дифференциальная панель используемых антител, позволяющая провести дифференциальную диагностику и верифицировать нозологическую форму лимфомы. Иммуногистохимический метод по значимости занимает второе место и должен широко внедряться в патологоанатомическую практику страны. Его совершенствование сопряжено с появлением новых антител, расширяющих границы данного метода, и основано на достижениях молекулярной биологии. Неограниченные возможности современной иммуногистохимической диагностики лимфом диктуют необходимость приобретения патологоанатомами глубоких знаний по интерпретации получаемых данных и умения с помощью небольшой диагностической панели антител с использованием многофункциональных маркеров, с учетом возможности их aberrантной экспрессии решить диагностическую проблему, сформулированную на морфологическом уровне.

Литература

1. Kolar GR, Mehta D, Pelayo P. A novel human B cell subpopulation representing the initial germinal center population to express AID. *Blood* 2007; 109:2545–2552.
2. Moldenhauer G, Popov S, Wotschke B et al. AID expression identifies interfollicular large B cells as putative precursors of mature B-cell malignancies. *Blood* 2006; 107:2470–2473.
3. Lanzavecchia A, Sallusto F. Dynamics of T lymphocyte responses: intermediates, effectors, and memory cells. *Science* 2000; 290:92–97.
4. Lanzavecchia A, Sallusto F. Understanding the generation and function of memory T-cell subsets. *Curr Opin Immunol* 2005; 17:326–332.
5. Yamamoto J, Adachi Y, Onoue Y et al. Differential expression of the chemokine receptors by the Th1- and Th2-type effector populations within circulating CD4⁺ T cells. *J Leuk Biol* 2000; 68:568–574.
6. Chtanova T, Tangye SG, Newton R et al. T follicular helper cells express a distinctive transcriptional profile, reflecting their role as non-Th1/Th2 effector cells that provide help for B cells. *J Immunol* 2004; 173:68–78.
7. Nurieva RI, Chung Y, Martinez GJ et al. Bcl6 mediates the development of T follicular helper cells. *Science* 2009; 325:1001–1005.
8. Zaretsky AG, Taylor JJ, King IL et al. T follicular helper cells differentiate from Th2 cells in response to helminth antigens. *J Exp Med* 2009; 206:991–999.
9. Asplund SL, McKenna RW, Doolittle JE et al. CD5-positive B-cell neoplasms of indeterminate immunophenotype: a clinicopathologic analysis of 26 cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2005; 13:311–317.
10. Nelson BP, Variakojis D, Peterson LC. Leukemic phase of B-cell lymphomas mimicking chronic lymphocytic leukemia and variants at presentation. *Mod Pathol* 2002; 15:1111–1120.
11. Klapper W, Hoster E, Determann O et al. Ki-67 as a prognostic marker in mantle cell lymphoma-consensus guidelines of the pathology panel of the European MCL Network. *J Hematol* 2009; Vol. 2:103–11.
12. Herens C, Lambert F, Quintanilla-Martinez L. Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma with cryptic t(12;14)(p13;q32) and cyclin D2 overexpression. *Blood* 2008; 111:1745–1746.

13. Hunt K, Reichard K, Wilson C. Mantle cell lymphoma lacking the t(11;14) translocation: a case report and brief review of literature. *J Clin Pathol* 2008; 61: 869–870.
14. Pileri S, Falini B. Mantle cell lymphoma. *Hematologica* 2009; 94:1488–1492.
15. Mozo A, Royo C, Hartmann E et al. SOX11 expression is highly specific for mantle cell lymphoma and identifies the cyclin D1-negative subtype. *Hematologica* 2009; 94:1555–1562.
16. Dictor M, Ek S, Sundberg M et al. Strong lymphoid nuclear expression of SOX11 transcription factor defines lymphoblastic neoplasms, mantle cell lymphoma and Burkitt's lymphoma. *Hematologica* 2009; 94:1563–1568.
17. Traverse-Glehen A, Felman P, Callet-Bauchu E et al. A clinicopathological study of nodal marginal zone B-cell lymphoma: a report on 21 cases. *Histopathology* 2006; 48:162–173.
18. Naresh KN. Nodal marginal zone B-cell lymphoma with prominent follicular colonization: difficulties in diagnosis: a study of 15 cases. *Histopathology* 2008; 52:331–339.
19. Naresh KN. Inability to validate an association between CD23 expression and site or grade of follicular lymphoma. *Histopathology* 2008; 52:241.
20. Kojima M, Inagaki H, Motoori T et al. Clinical implications of nodal marginal zone B-cell lymphoma among Japanese: study of 65 cases. *Cancer Sci* 2007; 98:44–49.
21. Kanellis G, Roncador G, Arribas A et al. Identification of MNDA as a new marker for nodal marginal zone lymphoma. *Leukemia* 2009; 23:1847–1857.
22. Herling M, Patel KA., Hsi ED et al. TCL1 in B-cell tumors retains its normal B-cell pattern of regulation and is a marker of differentiation stage. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:1123–1129.
23. Aggarwal M, Villuendas R, Gomez G et al. TCL1A expression delineates biological and clinical variability in B-cell lymphoma. *Mod Pathol* 2009; 22:206–215.
24. Katzenberger T, Kalla J, Leich E et al. A distinctive subtype of t(14;18)-negative nodal follicular non-Hodgkin lymphoma characterized by a predominantly diffuse growth pattern and deletions in the chromosomal region 1p36. *Blood* 2009; 113: 1053–1061.
25. Thorns C, Kalies K, Fischer U et al. Significant high expression of CD23 in follicular lymphoma of the inguinal region. *Histopathology* 2007; 50:716–719.
26. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004; 103:275–282.
27. Schraders M, de Jong D, Kluin P et al. Lack of Bcl-2 expression in follicular lymphoma may be caused by mutations in the BCL2 gene or by absence of the t(14;18) translocation. *J Pathol* 2005; 205:329–335.
28. Esho C, Perkins S, Kampalath B et al. Decreased CD10 expression in grade III and in interfollicular infiltrates of follicular lymphomas. *Am J Clin Pathol* 2001; 115: 862–867.
29. Younes S, Beck AH, Lossos IS et al. Immunoarchitectural patterns in follicular lymphoma: Efficacy of HGAL and LMO2 in the detection of the interfollicular and diffuse components. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:1266–1276.
30. Valera A, Balague O, Colomo L et al. IG/MYC Rearrangements are the main cytogenetic alteration in plasmablastic lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 1686–1694.
31. Gualco G, Queiroga EM, Weiss LM et al. Frequent expression of multiple myeloma 1/interferon regulatory factor 4 in Burkitt lymphoma. *Hum Pathol* 2009; 40:565–571.

32. Tomita N, Tokunaka M, Nakamura N, Takeuchi K, Koike J, Motomura S et al. Clinicopathological features of lymphoma/leukemia patients carrying both BCL2 and MYC translocations. *Haematologica* 2009; 94:935–943.
33. De Jong D. Novel lymphoid neoplasms — the borderland between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt's lymphoma. *Hematologica* 2009; 94:894–896.
34. Li S, Lini P, Fayad L et al. B-cell lymphomas with MYC/8q24 rearrangements and IGH-BCL2/t(14;18)(q32;q21): an aggressive disease with heterogeneous histology, germinal center B-cell immunophenotype and poor outcome. *Mod Pathol* 2012; 25:145–156.
35. Snuderl M, Kolman O, Chen Y et al. B-cell lymphomas with concurrent IGH-BCL2 and MYC trarrangements are aggressive neoplasms with clinical and pathologic features distinct from Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:327–340.
36. Tiacci E, Pileri A, Orleth R et al. PAX5 expression in acute leukemias: higher B-lineage specificity than CD79a and selective association with t(8;21)-acute myelogenous leukemia. *Cancer Res* 2004; 64:7399–7404.
37. Lewis RE, Cruse JM, Sanders CM et al. The immunophenotype of pre-TALL/LBL revisited. *Exp Mol Pathol* 2006; 81:162–165.
38. Lewis RE, Cruse JM, Sanders CM et al. Aberrant expression of T-cell markers in acute myeloid leukemia. *Exp Mol Pathol* 2007; 83:462–463.
39. Choi W, Weisenburger D, Greiner T et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. *Clin Cancer Res* 2009; 15:5494–5502.
40. Meyer PN, Fu K, Greiner TC et al. Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with Rituximab. *J Clin Oncol* 2011; 29:200–207.
41. Huang Y, Moreau A, Dupuis J et al. Peripheral T-cell lymphomas with a follicular growth pattern are derived from follicular helper T cells (TFH) and may show overlapping features with angioimmunoblastic T-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:682–690.
42. Rudiger T, Ichinohasama R, Ott M et al. Peripheral T-Cell lymphoma with distinct perifollicular growth pattern. A distinct subtype of T-cell lymphoma? *Am J Surg Pathol* 2000; 24:117–122.
43. De Leval L, Rickman DS, Thielen C et al. The gene expression profile of nodal peripheral T-cell lymphoma demonstrates a molecular link between angio-immunoblastic T-cell lymphoma (AITL) and follicular helper T (TFH) cells. *Blood* 2007; 109:4952–4963.
44. McHeyzer-Williams LJ, Pelletier N, Mark L et al. Follicular helper T-cells as cognate regulators of B-cell immunity. *Curr Opin Immunol* 2009; 21:266–273.
45. Ковригина АМ, Пробатова НА. Лимфома Ходжкина и крупноклеточные лимфомы. — М.: МИА, 2007.



А. Л. Меликян

**Алгоритмы диагностики
лимфаденопатий**

Руководитель протокола

А. Л. Меликян
тел. +7 (495) 612-5571
anoblood@mail.ru

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Введение

Проблема дифференциального диагноза лимфаденопатий имеет большое значение для врачей многих специальностей, включая терапевтов общего профиля, гематологов, онкологов, педиатров, хирургов, инфекционистов. К кому обратится больной с увеличенными лимфатическими узлами — вопрос случая, особенно если учесть, что к увеличению лимфатических узлов приводит множество причин. Однако в большинстве случаев врач общей практики участвует только в первых этапах обследования больного и вскоре обращается к специалисту, обычно онкогематологу. Задача гематолога и любого врача, обследующего больного с лимфаденопатией, — поставить нозологический диагноз. Если врач придерживается позиции «исключить свое», он обречен на частые ошибки. При таком подходе резко сужается диагностический кругозор. Приступая к диагностическому поиску, надо быть готовым к любому заболеванию [1—6].

В связи с чрезвычайным разнообразием болезней, проявляющихся увеличением лимфоузлов, любой диагностический алгоритм будет несовершенным. Эффективный дифференциальный диагноз предполагает знание по крайней мере основных причин увеличения лимфоузлов. Основная проблема диагностики лимфаденопатий состоит, прежде всего, в сходстве клинической картины опухолевых и неопухолевых лимфаденопатий. Лимфадениты и реактивные гиперплазии лимфоузлов являются важной составляющей синдрома лимфаденопатии и занимают большое место в работе гематолога и онколога. По данным исследования в Гематологическом научном центре Минздравсоцразвития России (ГНЦ), пациенты с неопухолевыми лимфаденопатиями составляют около 30% среди первичных обращений к гематологу по поводу увеличенных лимфатических узлов [5]. Результаты исследования 1000 больных с неопухолевыми лимфаденопатиями показали, что нозологический диагноз устанавливается всего в 50% случаев. Частота выполнения биопсий у больных с неопухолевыми лимфаденопатиями составляет 46%. При этом только у трети подвергнутых биопсии больных с неопухолевыми лимфаденопатиями она имела решающее значение в постановке диагноза. В остальных случаях морфологическое исследование биопсированного лимфатического узла позволяет констатировать только отсутствие опухоли, но не поставить диагноз. Полученные данные показали, что этиологические спектры при локальной и генерализованной лимфаденопатии радикально отличаются. При локальной лимфаденопатии соотношение опухоль / не опухоль составляет 1:1 (48 и 52% соответственно), при генерализованной лимфаденопатии у 90% больных выявляется опухоль и только у 10% — неопухолевая лимфаденопатия. В 10% случаев с исходным диагнозом «неопухолевая лимфаденопатия» при повторной биопсии диагностируются опухоли или неклассифицируемая редкая патология. Нередко разграничить лимфатическую опухоль и реактивный процесс не удастся. Это особенно касается диагностически трудных случаев, пограничных состояний, атипично протекающих лимфопролифе-

ративных процессов. Диагноз в таких случаях устанавливается только со временем.

В данной работе представлены *алгоритмы обследования и тактики ведения больных с лимфаденопатиями* в виде протоколов и рекомендаций, предназначенных для улучшения диагностики неопухолевых лимфаденопатий. Они основаны на многолетнем опыте работы ГНЦ [5], а также на анализе публикаций отечественных [2, 3, 6, 7] и зарубежных авторов [8—12], посвященных алгоритмам диагностики лимфаденопатий.

Основные понятия, используемые в рекомендациях

Лимфаденопатия (ЛАП) — увеличение лимфатических узлов любой природы. Термин носит исключительно обобщающий характер. Понятие «лимфаденопатия» употребляется:

- при обсуждении дифференциального диагноза;
- для обозначения случаев, когда диагноз по разным причинам так и не был установлен.

Лимфаденит — увеличение лимфатического узла, обусловленное воспалительной реакцией непосредственно в ткани узла. Воспалительная реакция при этом вызвана тем, что возбудитель или иные субстанции попадают непосредственно в лимфатический узел. Лимфаденит отличается от увеличения лимфатического узла, обусловленного иммунной реакцией на удаленный очаг инфекции, генерализованную инфекцию или аутоиммунный процесс. Характер воспаления и гистологических изменений в лимфатическом узле может быть разным.

Реактивная гиперплазия лимфатического узла — увеличение лимфатического узла, обусловленное иммунной реакцией на удаленный очаг инфекции, генерализованную инфекцию или аутоиммунный процесс. Клинически, до биопсии, провести границу между лимфаденитом и реактивной гиперплазией лимфатического узла невозможно у большинства больных. Увеличение лимфатических узлов до/без биопсии можно трактовать как лимфаденит в следующих случаях:

- четкая ассоциация увеличенных лимфатических узлов с первичным очагом;
- наличие отчетливых признаков локального воспаления — покраснение кожи над лимфатическим узлом, спаянность лимфатического узла с кожей или подкожной клетчаткой, флюктуация, образование свища;
- увеличение лимфатических узлов в контексте инфекционного заболевания, сопровождающегося лимфаденитами, когда диагноз установлен исходя из других доминирующих признаков.

В других случаях логично употреблять термин «увеличение лимфатических узлов» или «лимфаденопатия», подчеркивая неясность процесса.

Принципиальное значение имеет разделение лимфаденопатий на *локальные* и *генерализованные*. При неопухолевых лимфаденопатиях умест-

но также выделить понятие «*регионарная лимфаденопатия*», то есть увеличение одной или нескольких смежных групп лимфатических узлов при наличии фиксированного очага проникновения инфекции. *Локальная лимфаденопатия* — это увеличение строго одной группы лимфатических узлов. Под *генерализованной лимфаденопатией* понимается увеличение лимфатических узлов в двух или более непересекающихся зонах. Например, увеличение лимфатических узлов в шейной и подмышечной области с одной стороны при наличии очага на руке будет регионарной лимфаденопатией. То же самое касается увеличения шейных лимфатических узлов с двух сторон у больного с тонзиллитом или увеличения подколенных и паховых лимфатических узлов при инфекции стопы. Речь идет о ситуациях, когда в регионарной зоне имеется очаг инфекции или известно место ее проникновения в организм, а также когда лимфаденопатия укладывается в клиническую картину инфекционного или другого заболевания, где она не является доминирующим признаком. В связи с этим важно осмотреть больного и тщательно изучить области, прилегающие к увеличенным лимфатическим узлам.

Исходя из природы увеличения лимфатических узлов, выделяют *опухолевые* и *неопухолевые* формы ЛАП. По давности процесса ЛАП можно разделить на непродолжительные (менее 2 месяцев) и затяжные (более 2 месяцев), по течению — на *острые*, *хронические* и *рецидивирующие*. В случае обнаружения увеличенных лимфатических узлов необходимо отметить следующие их характеристики: размер, болезненность, консистенция, спаянность, локализация.

Размер. Вопрос нормы применительно к лимфатическим узлам имеет относительное значение: нормальные размеры и локализация зависят от возраста, географического региона, профессии и других факторов. Пальпируемые лимфатические узлы чаще выявляются у детей и подростков, чем у взрослых, поскольку в детском возрасте происходят многочисленные контакты с новыми возбудителями. У взрослых лимфатические узлы размером до 1,0—1,5 см считаются нормальными.

Болезненность. Болевой синдром обычно возникает вследствие воспалительного процесса или нагноения, но он может быть вызван кровоизлиянием в ткань лимфатического узла и некрозом. Наличие или отсутствие болезненности совершенно не позволяет исключить опухоль.

Консистенция. Каменная плотность лимфатического узла — признак рака, метастазировавшего в лимфоузел. Плотные лимфатические узлы характерны для лимфатических опухолей. Более мягкие лимфатические узлы — признак инфекционного, воспалительного процесса. В лимфатических узлах с нагноением может выявляться флюктуация.

Спаянность. К спаянности могут приводить как неопухолевые процессы (туберкулез, саркоидоз, паховая лимфогранулема), так и опухоли.

Локализация. Увеличение лимфатических узлов в некоторых областях поражения чаще связано с определенными болезнями.

Однако основное правило, которым следует руководствоваться при диагностике опухолевых и неопухолевых лимфаденопатий и в решении вопроса о диагностической биопсии, состоит в том, что возраст больного, размер и

локализация лимфатического узла не имеют решающего дифференциально-диагностического значения у конкретного больного.

Основные принципы рекомендаций

- При первичном осмотре необходимо констатировать локальную и генерализованную лимфаденопатию.
- Биопсия по показаниям может быть выполнена на любом этапе диагностического поиска.
- Биопсия не является конечным этапом диагностического поиска, если она установила неопухолевую природу лимфаденопатии!

Обследование больных подразделяется на три этапа:

- осмотр;
- обследование;
- ревизия данных.

Каждый из этапов приводит к одному из перечисленных результатов.

Результаты осмотра:

- Заподозрено заболевание, для подтверждения которого требуется специфическое исследование.
- Намечен план диагностического поиска для исключения нескольких заболеваний.
- Диагностической гипотезы или концепции не возникло.

После проведения обследования могут быть сделаны следующие выводы:

- диагноз установлен;
- для подтверждения диагноза требуются дополнительные исследования;
- диагноз не установлен.

В случае если диагноз после обследования не установлен, выполняется ревизия полученных данных. Организация процесса диагностики лимфаденопатий представлена на рис. 1.

Алгоритм добиопсийной диагностики при локальной и регионарной лимфаденопатиях

Локальная лимфаденопатия может быть констатирована только после всестороннего осмотра больного. Даже если, по мнению пациента, проблема носит локальный характер, необходимо обязательно осмотреть все группы лимфатических узлов.

I этап. Первичный осмотр

Необходимо оценить клиническую картину, обращая внимание на следующее.

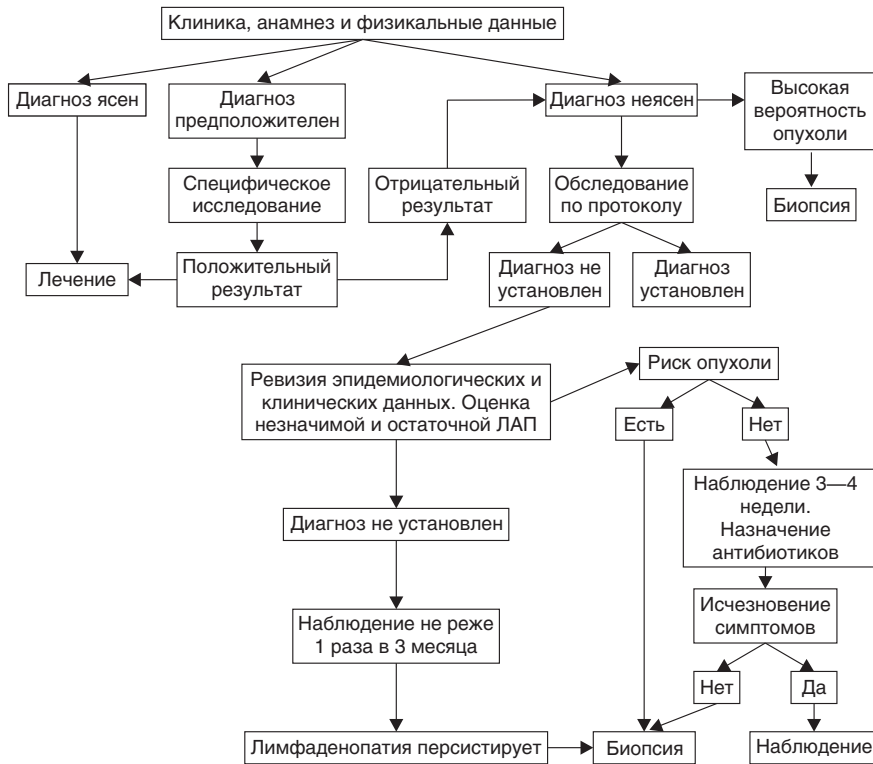


Рисунок 1. Организация процесса диагностики лимфаденопатий.

1. Есть ли клиника острого инфекционного заболевания?

2. Локальные признаки воспаления (нет ли очага в зоне дренирования лимфатического узла):

- локальные инфекционные процессы, в том числе стоматогенные, ЛОР-патология;
- воспалительные изменения глаз (окулогландулярный синдром);
- высыпания на коже;
- опухоли;
- укусы, царапины;
- имплантаты;
- недавние операции.

3. Необходимо убедиться, что локальное образование является лимфатическим узлом

В шейной области за лимфатические узлы часто принимают:

- боковые и срединные кисты шеи;
- заболевания слюнных желез;

- извитость (кинкинг-синдром) и аневризмы сонных артерий (при пальпации выявляется пульсация);
- последствия перенесенного миозита или травмы грудино-ключично-сосцевидной мышцы в виде оссификации или склерозирования и уплотнения ее части;
- меганофиз VII шейного позвонка (шейные ребра — ортопедическая аномалия, как правило, двусторонняя);
- уплотнение соединительной клетчатки в области затылочных бугров.

Чаще всего шейные лимфатические узлы путают с боковыми кистами шеи. Наличие более одного объемного образования или других воспалительных заболеваний в регионарной зоне нередко приводит к ошибочной диагностике лимфаденита. Этим больным с диагностической целью часто назначают биопсию предполагаемого увеличенного лимфатического узла. Такая тактика неверна. Удаление кисты представляет собой отдельную операцию, существенно отличающуюся от биопсии лимфатического узла. Неверное проведение операции приводит к рецидивам кисты. Рецидивы, безусловно, возможны и при правильном проведении операции, однако их вероятность при этом существенно ниже.

В диагностике боковой кисты шеи имеет значение типичная локализация (внутренняя поверхность кивательной мышцы, средняя треть с одной стороны).

Дифференциальный диагноз одностороннего объемного образования в области шеи типичной локализации требует обязательного ультразвукового исследования.

Меганофиз VII шейного позвонка представляет собой плотное и неподвижное образование. Диагностируется ультразвуковым и рентгенологическим исследованием.

В подмышечной области за лимфоузлы часто принимают:

- добавочную долю молочной железы;
- гидраденит;
- привычный вывих плечевого сустава.

Диагноз добавочной доли молочной железы ставится по консистенции образования, напоминающей молочную железу, и по наличию связи увеличения размеров и болезненности образования с менструальным циклом.

Гидраденит в отличие от лимфатического узла располагается поверхностно. Такие случаи диагностируются с помощью ультразвукового исследования.

Привычный вывих диагностируется следующим образом: при поднятии руки у пациента появляется образование, которое имеет костную плотность. При опускании руки образование исчезает.

4. Оценка вероятности опухоли

При веских подозрениях на опухоль необходимо немедленно делать биопсию.

5. Оценка других клинических признаков

Если после осмотра заподозрен диагноз, могут потребоваться специфические исследования.

Необходимо помнить, что у одного больного может быть сочетание двух заболеваний. Кроме того, у многих пациентов с опухолями поводом для обращения к врачу является именно инфекционное заболевание. В табл. 1 приводятся основные клинические признаки заболеваний, сопровождающихся ЛАП.

II этап. Обследование

План обследования больных зависит от предположений, возникших после осмотра.

Ряд общеклинических исследований должен быть назначен всем пациентам.

Эти исследования отнесены в группу **обязательных**. В случае если на этапе первичного осмотра либо при анализе результатов обязательных

Таблица 1. Значение клинических признаков при лимфаденопатии

Признак	Заболевания
Увеличение селезенки	Инфекционный мононуклеоз Лимфатические опухоли Острые и хронические лейкозы Ревматоидный артрит Системная красная волчанка Хронический гепатит с системными проявлениями
Кожные проявления	Инфекционный мононуклеоз Цитомегаловирусная инфекция Ревматоидный артрит Системная красная волчанка Саркоидоз Лимфатические опухоли Сывороточная болезнь Риккетсиозы Лаймская болезнь (боррелиоз) Чума, туляремия и другие инфекции ВИЧ-инфекция Сифилис Лейшманиоз
Увеит Хориоретинит Конъюнктивит	Саркоидоз Токсоплазмоз Фелиноз, туляремия Герпесвирусные инфекции Сифилис

Таблица 1 (окончание). Значение клинических признаков при лимфаденопатии

Признак	Заболевания
Поражение легких и плевры	Саркоидоз Туберкулез Рак легкого Системная красная волчанка Герпесвирусные инфекции Лимфатические опухоли Острые и хронические лейкозы
Суставной синдром	Ревматоидный артрит Системная красная волчанка Саркоидоз Сывороточная болезнь Хронический вирусный гепатит ВИЧ-инфекция Бруцеллез Иерсиниоз
Лихорадка, резистентная к антибиотикам	Инфекционный мононуклеоз Лимфатические опухоли Ревматоидный артрит Системная красная волчанка Сепсис (включая бактериальный эндокардит) ВИЧ-инфекция Туберкулез, лейшманиоз

исследований возникает специфическая гипотеза, необходимо назначать дополнительные, *факультативные* исследования (табл. 2).

III этап. Ревизия данных

На этом этапе необходимо провести анализ анамнестических и эпидемиологических данных, оценить значимость лимфаденопатии, решить вопрос о проведении биопсии и/или динамического наблюдения.

1. Ревизия анамнестических и эпидемиологических данных

Минорные или кажущиеся незначительными анамнестические данные часто помогают направить диагностический поиск в правильное русло, особенно при наличии инфекционных заболеваний. Кроме того, лимфаденопатия часто объясняется каким-то перенесенным процессом. Очень распространенной является клиническая ситуация, при которой лимфатические узлы после затихания местного инфекционного процесса остаются увеличенными от нескольких дней до 2 месяцев, то есть регрессия лимфатического узла запаздывает по отношению к регрессии процесса в локальном очаге.

Таблица 2. Методы обследования больных с лимфаденопатией

Обязательные
• Общий анализ крови, общий анализ мочи • Исследования на ВИЧ, сифилис, гепатиты • Рентгенография или КТ грудной клетки • УЗИ органов брюшной полости
Факультативные
• Исследования на герпесвирусы: ЦМВ, ВЭБ, вирус простого герпеса типов 1, 2 и др. • Серологическая диагностика токсоплазмоза, фелиноза (болезни кошачьей царапины), бруцеллеза, риккетсиозов, лаймской болезни (боррелиоза) и других инфекционных заболеваний • Биохимический анализ крови (белки, ферменты, билирубин, холестерин, ревматоидные пробы) • Проба Манту, количественный ИФА на противотуберкулезные антитела • Специфическая диагностика системной красной волчанки и ревматоидного артрита • Биопсия лимфатического узла и/или экстранодального очага поражения с гистологическим, цитологическим, иммуногистохимическим и молекулярно-биологическим исследованиями • УЗИ лимфатических узлов с доплерографией • Направление на консультацию к специалисту

Лимфаденопатия может объясняться рецидивирующими инфекциями, особенно инфекциями полости рта и носоглотки. Распространенной является затяжная и остаточная лимфаденопатия после инфекции, вызванной вирусом Эпштейна—Барр.

Лимфаденопатия может быть связана с образом жизни больного, родом занятий, путешествием, профессией, географическими факторами, контактом с животными, применением лекарственных препаратов, особенно *антиконвульсантов (противосудорожных препаратов)*.

Основные эпидемиологические данные, способные подсказать направление диагностического поиска, перечислены в табл. 3 и 4. Целый ряд риккетсиозов сопровождается лимфаденопатией и передается с укусами клещей. Эти заболевания проявляются однотипной клиникой и носят эндемичный характер. Типичные районы высокой заболеваемости указаны в табл. 5.

2. Оценка значимости лимфаденопатии

Значимость лимфаденопатии определяется по ее давности и размерам лимфатических узлов, а также по наличию других симптомов. Констатировать незначимую лимфаденопатию можно только после полноценного обследования пациента.

3. Решение вопроса о проведении биопсии

Необходимость в биопсии может быть очевидна при первичном осмотре. В таких случаях ее следует назначать сразу. Если необходимость в

Таблица 3. Эпидемиологические данные и профессиональные факторы, важные для диагностики лимфаденопатий

Причина	Заболевание
Контакт с кошкой	Фелиноз, токсоплазмоз
Употребление мяса, подвергнутого недостаточной термической обработке	Токсоплазмоз, бруцеллез
Контакт с больным туберкулезом, перенесенный туберкулез	Туберкулез
Употребление молока, сыра	Бруцеллез
Гемотрансфузии, трансплантация в анамнезе, гемофилия	Цитомегаловирусная инфекция, ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты
Беспорядочные половые связи, гомосексуализм	ВИЧ-инфекция, сифилис, простой герпес, цитомегаловирусная инфекция, гепатит В
Наркомания	ВИЧ-инфекция, сепсис и эндокардит, гепатит В
Эпилепсия	ЛАП на фоне длительного приема фениитоина, карбамазепина
Профессиональные вредности	
Ювелирное дело	Саркоидоз
Мясомолочная промышленность, ветеринария	Бруцеллез, токсоплазмоз
Охота, лесное дело, выделка шкур, работа с грызунами	Туляремия
Рыбная ловля, работа на скотобойнях	Эризипеллоид
Садовое дело, торговля цветами	Споротрихоз
Укус клеща	Клещевые риккетсиозы, лаймская болезнь (боррелиоз), туляремия
Работа с минералами, почвой	Нокардиоз
Купание в водоемах тропических стран, бассейнах	Атипичные микобактериозы (гранулема купальщиков)

биопсии не очевидна, вопрос решается по совокупности признаков, иногда после динамического наблюдения. За исключением экстренных ситуаций, пациент до биопсии должен быть обследован в соответствии с приведенным списком, поскольку, во-первых, хирург должен знать о возможных вирусных инфекциях, во-вторых, диагноз может быть поставлен и без биопсии.

Необъяснимая лимфаденопатия является показанием к биопсии. При недифференцированном подходе частота выполнения ненужных биопсий может достигать 20%. Даже в опытных руках частота выполнения ненужных биопсий не может быть сведена к нулю в силу онкологической настороженности.

Таблица 4. Лекарственные препараты, применение которых может вызвать увеличение лимфоузлов (в контексте гиперчувствительности)

Препарат	Группа
Аллопуринол	Антиметаболит
Атенолол (Тенормин)	Антигипертензивные препараты
Каптоприл	
Гидралазин	
Карбамазепин (Тегретол)	Противосудорожные препараты
Фенитоин (Дилантин)	
Примидон	
Пенициллины	Антибактериальные препараты
Цефалоспорины	
Сульфаниламиды	
Пириметамин	Противомалярийные препараты
Хинин	
Сулиндак (Клинорил)	НПВС и противоревматические препараты
Препараты золота	

Таблица 5. Географическое распространение основных эндемичных инфекционных заболеваний, сопровождающихся лимфаденопатией

Клещевые риккетсиозы	
Марсельская лихорадка	Побережье Средиземного и Черного морей
Клещевой сыпной тиф Северной Азии	Новосибирская, Тюменская области, Красноярский край
Дальневосточный клещевой риккетсиоз	Хабаровский и Приморский края, Амурская область, Еврейская автономная область
Цуцугамуши	Юго-Восточная Азия, Приморский край
Везикулезный риккетсиоз	Молдова, Донецк
Другие инфекционные заболевания	
Лейшманиоз	Средняя и Юго-Западная Азия, Ближний Восток, Индия, Турция, Греция
Мелиоидоз	Вьетнам, Таиланд, Малайзия
Чума	Китай, Южная Америка, Индия, Конго, Малави, Алжир, Замбия
Туляремия	Средняя Азия, США, Дальний Восток, Китай

4. Динамическое наблюдение

Когда диагноз установить не удалось, целесообразно придерживаться динамического наблюдения (активное наблюдение не реже 1 раза в

3 месяца), обращая внимание на увеличение размеров лимфатических узлов, селезенки, активность ЛДГ, развернутый анализ периферической крови.

Алгоритм добиопсийной диагностики при генерализованной лимфаденопатии

Генерализованной лимфаденопатией называется увеличение лимфатических узлов в двух и более непересекающихся зонах.

Генерализованная лимфаденопатия у взрослых является предметом детального обследования. Воздержаться от развернутого обследования допустимо в случае явной инфекционной природы заболевания (ОРЗ, краснуха). В диагностике этого синдрома большое значение имеют другие клинические признаки и результаты обследования. Поиск диагноза на I этапе у больных с локальной и генерализованной ЛАП различен. II этап (обследование) и III этап (ревизия данных) одинаковы.

I этап. Первичный осмотр

Необходимо оценить клиническую картину, обращая внимание на признаки, указывающие на наиболее частые причины генерализованной лимфаденопатии.

1. Есть ли клиника острого инфекционного заболевания?

Прежде всего необходимо выявить моноклеозоподобный синдром.

2. Необходимо убедиться, что лимфаденопатия действительно является генерализованной, а не обусловлена несколькими заболеваниями.

Чаще всего этот вопрос возникает при одновременном увеличении шейных и паховых лимфатических узлов.

3. Оценка вероятности опухоли

При веских подозрениях на опухоль, например лимфому Беркитта, необходимо немедленно делать биопсию.

4. Другие важные клинические признаки

Необходимо оценить диагностическое значение синдромов и признаков поражения других органов (табл. 1).

Лимфаденопатия, которую не удалось расшифровать после выполнения исследований, перечисленных в табл. 2, называется *необъяснимой*. В редких случаях генерализованная ЛАП бывает конституциональной, обычно у худых людей. Генерализованная ЛАП может быть остаточной после перенесенных тяжелых инфекций, тяжелых травм, операций. Больные с генерализованной ЛАП подлежат регулярному наблюдению. Если лимфаденопатия персистирует в течение 3 месяцев, показана биопсия.

Лимфаденопатия остаточная, незначимая и конституциональная

Анализ больных с лимфаденопатиями позволил нам выделить и сформулировать различия между тремя вариантами затяжного увеличения лимфатических узлов.

Остаточную лимфаденопатию констатируют, если в анамнезе имеется четкий эпизод инфекции. Она может быть как локальной, так и генерализованной. Лимфаденопатия в таких случаях может быть обусловлена медленным угасанием напряженного иммунного ответа, продолжающимся иммунным ответом в силу того, что возбудитель персистирует, или склерозированием лимфатического узла.

Незначимая лимфаденопатия в отличие от остаточной констатируется только после обследования. Она связана с инфекцией, но документированный эпизод инфекции в анамнезе отсутствует. Особенно часто незначимая ЛАП встречается у детей и молодых людей. Наиболее характерным примером является увеличение подчелюстных и паховых лимфатических узлов. Увеличение лимфатических узлов в этой зоне связано с их близостью к входным воротам множества инфекций, большинство из которых протекают субклинически. Пациенты с незначимой ЛАП подлежат наблюдению.

Конституциональная лимфаденопатия встречается у детей. У взрослых это казуистическая редкость. Конституциональная ЛАП наблюдается преимущественно у худых и характеризуется значительной давностью лимфаденопатии («сколько помню, всегда были увеличены лимфатические узлы»).

Особенности диагностики и ведения больных с лимфаденопатиями

Консультация гематолога или направление в специализированное гематологическое учреждение пациентов с увеличенными лимфатическими узлами показаны в следующих случаях.

- Любая необъяснимая лимфаденопатия.
- Лимфаденопатия с наличием выраженных симптомов интоксикации.
- Лимфаденопатия с увеличением печени и селезенки.
- Лимфаденопатия с изменениями показателей периферической крови.
- Отсутствие эффекта от эмпирической антибактериальной терапии.
- Персистирование увеличенных лимфатических узлов после адекватного периода наблюдения.

Показания к биопсии

Основные показания к биопсии следующие:

- 1) высокая вероятность опухоли по клиническим данным;
- 2) необъяснимая ЛАП — после выполнения всех неинвазивных исследований диагноз не установлен;

3) диагноз установлен по результатам неинвазивных методов исследования, однако, несмотря на лечение, лимфаденопатия персистирует.

Нельзя назвать размеры, при которых лимфатический узел обязательно подложит биопсии. Тем не менее у взрослых размеры лимфатического узла более 3 см вне связи с инфекцией должны рассматриваться как потенциальное показание к биопсии.

Показания к повторной биопсии

В гематологической практике нередко встречаются случаи лимфом, когда для подтверждения диагноза приходится выполнять несколько биопсий, особенно у пациентов с реактивными лимфатическими узлами, прилежащими к опухоли, или реактивными изменениями, предшествующими выявлению лимфатических опухолей. Изредка это бывает связано с неверным выбором лимфатического узла. У большинства таких пациентов биопсии подвергается один из наиболее измененных лимфатических узлов, и, несмотря на значительное увеличение лимфатических узлов и длительный анамнез, по результатам первой биопсии диагноз установить не удается.

Показанием к повторной биопсии являются следующие гистологические изменения, выявленные в биопсированных лимфатических узлах, не пораженных опухолью: 1) синусный гистиоцитоз; 2) паракортикальная реакция с обилием плазматических клеток и макрофагов; 3) склеротические изменения /сосудистая реакция; 4) некроз лимфатического узла.

Выбор лимфатического узла для биопсии

Неверный выбор лимфатического узла ведет к диагностическим ошибкам. Целесообразно придерживаться следующих правил.

1. Для биопсии выбирают увеличенный, измененный и наиболее крупный лимфатический узел.
2. Физикальные характеристики лимфатического узла имеют большее значение, чем локализация. При наличии нескольких конкурирующих лимфатических узлов в разных зонах порядок выбора по информативности: надключичный → шейный → подмышечный → паховый.
3. Не следует биопсировать маленькие лимфатические узлы, прилежащие к конгломерату. В таких случаях предпочтительнее парциальная резекция опухоли.

Организация процесса биопсии

Перед выполнением биопсии необходимо сформулировать наиболее ожидаемые результаты, поскольку от этого зависит, куда направить материал. Идеальным способом сохранения ткани лимфатического узла для дальнейших исследований является глубокая заморозка. Во многих

случаях одного морфологического исследования недостаточно. Кроме него биопсийный материал может быть исследован на разнообразные инфекционные агенты микробиологическими методами (посевы на среды, культура ткани и пр.) и ПЦР, а при подозрении на опухоль могут быть использованы цитогенетические и молекулярно-биологические методы выявления специфических цитогенетических нарушений и клональных перестроек генов антигенных рецепторов.

Пункция лимфатического узла

В онкогематологической практике пункция может использоваться исключительно как ориентировочный метод диагностики. Постановка диагноза лимфопролиферативного заболевания по пункции лимфатического узла принципиально невозможна. Если вопрос касается первичной диагностики, следует выполнять биопсию. Наряду с гистологическим нужно обязательно проводить цитологическое исследование отпечатка биоптата.

Показания к пункции лимфатического узла:

- 1) солитарный увеличенный лимфатический узел при отсутствии косвенных данных за лимфопролиферативный процесс (для исключения метастатического поражения лимфатического узла);
- 2) жидкостной характер образования по ультразвуковым данным;
- 3) получение материала для дополнительных исследований (например, молекулярных), когда биопсия уже выполнена.

Значение дополнительных исследований

Ультразвуковое исследование лимфатических узлов помогает:

- отличить лимфатический узел от других образований;
- точно определить размеры лимфатических узлов, их количество и локализацию;
- определить структуру лимфатического узла.
- Дополнительное цветовое доплеровское картирование показывает варианты кровотока, то есть васкуляризацию лимфатического узла, и позволяет отличить свежий процесс в лимфатическом узле от перенесенного в прошлом и оставившего только склеротические изменения, а иногда — с высокой вероятностью подозревать опухолевый процесс и оценить активность остаточного опухолевого образования.

Компьютерная томография имеет преимущество перед УЗИ в тех случаях, когда необходимо оценить состояние лимфатических узлов в недоступной для ультразвука области (например, ретроперитонеальных и средостенных лимфатических узлов).

Вопрос назначения антибиотиков

Чрезвычайно распространена практика назначения больным с необъяснимой лимфаденопатией эмпирической антибактериальной тера-

пии. Антибиотики должны назначаться только при наличии четких данных о бактериальной природе заболевания и, по возможности, с учетом чувствительности возбудителя.

Вопрос о назначении эмпирической антибактериальной терапии при необъяснимой ЛАП не решен до сих пор, однако широкое распространение антибиотикоустойчивых форм микроорганизмов говорит о необходимости воздерживаться от назначения антибиотиков без прямых показаний. Поскольку лимфаденопатия является не самостоятельным заболеванием, а синдромом, назначение антибактериального лечения зависит от установленного диагноза. Тем не менее практика назначения антибиотиков чрезвычайно распространена, и этот вопрос обсуждается в литературе [10]. Большинство авторов отмечают, что антибиотики могут быть назначены при наличии явного инфекционного очага в регионарной зоне.

Если очага нет, показанием к эмпирической терапии антибиотиком широкого спектра является комбинация следующих признаков [13, 14]:

- увеличение боковых шейных лимфатических узлов воспалительного характера;
- возраст моложе 30 лет;
- недавно перенесенная инфекция верхних дыхательных путей;
- негативные результаты серологических исследований на самых частых вероятных возбудителей;
- отсутствие признаков острофазной реакции (повышение СОЭ, С-реактивного белка, активности ЛДГ, β_2 -микроглобулина).

Физиотерапия

Физиотерапия включена в стандарты оказания медицинской помощи при абсцедирующих лимфаденитах и аденофлегмонах в центрах амбулаторной хирургии с однодневным стационаром (см. приказ Комитета здравоохранения Правительства Москвы от 27 мая 2002 г. № 270). Физиотерапия может применяться в стадии реконвалесценции после гнойных лимфаденитов. Применение физиотерапии при лимфаденопатии неясного генеза опасно и недопустимо.

Послебиопсийная диагностика неопухолевых лимфаденопатий

Если в результате проведенной биопсии диагноз остается неясен (прежде всего это актуально для случаев, когда морфологическое исследование не выявило наличие опухоли), необходимо продолжать диагностический поиск. Алгоритм послебиопсийной диагностики представлен на рис. 2. Послебиопсийная диагностика неопухолевых ЛАП основана на выделении гистологических групп изменений в тканях лимфатического узла, которые должны направлять клинициста в определенное русло диагностического поиска. В большинстве случаев гистологическая диагностика при неопухолевых лимфаденопатиях не позволяет конста-

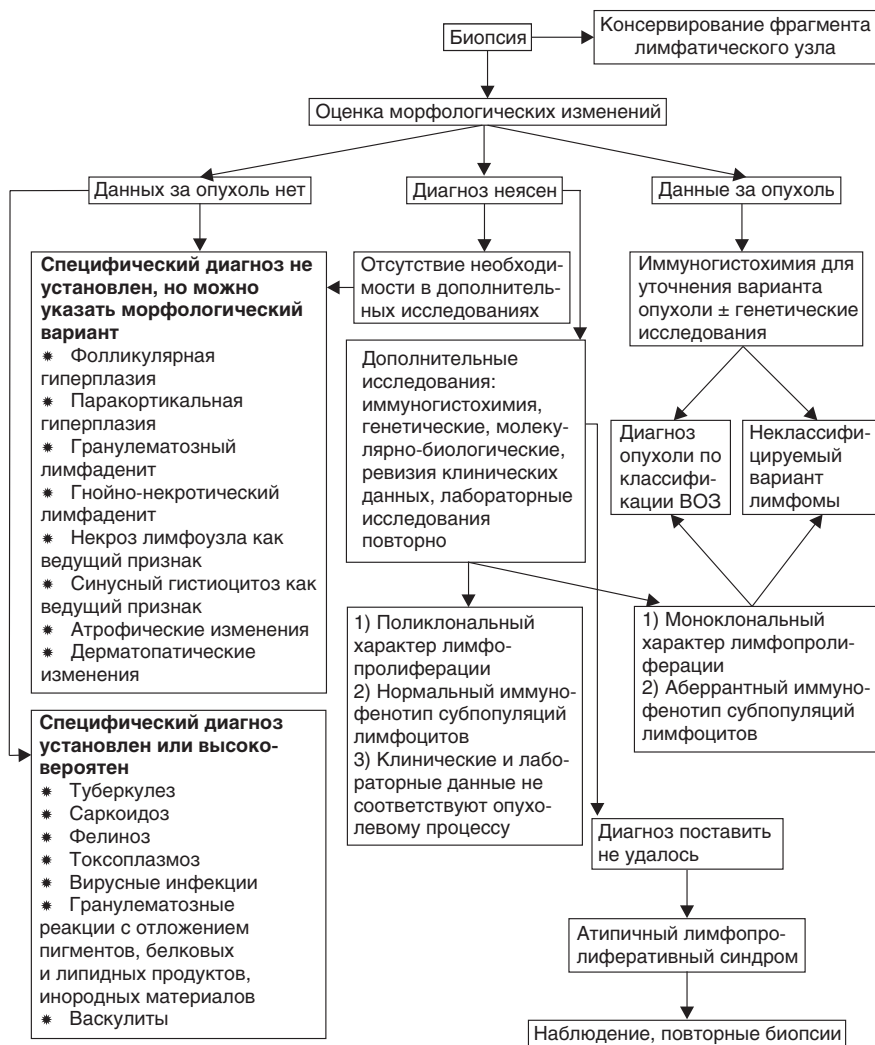


Рисунок 2. Алгоритм послебиопсийной диагностики лимфаденопатий

тировать нозологический диагноз, и эта трудность является объективной. Мы полагаем, что один из способов улучшения качества диагностики состоит в тесной кооперации гистологов и клиницистов. Эта кооперация может осуществляться при наличии стандартизированных заключений. Если гистологические данные не позволяют установить диагноз, в заключении может быть указан доминирующий признак или дано подробное описание морфологии.

Нам показалось важным выделить из многообразных изменений лимфоузлов нескольких простых групп, которые в сложных случаях могут

служить отправной точкой для диагностики. Указание гистологом этих вариантов ориентирует клинициста на определенные диагностические исследования. Краткое заключение о том, что в лимфатическом узле выявлена картина вторичных (неспецифических, реактивных) изменений, полностью лишает клинициста важного диагностического оружия.

На основании ведущего гистологического признака нами выделены восемь дифференциально-диагностических групп:

- 1) фолликулярная гиперплазия;
- 2) паракортикальная гиперплазия;
- 3) гранулематозный лимфаденит;
- 4) гнойно-некротический гранулематозный лимфаденит и гнойный лимфаденит;
- 5) синусный гистиоцитоз как ведущий признак;
- 6) некроз лимфатического узла как ведущий признак;
- 7) атрофические изменения;
- 8) дерматопатический лимфаденит.

Выделенные группы не оригинальны и частично соответствуют подразделению, которого придерживаются гистологи. Как показывают наши данные, установить этиологический диагноз в результате гистологического исследования удается нечасто, поскольку морфологические проявления многих процессов сходны. Так, имея сходную картину, гранулематозное воспаление вызывается множеством причин. Поэтому логично объединить в группы процессы, обладающие сходной морфологической картиной. Сформированные нами группы носят патогенетический характер, приближены к клинике, и каждая из них требует определенных дополнительных исследований. Таким образом сужается диагностический поиск.

1. Фолликулярная гиперплазия

Фолликулярная гиперплазия отражает преимущественно В-клеточный иммунный ответ. Она выявляется чаще всего, наименее специфична и обусловлена разными инфекциями и аутоиммунными болезнями. Наиболее частыми причинами фолликулярной гиперплазии являются токсоплазмоз, СПИД, сифилис, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, болезнь Кастлемана (ангиофолликулярная гиперплазия лимфоузла), другие бактериальные и вирусные инфекции, а также реакция лимфоузла на расположенный в зоне дренирования очаг инфекции — кожную рану, очаг воспаления во рту, кариес и т. д. Выраженную фолликулярную гиперплазию необходимо дифференцировать от фолликулярной лимфомы (необходимы иммуногистохимическое исследование, выявление транслокации t(14;18), доказательство клональности).

2. Паракортикальная гиперплазия

Паракортикальная гиперплазия возникает в результате пролиферации Т-клеток в паракортикальной зоне и часто вызывается вирусами (вирусом Эпштейна—Барр, цитомегаловирусом и др.), запускающими пре-

имущественно Т-клеточный иммунный ответ. Паракортикальная гиперплазия также характерна для поствакцинальных, дерматопатических лимфаденитов и лимфаденоитов, обусловленных гиперчувствительностью и реакцией на лекарственные препараты. Основная сложность в трактовке паракортикальной гиперплазии связана с трудностью ее дифференциации от Т-клеточных лимфом. Это особенно касается случаев затяжной лимфаденопатии у лиц с ослабленной иммунной системой. Картина инфекционного мононуклеоза и других вирусных инфекций может быть неотличима от опухоли. Определение Т-клеточной клональности не всегда помогает в дифференциальном диагнозе, поскольку у многих больных с вирусными инфекциями, особенно в острой фазе, наблюдается экспансия Т-клеточных клонов. Поэтому целесообразно определение Т-клеточной клональности в динамике. Во всех случаях, где речь идет о вирусной инфекции, наблюдается исчезновение доминирующего «клона» Т-лимфоцитов.

То же самое касается иммунофенотипирования. Факт преобладания одной популяции клеток, например $CD8^+$, не говорит об опухоли, поскольку в острой фазе инфекционного мононуклеоза может наблюдаться значительное увеличение числа $CD8^+$ клеток. Данные об aberrантном иммунофенотипе также должны интерпретироваться с осторожностью. Активация Т-лимфоцитов может приводить к временной экспрессии антигенов, которые в обычных условиях не экспрессируются или слабо экспрессируются Т-лимфоцитами.

3. Гранулематозный лимфаденит

Гранулематозный лимфаденит является следствием продуктивного воспаления, которое вызывается микобактериальными и, по литературным данным, грибковыми инфекциями, а также неинфекционными причинами. Диагностическое значение имеет только гранулематозный лимфаденит как доминирующий признак. Мелкие эпителиоидно-клеточные гранулемы и единичные скопления эпителиоидных гистиоцитов не имеют дифференциально-диагностического значения. Гранулематозный лимфаденит обусловлен туберкулезом, саркоидозом, токсоплазмозом, лимфаденитами, вызванными атипичными микобактериями (*Mycobacterium scrofulaceum* и *Mycobacterium kansasii*), и грибковыми инфекциями.

Частота установления нозологического диагноза в категории гранулематозный лимфаденит относительно высока, поскольку гранулематозное воспаление часто носит специфический характер. Причинами неудовлетворительной диагностики могут быть редкие и трудно идентифицируемые возбудители, такие как *Mycobacterium scrofulaceum* и *Mycobacterium kansasii*, часто вызывающие шейные лимфадениты, особенно у детей и лиц молодого возраста. По-видимому, эти инфекции наблюдаются довольно часто и остаются недиагностированными. В связи с ростом числа больных с нарушенным иммунитетом можно предполагать недиагностированные грибковые инфекции.

4. Гнойно-некротический гранулематозный лимфаденит и гнойный лимфаденит

Гнойно-некротический гранулематозный лимфаденит и гнойный лимфаденит отражают гнойное воспаление и вызываются преимущественно бактериальными агентами, хотя встречаются и при грибковых инфекциях. Наиболее частыми причинами гранулематозного гнойно-некротического лимфаденита являются фелиноз (болезнь кошачьей царапины), венерическая лимфогранулема, а также другие инфекционные болезни, характеризующиеся первичным аффектом в области входных ворот и регионарным лимфаденитом. К ним относятся клещевые пятнистые лихорадки (марсельская лихорадка, клещевой сыпной тиф Северной Азии и др.), цуцугамуши, везикулярный риккетсиоз, содоку (болезнь крысиного укуса). Гнойные лимфадениты имеют характерную клиническую картину и обычно выявляются в регионарных лимфоузлах, дренирующих гнойные очаги, такие как фурункул, панариций, флегмона, мастит, абсцесс. В связи с распространенностью особую группу составляют одонтогенные лимфадениты, сопутствующие заболеваниям зубов, рта и носоглотки. В гематологической практике таких больных почти нет, поскольку клиническая картина типична и биопсия лимфоузла выполняется редко.

5. Синусный гистиоцитоз

Синусный гистиоцитоз — один из самых частых признаков в лимфоузлах, удаленных по поводу разных причин. Как ведущий признак он наблюдается при синусном гистиоцитозе с массивной лимфаденопатией (болезнь Розаи—Дорфмана). Кроме того, синусный гистиоцитоз может быть проявлением неспецифической реакции лимфатических узлов на инфекцию или опухоль, реакцией на лимфангиографию. Выявление выраженного синусного гистиоцитоза должно быть показанием к повторной биопсии или к проведению поиска онкогематологического заболевания в связи с его частой ассоциацией с опухолями, особенно у больных, имеющих генерализованную лимфаденопатию или конгломераты лимфоузлов. Таким образом, синусный гистиоцитоз — это гистологическая находка, на основании которой необходимо заподозрить опухоль и рассмотреть вопрос о повторной биопсии и поиске онкогематологического заболевания.

6. Некроз лимфатического узла

Некроз лимфатического узла как ведущий признак выделен в отдельную группу тоже в связи с тем, что он часто предшествует развитию опухоли. При гранулематозных и гнойно-некротических лимфаденитах некроз носит соответственно казеозный или гнойный характер и окружен гранулемами или грануляционной тканью. Здесь же речь о коагуляционном (сухом) некрозе лимфоузла. При выявлении некроза лимфоузла показано повторное проведение биопсии имеющихся или появляющихся в динамике увеличенных лимфоузлов. В редких случаях некроз может сопут-

ствовать тяжелым инфекциям или выявляется на фоне обычных инфекций у больных с иммунодефицитом.

7. Атрофические изменения

Атрофические изменения обнаруживаются в мелких лимфоузлах, удаленных в связи с подозрением на опухолевый процесс, преимущественно у пожилых людей, а также лиц, перенесших химиотерапию, лучевую терапию, получавших преднизолон. Выявление атрофических изменений не предполагает дополнительных диагностических исследований. Их следует трактовать как финальный диагноз, если нет других оснований, требующих продолжения дифференциально-диагностического поиска. В связи с этим атрофия лимфоузла как ведущий признак должна выноситься в гистологическое заключение.

8. Дерматопатический лимфаденит

Дерматопатический лимфаденит имеет характерную морфологическую картину и выявляется в лимфатических узлах, прилегающих к пораженным областям кожи, при различных кожных процессах.

Частота выявления гистологических вариантов

Частота выявления гистологических вариантов при неопухолевых лимфаденопатиях представлена в табл. 6.

Таблица 6. Частота выявления гистологических вариантов при неопухолевых лимфаденопатиях

Доминирующий гистологический вариант	Частота выявления, %	Наиболее частые причины
Фолликулярная гиперплазия	41	Бактериальные и вирусные инфекции, аутоиммунные болезни, СПИД, токсоплазмоз, сифилис, болезнь Кастлемана
Паракортикальная гиперплазия	8	Вирусные инфекции, ВЭБ, ЦМВ
Гранулематозный лимфаденит	21	Туберкулез, саркоидоз, токсоплазмоз, специфические гранулемы
Гнойно-некротический гранулематозный лимфаденит и гнойный лимфаденит	8	Фелиноз, бактериальные и грибковые инфекции
Синусный гистиоцитоз как ведущий признак	9	Опухоль (50% случаев), болезнь Розаи—Дорфмана
Некроз лимфоузла как ведущий признак	5	Опухоль (50% случаев)
Атрофические изменения	6	Диагностический поиск не требуется
Дерматопатический лимфаденит	3	Сопутствует кожным болезням

Анализ этиологической структуры неопухолевых лимфаденопатий у больных, подвергшихся диагностической биопсии, показал, что биопсия имеет решающее значение в постановке нозологического диагноза в 40% случаев. Это пациенты с туберкулезным лимфаденитом, саркоидозом, с отложениями инородных материалов в лимфоузлах (силикон, липиды, меланин), с системной красной волчанкой и ревматоидным артритом, а также с разными кожными заболеваниями, обследуемые с целью исключения опухоли. В остальных 60% случаев диагноз был установлен по комплексу клинико-лабораторных данных.

Синдромы, важные для дифференциальной диагностики лимфаденопатий

Характерные клинические синдромы могут помочь клиницисту установить причину лимфаденопатии.

Мононуклеозоподобный синдром

Мононуклеозоподобный синдром характеризуется лимфаденопатией, фарингитом, утомляемостью, слабостью, лихорадкой и появлением атипичных мононуклеаров в периферической крови. Классическим возбудителем инфекционного мононуклеоза является вирус Эпштейна—Барр. Однако этот синдром может вызываться цитомегаловирусом, ВИЧ, токсоплазмой, а также вирусами гепатитов В и С.

Существует категория пациентов с затяжной и рецидивирующей лимфаденопатией, у которых диагноз установить не удастся. Многие из них страдают лихорадкой и жалуются на выраженную утомляемость вплоть до нетрудоспособности. Обследование на многочисленные инфекции не дает результата. Вместе с тем у многих из этих пациентов по серологическим данным выявляется картина реактивации или перенесенной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна—Барр (ВЭБ), с необычно высоким титром антител к ядерному антигену вируса (EBNA — Epstein—Barr virus Nuclear Antigen). Интерпретация результатов серологических тестов у этих больных имеет большое значение для определения клинических вариантов данной инфекции (табл. 7).

Серологическая диагностика цитомегаловирусной инфекции основана на выявлении нарастающего титра антител класса IgM в парных сыворотках в динамике.

Первичный очаг и регионарный лимфаденит

Синдром характеризуется наличием кожного очага и регионарным увеличением лимфатических узлов. В этот синдром попадает большинство случаев локальных лимфаденопатий, поскольку первичным очагом может быть любая локальная инфекция. Особую группу составляют рик-

Таблица 7. Клинические варианты инфекции, вызванной ВЭБ, на основании серологических данных

Клинические варианты	IgM-антитела к капсидному антигену	IgG-антитела к ранним антигенам	IgG-антитела к ядерному антигену
Отсутствие инфекции	—	—	—
Ранняя фаза острой инфекции	+	+	—
Поздняя фаза острой инфекции	—	+	+
Латентная инфекция	—	—	+
Реактивация / атипичная реактивация	+	±	+
Хроническая персистирующая инфекция	—	±	+, высокий титр

кетсиозы, передаваемые при укусах клещей семейства иксодовых. Все риккетсиозы имеют сходную клинику. Инкубационный период составляет чаще всего от 2 до 7 дней, клиническая картина характеризуется лихорадкой и розеолезно-папулезной сыпью, продолжительность заболевания — не более 2 недель. Во многих случаях наблюдается регионарный лимфаденит. В диагностике этих заболеваний имеет значение географический регион. При риккетсиозах комплекс первичного очага (первичный аффект), регионарного лимфаденита и, иногда, лимфангита носит название первичного комплекса. Под первичным аффектом понимается локальный специфический дерматит в месте присасывания клеща — участок инфильтрации с гиперемией диаметром 5—30 мм, часто эволюционирующий в язву.

Фелиноз не является редким заболеванием, однако на практике этот диагноз устанавливается редко. Его следует предполагать в случаях, когда у пациента имеются лимфаденопатия и соответствующий эпидемиологический анамнез (контакт с кошкой). Диагностическое значение имеет выявление антител к возбудителю заболевания (*Bartonella henselae*) серологическими методами либо его самого в биоптате лимфоузла или образования, развившегося в месте проникновения в организм (первичного аффекта), с помощью ПЦР.

Бубоны

Под бубонами понимают значительное увеличение лимфатических узлов, которое сопровождается их нагноением и распадом. Классическая причина — чума. Бубонами могут сопровождаться туляремия, содоку (болезнь крысиного укуса), фелиноз. В зарубежной литературе для обозначения бубонных поражений используется термин «ульцерогландулярный синдром».

Окулогландулярный синдром (офтальмогландулярный синдром)

Синдром складывается из конъюнктивита и увеличения переднеушных лимфоузлов. Чаще всего он обусловлен вирусным кератоконъюнктивитом, но может быть проявлением фелиноза, когда внедрение возбудителя происходит через конъюнктиву, и туляремии. В литературе окулогландулярный синдром нередко называют синдромом Парино. Синдром Парино относится ко всем случаям конъюнктивита и увеличения переднеушных лимфоузлов, включая грибковые заболевания, в частности паракокцидиоидоз. Отметим, что существует и второй синдром Парино, представляющий собой парез зрения вверх, который возникает при гидроцефалии, опухолях шишковидного тела, инсультах.

Язва половых органов с паховым лимфаденитом

Этот синдром может быть обусловлен следующими заболеваниями: герпетическая инфекция половых органов, сифилис, мягкий шанкр, венерическая лимфогранулема, травмированные остроконечные кондиломы.

Персистирующая генерализованная лимфаденопатия

Увеличение лимфоузлов как минимум в двух областях, кроме паховой, сохраняющееся в течение 3 месяцев, определяется как персистирующая генерализованная лимфаденопатия. Это одно из частых проявлений ВИЧ-инфекции, которое служит признаком ее прогрессирования. Генерализованная лимфаденопатия у больных СПИДом может быть вызвана не только ВИЧ, но и герпесвирусом человека типа 8, цитомегаловирусом, токсоплазмой, микобактериями, криптококками, трепонемами и, наконец, лимфомой.

Синдром затяжной, персистирующей лимфаденопатии характерен для туберкулеза, саркоидоза, хронического токсоплазмоза и бруцеллеза.

Инфекции группы TORCH

К этим инфекциям относятся токсоплазмоз (То — toxoplasmosis), краснуха (R — rubella), цитомегаловирусная инфекция (С — cytomegalovirus) и герпетическая инфекция (Н — herpes simplex virus). Все они могут проявляться лимфаденопатией и в период беременности вызывать тяжелые пороки развития у плода. Поэтому обследование беременных должно обязательно включать скрининговые исследования на эти инфекции.

Наиболее частые причины неопухолевой лимфаденопатии, встречающиеся в практике гематолога, и методы их диагностики представлены в табл. 8.

Таблица 8. Наиболее частые причины неопухоловой лимфаденопатии, встречающиеся в практике гематолога, и методы их диагностики

Болезнь	Подтверждающий метод диагностики
Инфекционный мононуклеоз	Антитела класса IgM к VCA вируса Эпштейна—Барр, ПЦР
Цитомегаловирусная инфекция	Антитела класса IgM к ЦМВ (нарастающий титр), ПЦР
Токсоплазмоз	Антитела класса IgM к <i>Toxoplasma gondii</i> , ПЦР
СПИД	Серологическое исследование
Фелиноз	Антитела к <i>Bartonella henselae</i> , ПЦР
Сифилис	Серологическое исследование
Саркоидоз	Биопсия
Туберкулез	Проба Манту, биопсия, ПЦР
Венерическая лимфогранулема	Специфические антитела, ПЦР
Аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, болезнь Шегрена, дерматомиозит)	Биопсия с целью исключения опухоли

Краткая характеристика редко встречающихся в гематологической практике инфекционных заболеваний, передающихся преимущественно через кожу

Нокардиоз

Речь идет о кожно-лимфатической форме нокардиоза, вызываемого *Nocardia brasiliensis*. Заражение происходит при повреждении кожи колючками, камнями, занозами (нокардии обитают в почве). Болезнь начинается с появления пустулы в месте внедрения возбудителя, которая в дальнейшем превращается в язву. Лимфатический сосуд, дренирующий очаг инфекции, утолщается, по его ходу прощупываются лимфатические узлы.

Споротрихоз

Инфекцию вызывает *Sporothrix schenckii*, обитающий на растениях. Заболевание возникает при попадании возбудителя в кожу при мелких травмах и встречается у лесников, садовников, продавцов цветов. На месте внедрения возбудителя образуется лиловая папула или узел. В течение нескольких недель подобные папулы появляются по ходу дренирующего лимфатического сосуда, а сам сосуд превращается в плотный узловатый тяж. Развернутая картина представляет собой язву с лимфангиитом и увеличением регионарных лимфатических узлов.

Кожный лейшманиоз

Инфекция вызывается многими разновидностями лейшманий и передается при укусах москитов. Наличие повреждений кожи в месте укуса мо-

жет ускорить ее развитие. Инкубационный период длится от нескольких недель до нескольких месяцев. В месте укуса москита возникает папула, эволюционирующая в узел и язву размерами до нескольких сантиметров. Если возбудитель — *Leishmania brasiliensis*, первым проявлением болезни может быть лимфаденит, иногда с образованием бубонов. Для инфекции, вызванной этим видом лейшманий, лимфаденит очень характерен.

Гранулема купальщиков

Возбудителем служит *Mycobacterium marinum*, который обитает в морской воде и проникает в организм через поврежденную кожу. Инкубационный период — от 1 недели до 2 месяцев (в среднем 2—3 недели). В месте внедрения возбудителя появляется небольшой лиловый узел с бородавчатой поверхностью. В дальнейшем образуется язва или небольшой абсцесс. Этому сопутствует регионарный лимфаденит. Диагноз ставят на основании анамнеза и выделения *Mycobacterium marinum* из биоптата кожи.

Мелиоидоз

Возбудителем служит *Burkholderia pseudomallei*. При попадании в кожу через мелкие травмы он вызывает местную острую гнойную инфекцию и регионарный лимфаденит. Заболевание встречается во Вьетнаме, Таиланде, Малайзии.

Содоку (болезнь крысиного укуса)

Инфекция вызывается *Spirillum minus*. Инкубационный период — 1—4 недели. Появляются лихорадка, озноб. В месте укуса возникает воспалительный инфильтрат; кожа уплотняется и становится багровой, появляются боль и отек. Затем присоединяются лимфангит и лимфаденит. В месте укуса образуется язва, которая чаще всего находится на пальцах кисти. Возможны повторные приступы лихорадки с пятнистой или уртикарной сыпью. Диагноз подтверждается выявлением возбудителя в тканях или заражением лабораторных животных.

Эризипеллоид

Инфекция развивается при внедрении в кожу *Erysipelothrix rhusiopathiae*. Бактерия обитает на трупах рыб и свиней, поэтому эризипеллоид — профессиональная болезнь рыбаков и рабочих скотобоен. Инкубационный период составляет 2—7 суток. На коже появляется четко очерченная красно-фиолетовая бляшка, отечная и резко болезненная. Заболевание сопровождается регионарным лимфаденитом.

Группы периферических лимфатических узлов, зоны дренирования и дифференциальный диагноз по локализации

Увеличение лимфатических узлов в некоторых областях чаще связано с определенными болезнями [8]. Увеличение затылочных лимфатиче-

ских узлов обычно вызвано инфекцией кожи головы или краснухой. Одностороннее увеличение передних околоушных лимфатических узлов связано с патологией конъюнктивы век, фелинозом, эпидемическим кератоконъюнктивитом или аденовирусной инфекцией. Увеличение подчелюстных и шейных лимфатических узлов вызвано инфекцией зубов, десен, щек, гортани и глотки, но может быть проявлением метастаза рака и лимфомы. Увеличение надключичных лимфатических узлов — очень серьезный симптом, практически всегда свидетельствующий об опухоли: метастазе рака или лимфомы, располагающихся в грудной клетке или животе (90% у лиц старше 40 лет и 25% у лиц моложе 40 лет). Увеличение надключичного лимфатического узла справа обычно вызвано опухолью средостения, легкого, пищевода. К левому надключичному лимфатическому узлу лимфа приходит от органов грудной клетки и брюшной полости (Вирховская железа). Его увеличение может быть симптомом опухоли яичников, яичек, предстательной железы, мочевого пузыря, почек, поджелудочной железы, желудка. Иногда увеличение надключичных лимфатических узлов обусловлено воспалительным процессом в грудной клетке и брюшной полости. Увеличение подмышечных и локтевых лимфатических узлов может быть вызвано травмой кистей и рук. Увеличение подмышечных и паховых лимфатических узлов обычно обусловлено грибковой инфекцией или травмами ног и стоп либо урогенитальной инфекцией. Очень редко обнаруживаемый параумбиликальный лимфатический узел (узел сестры Джозеф) может быть признаком опухоли органов живота или таза. Обобщенные данные по локализации лимфоузлов, зонам дренирования и наиболее частым причинам увеличения лимфоузлов представлены в табл. 9. На практике локализация увеличенного лимфатического узла не всегда соответствует зоне дренирования, поэтому таблица носит условный, ориентировочный характер.

Таблица 9. Локализация лимфоузлов, зоны дренирования и наиболее частые причины увеличения лимфоузлов

Локализация	Зона дренирования	Наиболее распространенные заболевания
Затылочные (на буграх затылочной кости)	Кожа волосистой части головы и задней части шеи	Трихофития и микроспория, педикулез, себорейный дерматит, краснуха, ВИЧ-инфекция, другие локальные инфекции и опухоли
Сосцевидные (в области сосцевидного отростка)	Ушная раковина, среднее ухо	Локальные инфекции, отит, заболевания волосистой части головы, краснуха
Предушные (лимфоузлы располагаются как над околоушной слюнной железой, так и непосредственно в ее ткани; в ткани других слюнных желез лимфоузлов нет)	Латеральная часть глаза и век, конъюнктивы, кожа височной области. Наружное ухо	Конъюнктивиты, локальные инфекции. Окулогландулярный синдром — осложнение фелиноза и туляремии

Таблица 9 (окончание). Локализация лимфоузлов, зоны дренирования и наиболее частые причины увеличения лимфоузлов

Локализация	Зона дренирования	Наиболее распространенные заболевания
Подчелюстные	Кожа лица и медиальной части конъюнктивы. Слизистая губ и рта, язык, слюнные железы	Инфекции полости рта, уха, придаточных пазух носа, носоглотки, головы и шеи
Подбородочные	Нижняя губа, дно рта, слизистая десен в области нижних резцов. Кончик языка, кожа щек	Локальные инфекции. Инфекции, вызванные ВЭБ, ЦМВ, токсоплазмами
Переднешейные (югулярные, спереди от грудино-ключично-сосцевидной мышцы в верхнем шейном треугольнике)	Кожа лица, ухо, слюнные железы, слизистые носа, зева и рта, язык (кроме верхушки), миндалины	Локальные инфекции, фарингит, краснуха
Заднешейные (позади грудино-ключично-сосцевидной мышцы, в нижнем шейном треугольнике)	Кожа волосистой части головы, органы шеи, кожа рук и грудной клетки	Локальные инфекции, туберкулез, лимфомы, лимфогранулематоз, опухоли головы и шеи
Правые надключичные	Средостение. Легкие. Пищевод. Кожа верхней части грудной клетки	Опухоли легких, средостения, желудочно-кишечного тракта, ретроперитонеального пространства
Левые надключичные (Вирховская железа)	Грудная клетка, органы брюшной полости	Лимфомы, опухоли грудной клетки, ретроперитонеального пространства, бактериальные и грибковые инфекции
Подмышечные	Руки, стенка грудной клетки, молочная железа	Локальные инфекции, феллиноз, опухоли молочной железы, лимфомы, силиконовый имплантат, меланома
Локтевые	III, IV, V пальцы, кисть, ладонная поверхность предплечья	Локальные инфекции, лимфомы, саркоидоз, туляремия, вторичный сифилис
Паховые (по ходу паховой связки)	Половые органы, мошонка, промежность, кожа ног, нижней части живота, ягодиц	Инфекции ног и стоп, герпетические инфекции, гонорея, сифилис, мягкий шанкр, венерическая гранулема, лимфомы, опухоли таза и половых органов
Подколенные	Кожа ног и стоп	Локальные инфекции

Перечень заболеваний, протекающих с лимфаденопатией

Перечень болезней, приводящих к увеличению лимфатических узлов, можно упорядочить по-разному. Некоторые авторы предпочитают классифицировать причины лимфаденопатий по патогенетическому принципу [2, 15]. Другие работы носят более практический характер и ориентированы на дифференциальный диагноз [8, 9, 16—18]. Авторы по-разному группируют лимфаденопатии, в зависимости от того, какого подхода они придерживаются — этиологического или синдромального. Некоторые болезни с неизвестной этиологией и патогенезом включаются авторами в разные категории. Например, гранулематозные лимфадениты относятся к разным категориям. В табл. 10 представлен обобщенный перечень заболеваний, протекающих с лимфаденопатией, созданный на основании анализа литературных данных и собственного опыта [5]. В список включены те заболевания, при которых лимфаденопатия может быть предметом дифференциального диагноза.

Заключение

Увеличение лимфоузлов — симптом, вызывающий серьезные опасения и тревогу у большинства больных. Нам кажется уместным разъяснять пациентам возможные причины лимфаденопатии, ход диагностического поиска. Решение о временном отказе от биопсии обычно вызывает много вопросов. Необходимо объяснять пациентам, почему мы придерживаемся выжидательной тактики. Однако, воздерживаясь от биопсии, необходимо продолжать активное наблюдение, поскольку при многих вариантах лимфом лимфоузлы могут временно уменьшаться в размерах. Частота установления этиологического диагноза при неопухолевой лимфаденопатии не может быть равна 100%, поскольку это требует неоправданно обширных исследований при незначимой клинической ситуации. При проведении биопсии и учете характера изменений в лимфоузлах указание доминирующего гистологического признака может повысить диагностическую эффективность, поскольку биопсия не является конечным этапом диагностического поиска при неопухолевых лимфаденопатиях. Важный фактор, позволяющий повысить эффективность диагностики, — тщательность обследования больного перед биопсией; это приводит к уменьшению числа ненужных биопсий. С другой стороны, важнейшим аспектом диагностики лимфаденопатий является раннее выявление опухолей. Синдром увеличенных периферических лимфатических узлов представляет собой сложную клиническую и патоморфологическую проблему. Необходимы четкие знания многообразия причин увеличения лимфоузлов, диагностических алгоритмов и лабораторных возможностей дифференциальной диагностики этого синдрома. Современные диагностические возможности позволяют установить нозологический диагноз в большин-

Таблица 10. Основные заболевания, сопровождающиеся синдромом лимфаденопатии

Опухоли
- Опухоли кроветворной системы, чаще всего лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы и хронический лимфолейкоз. Увеличением лимфоузлов могут сопровождаться любые гемобластозы - Метастатические опухоли: чаще всего опухоли молочной железы, опухоли головы и шеи, опухоли легкого, опухоли ЖКТ, почек, предстательной железы, меланомы. Большинство опухолей может метастазировать в лимфоузлы
Иммунные реакции, реакции гиперчувствительности
- Сывороточная болезнь - Реакции на антиконвульсанты (фенитоин, карбамазепин), примидон, аллопуринол, индометацин, сульфаниламиды - Поствакцинальные лимфадениты
Бактериальные инфекции
<i>Передающиеся преимущественно через кожу и слизистые</i>
- Лимфадениты, вызванные пиогенными бактериями (ангина, рожа и т. д.) - Фелиноз - Бациллярный ангиоматоз - Содоку (болезнь крысиного укуса) - Риккетсиозы (укус клеща плюс лимфаденит) - Марсельская лихорадка (в России — побережье Черного моря) - Клещевой сыпной тиф Северной Азии (Новосибирская и Тюменская области, Красноярский край) - Дальневосточный клещевой риккетсиоз (Дальний Восток) - Цуцугамуши (Приморский край) - Везикулярный риккетсиоз (Молдова, Донецк) - Сифилис - Мягкий шанкр - Венерическая лимфогранулема - Микоплазменные инфекции - Донованоз (в развивающихся странах) - Кожный нокардиоз (повреждение кожи) - Мелиоидоз (повреждение кожи)
<i>Имеющие разные пути передачи</i>
- Туляремия - Бруцеллез - Чума - Лептоспироз - Листерия

Таблица 10 (продолжение). Основные заболевания, сопровождающиеся синдромом лимфаденопатии

<i>Передающиеся фекально-оральным путем</i>
• Псевдотуберкулез • Иерсиниоз • Брюшной тиф и паратифы А и В
Вирусные инфекции
• Инфекция, вызываемая вирусом Эпштейна—Барр • Цитомегаловирусная инфекция • Простой герпес • Ветряная оспа и опоясывающий лишай • ВИЧ-инфекция • Корь • Краснуха • Аденовирусная инфекция • Парагрипп • Острые респираторные инфекции • Гепатит С
Микобактериальные инфекции
• Туберкулез, реакция лимфоузла на БЦЖ • Инфекции, вызываемые атипичными микобактериями (<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>, <i>Mycobacterium scrofulacei</i>, <i>Mycobacterium kansasii</i> и др.) • Лепра • Гранулема купальщиков
Грибковые инфекции
• Криптококкоз • Гистоплазмоз • Кокцидиоз • Споротрихоз
Протозойные и паразитарные инфекции
• Токсоплазмоз • Пневмоцистная пневмония • Кожный лейшманиоз • Трипаносомоз • Филяриоз и др.
Аутоиммунные заболевания
• Ревматоидный артрит • Системная красная волчанка • Дерматомиозит • Болезнь Шегрена

Таблица 10 (окончание). Основные заболевания, сопровождающиеся синдромом лимфаденопатии

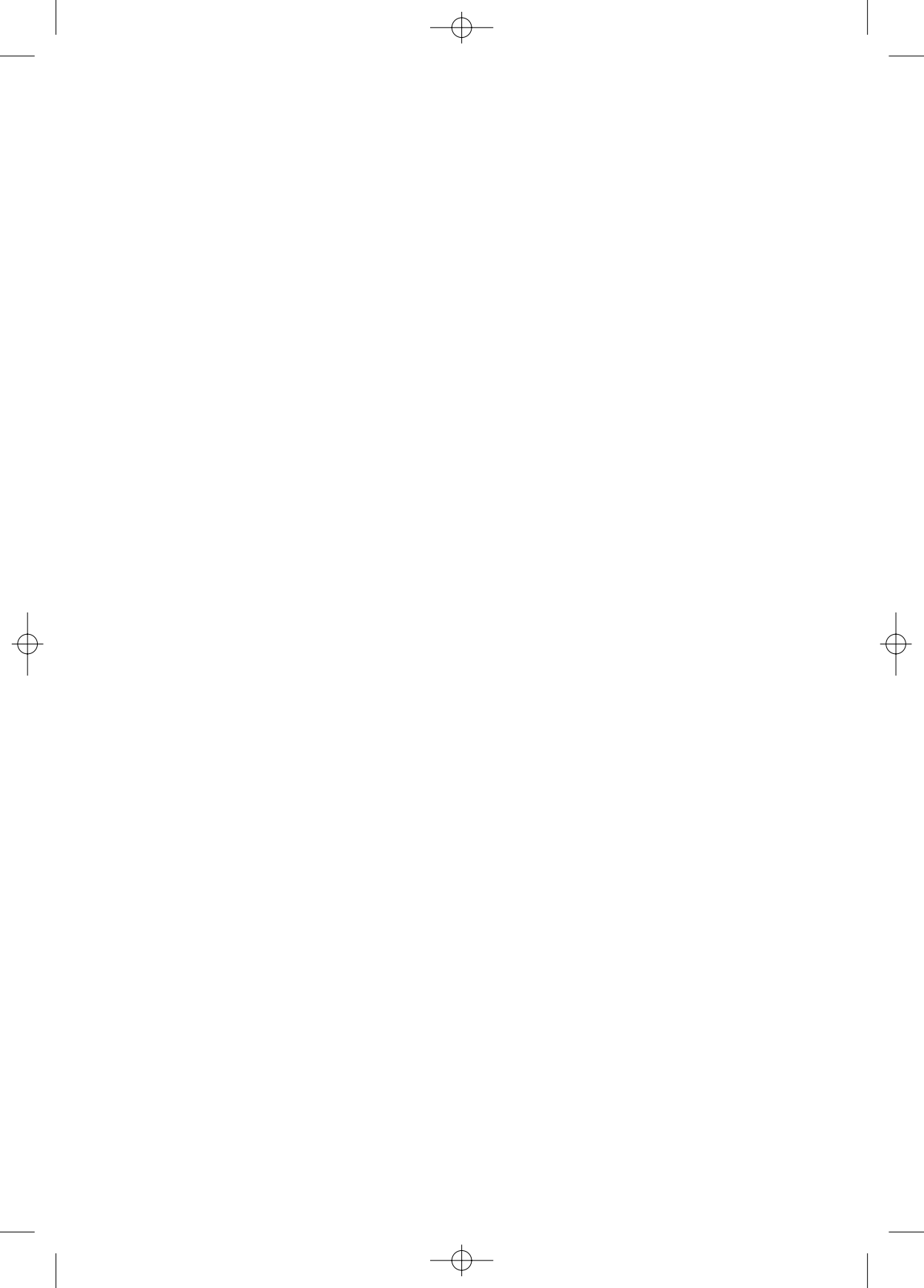
Аутоиммунные заболевания
• Смешанные заболевания соединительной ткани • Аутоиммунный гепатит • Аутоиммунный тиреоидит
Неопухоловые лимфаденопатии в контексте клинко-лабораторных синдромов
• Саркоидоз • Болезнь Кимура • Болезнь Кикучи • Болезнь Кавасаки • Болезнь Кастлемана (ангиофолликулярная лимфоидная гиперплазия) • Синусный гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией (болезнь Розаи—Дорфмана) • Прогрессивная трансформация герминальных центров
Атипичные лимфопролиферативные заболевания
• Неклассифицируемые лимфопролиферативные заболевания • Затяжная фолликулярная гиперплазия • Затяжная паракортикальная гиперплазия • ВЭБ-ассоциированные и другие лимфопролиферативные синдромы у лиц с иммунодефицитом ◦ На фоне врожденных иммунодефицитов ◦ На фоне иммуносупрессивной терапии (введение анти timoцитарного глобулина, длительный прием метотрексата, азатиоприна, глюкокортикоидов, циклоспорина, такролимуса) ◦ После трансплантации • Х-сцепленная лимфопролиферативная болезнь • Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром
Лимфаденопатии, обусловленные отложениями инородных материалов
• Дерматопатический лимфаденит (увеличение лимфоузлов, сопутствующее разнообразным кожным процессам) • Белковая лимфаденопатия (отложения амилоида в лимфоузлах) • Липидная лимфаденопатия • Силиконовая лимфаденопатия • Лимфаденопатия, вызванная отложениями металлов (после протезирования суставов, приема препаратов золота) • Лимфаденопатия после лимфангиографии
Болезни накопления (инфильтрация лимфоузлов макрофагами, нагруженными липидами)
• Болезнь Гоше • Болезнь Нимана—Пика
Прочие

стве случаев. **Основными условиями для установления верного диагноза является правильный алгоритм действий, а также тесная кооперация разных специалистов.**

Предложенные нами алгоритмы не являются специализированными (для каждой нозологии), но ориентированы на амбулаторный прием гематолога и онколога. Они также могут быть использованы терапевтами, семейными врачами, хирургами, особенно работающими в амбулаторно-поликлиническом звене.

Литература

1. Воробьев АИ. Руководство по гематологии. Том 2. — М.: Ньюдиамед, 2005.
2. Дворецкий ЛИ. Дифференциальный диагноз при лимфаденопатиях. Справочник поликлинического врача. Том 3. — М.: Медиа Медика, 2005.
3. Казанцев АП. Лимфаденопатии // Дифференциальная диагностика инфекционных болезней / Под ред. ТМ Зубик. — М.: Медицина, 1991; стр. 115–129.
4. Ковригина АМ. Морфологическая характеристика реактивных изменений лимфоузлов. Клиническая онкогематология 2009; № 4:297–306.
5. Меликян АЛ. Неопухолевые лимфаденопатии. Дис. ... докт. мед. наук. — М., 2008.
6. Румянцев АГ, Чернов ВМ, Делягин ВМ. Синдром увеличенных лимфоузлов как педиатрическая проблема. Лечащий врач 1998; № 3:18–23.
7. Савина ГА. Лимфаденопатии различной этиологии в клинике туберкулеза периферических лимфоузлов. Дис. ... докт. мед. наук. — М., 1997.
8. Bazemore A, Smucker D. Lymphadenopathy and malignancy. Am Fam Physician 2002; 66:2103–2110.
9. Ferrer R. Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation. Am Fam Physician 1998; 58:1313–1320.
10. Frizzera G, Seo IS. Histopatology of non-malignant lymphadenopathies / Benign and Malignant Lymphadenopathies. Eds. G Pangalis, A Polliack. — Chur: Harwood Academic Publishers, 1993; pp. 242–247.
11. Habermann TM, Steensma DP. Diagnostic considerations for lymphadenopathy. Mayo Clin Proc 2000; 75:723–732.
12. Pangalis G, Boussiotis V, Fessas P, Polliack A. Clinical approach to patient with lymphadenopathy / Benign and Malignant Lymphadenopathies. Eds. G Pangalis, A Polliack. — Chur: Harwood Academic Publishers, 1993; pp. 31–45.
13. Яковлев ВП, Яковлев СВ. Рациональная антимикробная терапия. — М.: Литтерра, 2003.
14. Ghirardelli M, Jemos V, Gobbi P. Diagnostic approach to lymph node enlargement. Haematologica 1999; 84:242–247.
15. Вылков ИН. Патология лимфатических узлов. — София: Медицина и Физкультура, 1980.
16. Богомолов БП. Инфекционные болезни. — М.: Ньюдиамед, 2007.
17. Joachim H, Ratech H. Joachim's lymph node pathology. 3rd ed. — Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
18. Strauchen JA. Diagnostic histopathology of the lymph node. — New York: Oxford University Press, 1998.



Т. Н. Моисеева, С. К. Кравченко

**Протокол диагностики
и лечения лимфомы
Ходжкина**

Руководитель протокола

С. К. Кравченко
тел. +7 (495) 613-2446
krav@blood.ru

Координатор

Т. Н. Моисеева
тел. +7 (495) 613-2645
taniamoiseeva@mail.ru

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ, лимфогранулематоз) — опухоль лимфатической системы, определяющим морфологическим субстратом которой являются гигантские многоядерные клетки Березовского—Штернберга и одноядерные клетки Ходжкина, обычно располагающиеся в своеобразном клеточном скоплении — «гранулема», образованной смесью опухолевых и неопухолевых реактивных клеток: лимфоцитов, нейтрофилов, плазмочитов, иногда окруженных волокнами коллагена. Клетки Березовского—Штернберга являются производными В-клеток зародышевых центров лимфатической ткани. Они составляют лишь около 1% от массы всей опухолевой ткани.

Заболеваемость ЛХ в странах Европейского Союза составляет около 2,2, а смертность — 0,7 на 100 000 населения в год. В США заболеваемость составляет 2,8, в России — 2,3 на 100 000 населения в год. В Европе и США на долю мужчин приходится 60—70% заболевших. Лимфогранулематоз встречается во всех возрастных группах, включая новорожденных, однако пики заболеваемости приходятся на возраст 16—30 лет и старше 50 лет.

Морфологический диагноз устанавливается на основании результатов гистологического исследования биоптата опухоли (лимфоузла) с иммуногистохимическим анализом. Иммуногистохимическое исследование выявляет опухолевые клетки, несущие CD15, CD30 и CD40, но не имеющие CD45 и маркеров Т-лимфоцитов. Маркеры В-лимфоцитов (например, CD19, CD20, CD22) экспрессируются примерно в 60% случаев классического лимфогранулематоза, но лишь отдельными опухолевыми клетками. Напротив, особенностью нодулярного варианта лимфоидного преобладания является утрата CD15 и CD30 и наличие В-клеточных маркеров на всех опухолевых клетках, окруженных Т-лимфоцитами CD3⁺ и CD57⁺.

Классическая форма составляет примерно 95% всех случаев ЛХ и включает в себя следующие гистологические варианты: нодулярный склероз I и II типа, смешанно-клеточный вариант, лимфоидное преобладание и лимфоидное истощение. Около 5% всех случаев ЛХ относятся к нодулярному варианту лимфоидного преобладания.

В зависимости от объема поражения выделяют следующие стадии лимфогранулематоза:

- **I стадия** — поражение одного лимфоузла или одной группы лимфоузлов;
- **II стадия** — поражение нескольких групп лимфоузлов по одну сторону диафрагмы;
- **III стадия** — поражение лимфоузлов по обе стороны диафрагмы или лимфоузлов выше диафрагмы и селезенки;
- **IV стадия** — вовлечение экстранодальных зон (за исключением роста опухоли «по протяжению»).

Отдельно выделяется наличие большой опухолевой массы (> 10 см) — «bulky disease». Симптомы интоксикации (потливость, лихорадка, поте-

ря более 10% веса) обозначаются символом «В», их отсутствие — символом «А».

Международные факторы прогноза и тактика лечения

В 2011 г. экспертами Европейского общества медицинских онкологов (ESMO) были приняты обновленные рекомендации по диагностике, лечению и последующему наблюдению пациентов с лимфомой Ходжкина [1]. Согласно им все пациенты делятся на три группы — с ограниченными, промежуточными и распространенными стадиями; также выделяются следующие факторы риска: большая медиастинальная масса, возраст старше 50 лет, повышенная СОЭ, поражение более 4 зон лимфоузлов, наличие экстранодального поражения.

Стандартом лечения локальных стадий ЛХ являются 2—3 курса полихимиотерапии по схеме ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) в комбинации с лучевой терапией в дозе 30 Гр на зоны исходного поражения.

На промежуточных этапах болезни обычно используется комбинированный подход: стандартом лечения считаются 4 курса ABVD в комбинации с лучевой терапией на зоны исходного поражения. В группе соматически сохранных пациентов моложе 60 лет данная терапия в настоящее время меняется на более интенсивный подход, включающий 2 курса BEACOPP escalated с последующими 2 курсами ABVD и облучением зон исходного поражения в дозе 30 Гр.

При продвинутых (распространенных) стадиях стандартом лечения является химиотерапия. Лучевая терапия применяется у пациентов с большими остаточными массами после химиотерапии:

- Пациентам в возрасте до 60 лет рекомендуется назначение 6 курсов (при полной ремиссии после 4 курсов) или 8 курсов (при частичной ремиссии после 4 курсов) ABVD либо 8 курсов BEACOPP escalated. Затем проводится локальная лучевая терапия в дозе 30 Гр на остаточные образования размером более 1,5 см.
- Для пациентов в возрасте старше 60 лет терапией выбора остается режим ABVD (6—8 курсов, в зависимости от достижения ремиссии после 4 курсов) с последующей лучевой терапией в дозе 30 Гр на остаточные образования размером более 1,5 см.

Программа BEACOPP escalated не рекомендуется к использованию у пожилых пациентов по причине высокой токсичности. Терапия соматически ослабленных пациентов обсуждается индивидуально.

Целью исследований, проводимых в настоящее время, является снижение токсичности лечения без потери эффективности. В большинстве протоколов изучается возможность использования данных промежуточных ПЭТ-исследований для стратификации пациентов на тех, кто может быть излечен укороченной программой, и тех, кто требует стандартного или более интенсивного лечебного подхода. По предварительным данным некоторых исследований, ПЭТ служит хорошим прогностическим

фактором в отношении неудачи лечения у пациентов с продвинутыми стадиями, леченных по схеме ABVD. Стратификация пациентов на основании данных ПЭТ, однако, пока еще не может быть отнесена к стандартным подходам, поскольку метод не опробован в рандомизированных клинических исследованиях.

Предложенные ГНЦ факторы неблагоприятного прогноза и тактика лечения

В гематологической клинике ФГБУ ГНЦ на основании анализа результатов лечения более 700 больных ЛХ были выделены следующие клинические и морфологические **факторы неблагоприятного прогноза**.

Клинические факторы:

- большая масса опухоли (размер при КТ > 10 см);
- стремительная манифестация, дебют с В-симптомов;
- рост опухоли на протяжении, боль и сдавление сосудисто-нервных пучков, лимфостаз;
- поражение лимфоузлов нетипичных локализаций (бедренные, подколенные, локтевые и т. д.).

Морфологические факторы:

- синцитиальный вариант нодулярного склероза;
- лимфоидное истощение.

В связи с неудовлетворительными результатами лечения продвинутых стадий ЛХ по программам ABVD, Stanford-5, BEACOPP базисный и на основании собственного 20-летнего опыта лечения ЛХ (в том числе 10-летнего опыта лечения более 400 больных с выделенными нами факторами неблагоприятного прогноза) мы считаем оптимальным на сегодняшний день следующий протокол лечения ЛХ.

Протокол терапии больных лимфомой Ходжкина

1. Отбор больных на лечение по протоколу

На лечение по протоколу принимаются пациенты в возрасте от 16 до 60 лет с впервые диагностированной лимфомой Ходжкина (все гистологические варианты).

2. Противопоказания к принятию больного на лечение по протоколу

- Хроническая сердечная недостаточность III—IV функциональных классов (NYHA), нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, тяжелые нарушения ритма и проводимости.
- Почечная недостаточность (уровень сывороточного креатинина более 0,25 ммоль/л, за исключением случаев, обусловленных специфическим поражением почечной паренхимы).

- Печеночная недостаточность (за исключением случаев, обусловленных специфическим поражением органа), острый гепатит (уровень сывороточного билирубина более 1,5 нормы, активность АЛТ и АСТ более 3 норм, протромбиновый индекс менее 70%).
- Тяжелая пневмония (дыхательная недостаточность — одышка более 30 дыхательных движений в минуту, артериальная гипоксемия — P_aO_2 менее 80 мм рт. ст.).
- Сепсис (септикопиемические очаги, нестабильность гемодинамики, неэффективность антибиотической терапии).
- Угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечный тракт, кровоизлияние в головной мозг, метроррагия).
- Тяжелые психические нарушения (бред, продуктивная симптоматика).
- Физическая несостоятельность, требующая постоянного ухода, выраженная кахексия (уровень общего белка ниже 35 г/л).
- Декомпенсированный сахарный диабет (глюкоза крови выше 15 ммоль/л).
- Другие сопутствующие онкологические заболевания (рак легких, молочной железы, желудка и т. д.).

В случае если на момент поступления у пациента было одно из вышеуказанных состояний, но в результате интенсивного симптоматического лечения его удалось купировать (сепсис, пневмония, кровотечение, сахарный диабет и т. д.), то больной может быть включен в исследование по протоколу.

3. Диагностика лимфомы Ходжкина

Диагноз ЛХ следует предположить у пациента с увеличением отдельных групп лимфоузлов, иногда с симптомами интоксикации.

Диагноз основывается на гистологической картине биоптата опухолевой ткани. Пункционная биопсия не является достоверной и не может быть основой для точной диагностики. Во всех случаях, кроме гистологического исследования, желательно исследование отпечатка биопсированной ткани (цитограмма).

Комплекс обязательных исследований для выявления распространенности (стадии) и степени активности ЛХ:

- 1) клинический анализ крови;
- 2) биохимический анализ крови (с ЛДГ);
- 3) коагулограмма;
- 4) КТ органов грудной и брюшной полости;
- 5) УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (в отсутствие КТ брюшной полости), малого таза (по показаниям), периферических лимфоузлов, средостения;
- 6) двусторонняя трепанобиопсия костного мозга;
- 7) ЭКГ (по показаниям — ЭхоКГ);
- 8) для женщин — осмотр гинеколога с целью назначения овариопротекции;
- 9) всем мужчинам до начала лечения предлагается провести криоконсервацию спермы в медицинских центрах по проведению ЭКО.

4. Протокол лечения лимфомы Ходжкина

При I и II стадиях ЛХ без прогностически неблагоприятных факторов проводят 4—6 курсов ABVD с последующей лучевой терапией на первично вовлеченные области в дозе 30 Гр. При II и III стадиях с прогностически неблагоприятными факторами и IV стадии проводят 4—8 курсов BEACOPP-14 и облучение остаточных образований размером более 2 см в дозе 30 Гр.

У пожилых больных (старше 60 лет) даже при продвинутых стадиях лечение проводится по программе ABVD с последующей лучевой терапией.

У больных с локальными стадиями нодулярного лимфоидного преобладания может быть выбрана одна из предлагаемых тактик:

- удаление лимфоузла с последующим наблюдением;
- локальное облучение в дозе 30 Гр;
- лечение по программе ABVD с ритуксимабом (4 курса).

Генерализованные стадии нодулярного лимфоидного преобладания лечатся по программе BEACOPP-14 (желательно с добавлением ритуксимаба).

5. Тактика ведения при терапии по программе BEACOPP-14

Больным, принятым на лечение по протоколу, курсы химиотерапии проводят строго в соответствии с дизайном исследования.

До начала химиотерапии каждому больному назначают аллопуринол в дозе 300 мг/м² в сутки. С первого дня курса увеличивают объем вводимой жидкости до 2 литров в день. При большой опухолевой массе с первого дня курса назначают гидратирующую терапию в объеме 3 л/м² при строгом контроле за диурезом и электролитными показателями.

Расчет доз цитостатических препаратов проводится в соответствии с площадью поверхности тела больного. Снижение доз препаратов не допускается, за исключением оговоренных с Координационным центром ситуаций. Дозы цитостатических препаратов пересчитываются после каждого курса полихимиотерапии.

С первого дня каждого курса необходимо назначение препаратов для профилактики пневмоцистной пневмонии: триметоприм/сульфаметоксазол (Бисептол, 480 мг 1 раз в день или 960 мг 2 раза в неделю).

С первого дня каждого курса с гастропротективной целью назначают омепразол, по 20 мг 2 раза в сутки внутрь, или ранитидин, по 150 мг 2 раза в сутки внутрь, для профилактики стероидного остеопороза — препараты Кальций-D₃, по 1 таблетке в сутки.

Введение цитостатических препаратов у всех больных должно сопровождаться введением противорвотных средств: ондансетрон (Латран или Зофран), 8 мг внутривенно однократно перед инфузией цитостатиков.

Во время химиотерапии проводится обработка полости рта антисептиками (Гексорал, Элюдрил, Стоматофит, растворы перманганата калия, фурацилина и др.).

Для повышения уровня лейкоцитов с 9-го дня курса химиотерапии вводят препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в дозе 300 мкг/сут (2—4 введения).

При развитии глубокой тромбоцитопении рекомендуется с помощью трансфузий концентратов тромбоцитов поддерживать уровень тромбоцитов в периферической крови не менее 15 000—20 000 в 1 мкл; при высокой лихорадке и инфекционных осложнениях целесообразно увеличивать объем трансфузий тромбоцитов (уровень тромбоцитов не менее 25 000—30 000 в 1 мкл).

При снижении уровня гемоглобина ниже 60 г/л или развитии выраженного анемического синдрома при более высоком уровне гемоглобина рекомендуется проведение заместительной терапии эритроцитарной массой.

В процессе диагностики и лечения ЛХ наиболее грозными осложнениями, с которыми могут встретиться практикующие врачи, являются синдром сдавления верхней полой вены и тромботические осложнения.

Синдром верхней полой вены (СВПВ) — неотложное состояние, связанное с нарушением кровообращения в бассейне верхней полой вены [2]. В основе развития СВПВ лежат три основных патологических процесса:

- сдавление вены извне;
- проращение стенки вены злокачественной опухолью;
- тромбоз верхней полой вены.

Течение СВПВ может быть острым или медленно прогрессирующим. Жалобы больного крайне разнообразны: головная боль, тошнота, головокружение, изменение внешности, осиплость голоса, кашель, дисфагия, боли в грудной клетке, затрудненное дыхание, одышка, сонливость, обмороки, судороги. При физикальном обследовании выявляются наиболее характерные признаки СВПВ: расширение, набухание вен шеи, грудной стенки и верхних конечностей; отек лица, шеи или верхнего плечевого пояса; цианоз или полнокровие лица (плетора); тахипноэ.

Для диагностики СВПВ бывает достаточно клинических данных и физикального обследования. Рентгенография грудной клетки в прямой и боковых проекциях и КТ показаны всем больным в случаях неотложных состояний и при подозрении на нарушение проходимости верхней полой вены. При СВПВ целесообразно проведение КТ с контрастированием, которая позволяет уточнить контуры опухоли и степень поражения лимфатических узлов средостения. В некоторых клинических ситуациях полезно доплеровское УЗИ сонных или надключичных вен с целью дифференциальной диагностики между тромбозом и внешней обструкцией.

Экстренные симптоматические мероприятия направлены на спасение жизни больного. Они необходимы, чтобы обеспечить поступление воздуха в легкие, ликвидировать непроходимость верхней полой вены и сдавление органов средостения. Кроме покоя, возвышенного положения и кислородотерапии, могут потребоваться трахеостомия, интубация, введение противосудорожных средств. Показано применение диуретиков (фуросемид, маннитол) и глюкокортикоидов. Рекомендуется введение гидрокортизона, от 100 до 500 мг внутривенно с последующим снижением дозы каждые 6—8 ч с учетом клинической картины, или назначение преднизолона, 60—90 мг внутривенно, затем по 40—60 мг в сутки внутрь. Следует заметить, что эффективность глюкокортикоидов в дан-

ной ситуации не была доказана в клинических исследованиях и рекомендации по их назначению сделаны на основании опыта применения в клинической практике. Решающее значение имеет экстренное начало курса полихимиотерапии.

При тромбозе вены показано лечение антикоагулянтами и фибринолитическими препаратами. Но эти препараты должны назначаться только в тех случаях, когда диагноз тромбоза верхней поллой вены подтвержден флебографией или отсутствуют признаки улучшения при лечении другими методами [3—7].

По нашим клиническим данным, частота тромбозов при ЛХ наименьшая среди всех опухолей лимфатической системы (5,9%). Наиболее часто тромбозы локализовались в венах нижних конечностей (41,5%), тромбоз эмболия ветвей легочной артерии отмечена в 12% случаев. В 41,6% случаев причиной тромбоза была компрессия сосудов конгломератами лимфатических узлов, в 30,5% тромбоз развился в период выхода из миелотоксического агранулоцитоза (в основном у женщин, принимающих контрацептивы). При проведении высокодозной терапии увеличения частоты тромботических осложнений не отмечено. Прямой связи тромбофилических мутаций с частотой тромбозов у больных с лимфомами не выявлено. Однако профилактика тромботических осложнений показана больным ЛХ с большой массой опухоли, компрессией или прорастанием опухолью сосудов, больным пожилого возраста и пациенткам, получающим гормональные контрацептивы [8].

6. Мониторинг во время терапии

1. Подсчет баланса вводимой и выделяемой жидкости — ежедневно; АД, ЧСС, температура — два раза в день.
2. Гемограмма — 1-й и 8-й дни каждого курса полихимиотерапии, при наличии показаний — чаще.
3. Коагулограмма — еженедельно, при необходимости — чаще.
4. Биохимический анализ крови (электролиты, печеночные аминотрансферазы, креатинин) — как минимум в 1-й и 8-й дни каждого курса; при развитии осложнений, синдрома распада опухоли на фоне терапии амфотерицином В, нефротоксичными антибиотиками — ежедневно.
5. Трепанобиопсия — при исходном вовлечении костного мозга после 4-го или 6-го курса полихимиотерапии.
6. КТ органов грудной клетки, брюшной полости, УЗИ брюшной полости, периферических лимфоузлов — после каждых двух курсов химиотерапии.
7. При подъеме температуры: рентгенография, КТ грудной клетки, в зависимости от очага инфекции — посевы (периферическая кровь, катетер, зев, моча, лаваж и др.).
8. При появлении неврологической симптоматики, головных болей, менингизма, сонливости, загруженности выполняют люмбальную пункцию (посевы СМЖ на бактериальную и грибковую микрофлору, исследования на герпетические инфекции) и КТ головного мозга.
9. ЭхоКГ — при наличии показаний.

7. Снятие с лечения

При II стадии ЛХ без «bulky disease» при наличии признаков неблагоприятного прогноза проводят 4—6 курсов полихимиотерапии по программе BEACOPP-14 (в отсутствие остаточных образований после 4 курсов завершают терапию).

При II стадии с «bulky disease» и III—IV стадиях ЛХ проводят 6—8 курсов полихимиотерапии по программе BEACOPP-14. Количество курсов определяется динамикой регрессии опухоли: при продолжающемся уменьшении размера остаточного образования после 6-го курса (по сравнению с 4-м курсом) проводят еще 2 курса полихимиотерапии (всего 8 курсов). Если динамики после 6-го курса нет и нет клинических признаков болезни, полихимиотерапию завершают и при остаточных образованиях размером более 2 см проводят лучевую терапию в дозе 30 Гр. Дополнительным методом оценки эффективности лечения, помимо КТ, может служить УЗИ средостения и периферических лимфоузлов (важный признак — отсутствие васкуляризации лимфоузлов при ремиссии) и ПЭТ, которую проводят через 4 недели после полихимиотерапии.

При трудностях в трактовке результатов КТ, УЗИ и ПЭТ целесообразны дополнительная консультация данных, записанных на электронных носителях, со специалистами и коллегиальное решение о дальнейшей тактике терапии.

Через 3 месяца после завершения лечения больным проводят полное контрольное обследование (анализ периферической крови, биохимический анализ крови, УЗИ, КТ и т. д.). При наличии ремиссии следующие контрольные обследования проводят каждые 6 месяцев в течение первого года, далее ежегодно.

Полная ремиссия констатируется при полном отсутствии клинических признаков болезни и отсутствии остаточных образований. При наличии стабильных остаточных образований и отсутствии клинических признаков болезни констатируется неуточненная полная ремиссия и, в отсутствие отрицательной динамики в течение 1 года, — полная ремиссия заболевания. При возможности выполнения ПЭТ полная ремиссия устанавливается сразу, если остаточные образования ПЭТ-негативны.

Прогрессия заболевания констатируется при появлении во время лечения новых очагов поражения и/или увеличении первичных очагов поражения. Прогрессию заболевания необходимо подтверждать гистологически.

Рецидивы заболевания — ранние (в течение первого года) и поздние — также подтверждаются гистологически.

8. Тактика лечения при прогрессии и рецидивах лимфомы Ходжкина

При прогрессии и раннем рецидиве ЛХ больного переводят на полихимиотерапию второй линии по программам DexamBEAM или DHAP с перспективой высокодозной терапии с аутологичной трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток.

При позднем рецидиве после достижения ремиссии также проводится консолидация высокодозной терапией с аутологичной трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток.

Приложение 1

Программы полихимиотерапии

Программа ABVD

1. Доксорубин, 25 мг/м² в/в струйно, дни 1 и 15.
 2. Блеомицин, 10 мг/м² в/в струйно, дни 1 и 15.
 3. Винбластин, 6 мг/м² в/в струйно, дни 1 и 15.
 4. Дакарбазин, 375 мг/м² в/в струйно, дни 1 и 15.
- Начало очередного курса на 29-й день.

Программа BEACOPP-14

1. Циклофосфамид, 650 мг/м² в/в, день 1.
 2. Доксорубин, 25 мг/м² в/в, день 1.
 3. Этопозид, 100 мг/м² в/в, дни 1—3.
 4. Прокарбазин, 100 мг/м² внутрь, дни 1—7.
 5. Преднизолон, 80 мг/м² внутрь, дни 1—7.
 6. Винкристин, 2 мг в/в, день 8.
 7. Блеомицин, 10 мг/м² в/в, день 8.
- С 9-го дня курса назначается препарат Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг в течение 2—3 дней.

Начало следующего курса на 15-й день.

Программа DexamBEAM

1. Дексаметазон, 8 мг 3 раза в сутки внутрь, дни 1—10.
2. Кармустин, 60 мг/м² в/в, день 2.
3. Мелфалан, 20 мг/м² в/в, день 3.
4. Этопозид, 250 мг/м² в/в, дни 4—7.
5. Цитарабин, 100 мг/м² 2 раза в сутки в/в, дни 4—7.
6. Препарат Г-КСФ, 300—480 мкг п/к, дни 8—12.

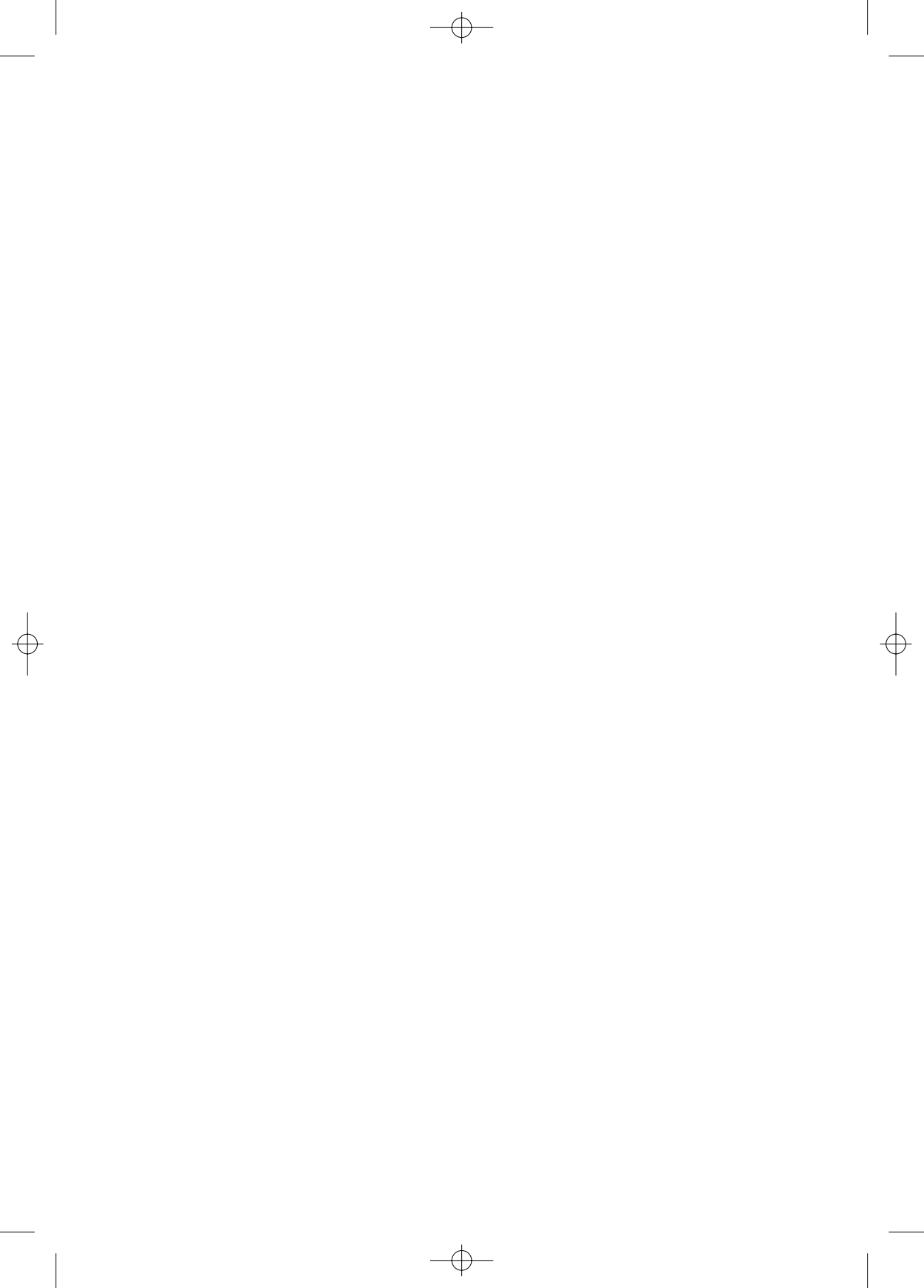
Программа DHAP

1. Дексаметазон, 40 мг внутрь, дни 1—4.
2. Цисплатин, 100 мг/м² в/в (в 1000 мл физиологического раствора, непрерывное капельное введение инфузоматом в течение суток), день 1.
3. Цитарабин, 2000 мг/м² в/в (в 1000 мл физиологического раствора в течение суток), день 2.

* В отсутствие прокарбазина препарат заменяется на дакарбазин, 375 мг/м² в/в в день 1.

Литература

1. Eichenauer DA, Engert A, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011; Suppl 6:vi55–58.
2. Yahalom J. Superior vena cava syndrome. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; p. 2273–2280.
3. Проценко СА, Новик АВ. Синдром верхней полой вены. *Практическая онкология* 2006; № 2:108–112.
4. Bever SL, Messmann RA. Oncologic emergencies and paraneoplastic syndrome // *Bethesda Handbook of Clinical Oncology*. Eds. Abraham J, Allegra C. — Philadelphia: Williams & Wilkins, 2001; p. 483–493.
5. Byrne TN. Spinal cord compression from epidural metastases. *New Engl J Med* 1992; 327:614–619.
6. Chan RH, Dar AR, Yu E et al. Superior vena cava obstruction in small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38:513–520.
7. Ostler PJ, Clarke DP, Watkinson AF et al. Superior vena cava obstruction: a modern management strategy. *Clin Oncol* 1997; 9:83–89.
8. Кравченко СК, Аль-Ради ЛС, Моисеева ТН и др. Тромботические осложнения у больных опухолями лимфатической системы. *Гематология и трансфузиология* 2011; № 2:3–10.



Е. А. Никитин

**Протокол лечения
хронического лимфолейкоза:
дифференцированная
терапия в зависимости от
возраста и коморбидности
больных**

Руководитель протокола

Е. А. Никитин
тел. +7 (495) 612-5583
eugene_nikitin@mail.ru

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

1. Введение

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — опухоль, возникающая из лимфоцитов антигензависимых стадий дифференцировки и характеризующаяся накоплением в кроветворной, лимфатической и других тканях опухолевых клеток с уникальным иммунофенотипом. Хронический лимфолейкоз вызывает иммунодефицит и часто осложняется развитием аутоиммунных осложнений с выработкой аутоантител, направленных против клеток крови — эритроцитов (10—20% больных), тромбоцитов (5—10% больных), эритрокариоцитов (< 1% больных) и нейтрофилов (< 1%) [1]. Другие аутоиммунные заболевания выявляются при нем не чаще, чем в общей популяции.

Течение хронического лимфолейкоза вариабельно. Около 40% пациентов (две трети больных, имеющих стадию А в дебюте) имеют медленно прогрессирующее течение, причем продолжительность их жизни близка к общепопуляционной. У небольшой группы больных с «тлеющим» течением ХЛЛ необходимость в лечении не возникает никогда. Наличие такой группы больных делает обоснованной тактику выжидательного наблюдения до появления показаний к терапии. До сих пор ни в одном исследовании не показано, что раннее начало терапии имеет преимущество по сравнению с выжидательным наблюдением.

У других пациентов наблюдается прогрессирующее течение, требующее раннего назначения терапии. Появление пуриновых аналогов и моноклональных антител изменило судьбу большинства больных ХЛЛ. В ретроспективных сравнениях и рандомизированных клинических испытаниях показано увеличение продолжительности жизни пациентов с ХЛЛ [2, 3].

1.1. Развитие терапии ХЛЛ

Монотерапия

Монотерапия алкилирующими препаратами используется в терапии ХЛЛ с середины 1950-х гг. Полвека хлорамбуцил оставался «золотым стандартом» лечения ХЛЛ. В 1980-х гг. появились три пуриновых аналога — флударабин, пентостатин и кладрибин. Флударабин стал первым препаратом, который позволил получать качественные ремиссии при ХЛЛ. По выражению М. Keating, этот препарат совершил «бархатную революцию» в лечении ХЛЛ. В большом межгрупповом исследовании CALGB показано превосходство флударабина над хлорамбуцилом по частоте ремиссий и беспрогрессивной выживаемости [4]. Однако общая выживаемость больных не изменилась. Отсутствие различий в общей выживаемости разделило гематологический мир в конце 1990-х гг. на более консервативных приверженцев хлорамбуцила и сторонников более эффективного, но и более токсичного флударабина. Первые полагали, что интенсивность терапии ХЛЛ должна увеличиваться по мере нарастания агрессивности болезни; другие считали, что

в терапии первой линии должно использоваться наиболее эффективное лечение, поскольку оно позволяет достичь более длительных ремиссий и обеспечить пациенту разумное время без болезни и без лечения. В особенности остро этот вопрос дискутировался применительно к пожилым пациентам, где ожидаемая продолжительность жизни невелика, а непосредственная токсичность терапии особенно опасна. В связи с этим немецкой группой по изучению ХЛЛ было проведено исследование CLL5, в котором хлорамбуцил и флударабин сравнивались в группе больных старше 65 лет [5]. В этом исследовании флударабин также оказался лучше по частоте и длительности ремиссий, но общая выживаемость в группе флударабина была хуже за счет смертей от других опухолей, синдрома Рихтера и инфекций. В связи с этим хлорамбуцил до сих пор остается препаратом выбора в лечении пожилых больных со множественным сопутствующим заболеваниями. Преимущества хлорамбуцила заключаются в его низкой токсичности, низкой цене, удобстве перорального приема. Основной недостаток — низкая эффективность. Этот препарат почти не вызывает полных ремиссий. При длительном использовании хлорамбуцил может вызывать кумулятивную токсичность, миелодисплазии и вторичные лейкозы.

Более 30 лет в Германии использовался препарат бендамустин. Конец 2000-х гг. ознаменовался большим интересом к этому препарату после демонстрации его высокой эффективности у больных с хроническим лимфолейкозом и вялотекущими лимфомами. В исследовании Knauff и соавт. сравнивалась монотерапия бендамустином и хлорамбуцилом [6]. Бендамустин оказался значительно эффективнее хлорамбуцила по частоте ремиссий (общий ответ 68% против 31%, число полных ремиссий 31% против 2%), а также по беспрогрессивной выживаемости (медиана 21,6 мес против 8,3 мес). Гематологическая токсичность 3—4-й степени чаще наблюдалась у больных, получавших бендамустин (40% против 19%). В 2008 г. монотерапия бендамустином зарегистрирована FDA как один из вариантов лечения ХЛЛ. Исследование Knauff и соавт. проводилось без учета возраста и коморбидности. Сегодня в лечении молодых больных ХЛЛ используются комбинированные флударабин-содержащие режимы. Не показано, что комбинированная терапия с бендамустином превосходит комбинированные режимы с флударабином. Монотерапия в настоящее время больше применяется у пожилых пациентов. Препараты, которые вызывают большую миелотоксичность, чем хлорамбуцил, могут не обладать преимуществом у пожилых пациентов и не заменяют старый стандарт. Поэтому роль бендамустина в терапии первой линии ХЛЛ пока не определена.

Другим препаратом, активно применявшимся в виде монотерапии, стал алемтузумаб — моноклональные антитела к CD52. Монотерапия алемтузумабом позволяет получить ремиссии у 33—53% больных с ХЛЛ (в том числе с рефрактерностью к флударабину) с медианой продолжительности ответа от 8 до 15 мес [7—10]. В исследовании Hillmen с соавт. алемтузумаб сравнивался с хлорамбуцилом [11]. Все показатели эффективности были выше в группе алемтузумаба — общий ответ, частота пол-

ных ремиссий, беспрогрессивная выживаемость со снижением риска прогрессии и смерти на 42%. Однако алемтузумаб вызывает глубокий иммунодефицит. Высокая токсичность этого препарата препятствует его широкому применению. В настоящее время он используется преимущественно для лечения больных с крайне неблагоприятным прогнозом, у которых в дальнейшем планируется трансплантация.

Комбинированная терапия

Флударабин испытывался в комбинациях с разными препаратами. В сочетании с цитарабином он оказался менее эффективен при ХЛЛ по сравнению с монотерапией [12]. Комбинация флударабина с хлорамбуцилом слишком токсична: гематологическая токсичность возрастает вдвое, а частота ремиссий остается такой же, как при монотерапии флударабином [4]. Имеющиеся публикации по исследованию комбинаций флударабина и антрациклинов не позволяют сделать убедительный вывод об эффективности этого лечения [13, 14]. Лучшее всего изучена и доказана эффективность при ХЛЛ комбинации FC (флударабин + циклофосфамид). Флударабин и циклофосфамид имеют разные механизмы действия и частично не перекрещивающуюся токсичность. В исследованиях *in vitro* показано, что при одновременном воздействии на клетки ХЛЛ флударабина и циклофосфамида развивается синергичный цитотоксический эффект [15]. В трех крупных исследованиях продемонстрировано, что режим FC значительно превосходит монотерапию флударабином по эффективности [16—18] и не повышает частоту инфекций несмотря на более частое развитие нейтропении 3—4-й степени. В связи с этими результатами монотерапии флударабином больше не осталось места в лечении ХЛЛ. У молодых пациентов должны использоваться комбинированные режимы, у пожилых — хлорамбуцил.

Иммунохимиотерапия

Монотерапия ритуксимабом (моноклональные антитела к CD20) при хроническом лимфолейкозе менее эффективна, чем при других лимфомах. Поэтому монотерапия ритуксимабом как самостоятельный метод лечения используется при ХЛЛ преимущественно для лечения осложнений. Однако комбинация флударабина и ритуксимаба обладает синергичным эффектом. Об этом свидетельствуют результаты протокола CALGB 9712, в котором ритуксимаб сочетался с флударабином последовательно или одновременно [19]. Частота ремиссий была выше в группе больных, получавших ритуксимаб и флударабин одновременно (общий ответ 90% против 77%, полные ремиссии 47% против 28%). В первом исследовании режима FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб) частота общего ответа составила 95%, полных ремиссий — 72%, нодулярных полных ремиссий — 10%, частичных ремиссий из-за цитопений — 10% и частичных ремиссий из-за минимальной остаточной болезни — 6% [20]. Эти результаты послужили основанием для проведения исследования немецкой группы CLL8, в котором сравнивались режимы FC и FCR.

В данном рандомизированном многоцентровом исследовании впервые в истории терапии ХЛЛ продемонстрировано увеличение общей выживаемости больных [3, 21]. Основные результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1. Ключевые результаты исследования CLL8

Показатель	FCR	FC	P
Число больных	404	396	
Полная ремиссия, %	44,1	21,8	< 0,001
Общий ответ, %	95,1	88,4	
Медиана беспрогрессивной выживаемости, месяцы	32,8	51,8	< 0,001
Общая выживаемость при сроке наблюдения 37,7 мес, %	84,1	79	
Смерть	65/404 (16,1%)	86/396 (21,7%)	
Нейтропения, %	33,7	21	< 0,001

В совокупности эти данные показывают, что добавление ритуксимаба к режиму FC представляет собой значительное достижение у больных ХЛЛ.

Режим FC также тестировался в сочетании с алемтузумабом (FCA) в сравнении с режимом FCR [22]. Протокол был остановлен раньше срока после промежуточного анализа первых 100 больных в связи с большей токсичностью режима FCA. Серьезные побочные эффекты развились у 44% больных в группе FCA и у 19% в группе FCR. Семь больных, получавших FCA, умерли в течение первого года от начала терапии (3 случая — ДБККЛ, 1 — мукоромикоз, 1 — септический шок, вызванный синегнойной инфекцией, 2 — сердечная недостаточность во время нейтропении). Общая частота ответов была выше (96% против 85%) [22].

1.2. Основные вопросы, исследуемые в протоколе

Режим FCR является наиболее эффективной терапией ХЛЛ, однако он не всегда переносится хорошо, в том числе молодыми пациентами. У части больных ремиссия достигается очень быстро. Оптимальное число циклов FCR не определено. В данном протоколе тестируется возможность сокращения числа циклов FCR у больных с полным ранним ответом. После 2 циклов терапии проводится промежуточная оценка ответа с оценкой остаточных клеток опухоли в крови методом проточной цитофлуориметрии. Если после 2 циклов минимальная остаточная болезнь (МОБ) в крови не определяется и получена клиническая ремиссия, пациент получает еще 2 цикла FCR и снимается с протокола. Сравняется

безрецидивная выживаемость у больных, достигших ремиссии после 4 и 6 циклов терапии.

Оптимальный режим терапии у пожилых пациентов не определен. Хлорамбуцил остается формальным стандартом, однако эффективность этого препарата невысока. В протоколе сравниваются два режима — хлорамбуцил + ритуксимаб (LR) и дозоредуцированный режим FCR-Lite.

1.3. Распределение пациентов на терапевтические группы

Хронический лимфолейкоз может служить классической моделью опухоли у пожилого человека: у большинства пациентов это заболевание выявляется в возрасте старше 60 лет. Поэтому возраст, число и тяжесть сопутствующих заболеваний в большей мере определяют цели лечения, нежели биологическая характеристика опухолевых клеток [8]. У пациентов с хорошим соматическим статусом без сопутствующих заболеваний необходимо стремиться к достижению полной ремиссии, по возможности молекулярной, поскольку только такая тактика может привести к увеличению продолжительности жизни. У больных преклонного возраста необходимо стремиться к достижению эффективного контроля над опухолью, избегая неоправданной токсичности. У пациентов старческого возраста с органными недостаточностями цель лечения — паллиативная.

Неоднократно показано, что хронологический возраст неадекватно отражает биологический возраст [23—25]. Предложено множество шкал для оценки числа и тяжести сопутствующих заболеваний. Больше всего в клинических испытаниях апробировалась шкала CIRS (Cumulative Illness Rating Score, кумулятивный индекс коморбидности). Эта шкала наиболее воспроизводима, ее дискриминирующая способность неоднократно показана [25]. Шкала основана на оценке 14 систем. В каждой системе выделяются четыре степени тяжести. Сумма баллов, полученных при оценке всех систем, составляет индекс коморбидности. В зависимости от индекса коморбидности и ожидаемой продолжительности жизни пациенты распределяются на три группы (табл. 2).

Таблица 2. Подразделение больных ХЛЛ на группы

	Возраст		
	Молодой	Преклонный	Старческий
Кумулятивный индекс коморбидности	6 и менее	7 и более	Органные недостаточности
Цель терапии	Долгосрочная ремиссия	Контроль над болезнью, низкая токсичность	Паллиативная
Выбор терапии	FCR	Не определен	Индивидуален

В данном протоколе предусмотрена дифференцированная терапия для молодых и пожилых пациентов. Шкала CIRS представляется в виде компьютерной программы по запросу исследователя.

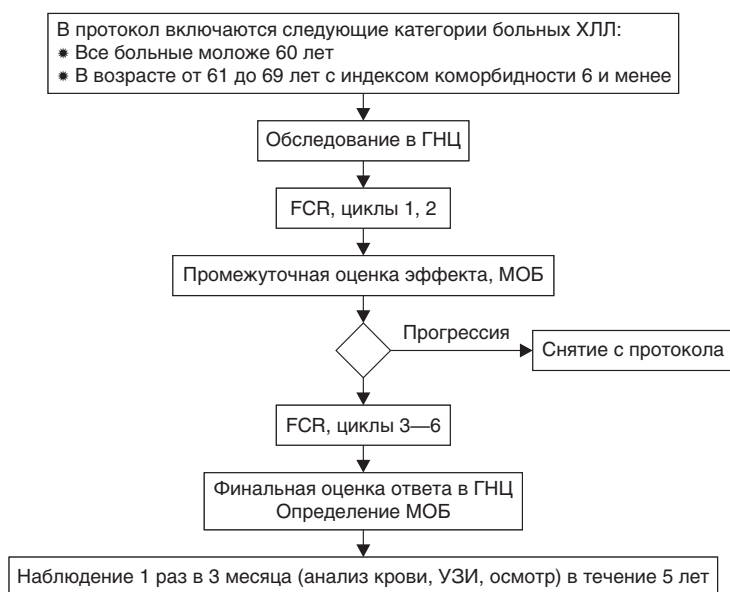
В протокол для молодых пациентов включаются больные в возрасте моложе 60 лет, а также больные в возрасте от 61 до 69 лет с индексом коморбидности 6 и менее. В рамках этого протокола исследуются эффективность и токсичность режима FCR. Основной исследовательский вопрос: возможно ли сокращение числа циклов FCR у больных с полным ранним ответом?

В протокол для пожилых включаются первичные больные ХЛЛ старше 70 лет, а также пациенты в возрасте от 61 до 69 лет с индексом коморбидности 7 и более. Пожилые пациенты рандомизируются на группы LR (хлорамбуцил + ритуксимаб) и FCR-Lite (вариант FCR с редукцией доз флударабина и циклофосфамида). Основной исследовательский вопрос: какой режим лучше у пожилых пациентов?

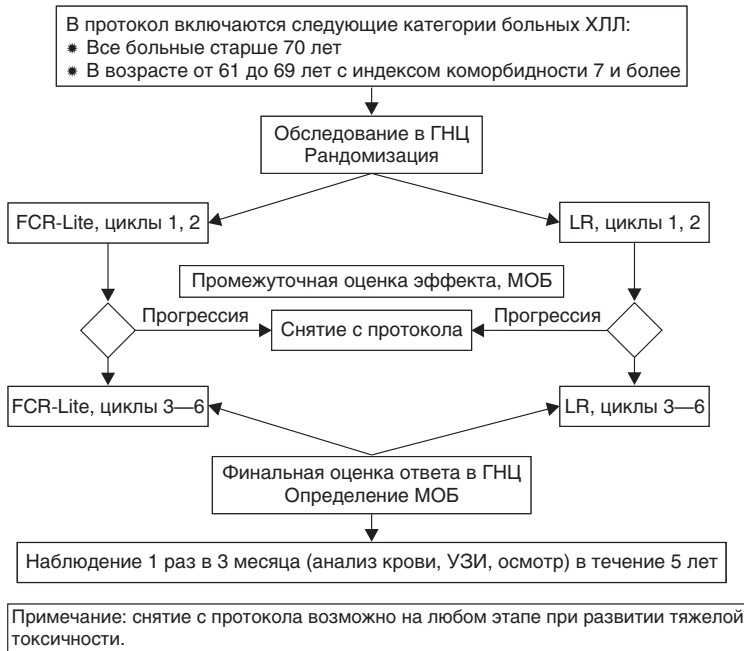
Пациенты с органными недостаточностями не включаются в исследование, поскольку тактика ведения этих пациентов исключительно паллиативная. Схемы протоколов представлены на рисунках.

2. Схемы протоколов

2.1. Схема протокола для молодых пациентов



2.2. Схема протокола для пожилых пациентов



3. Критерии включения в протокол

1. Диагноз хронического лимфолейкоза, доказанный по иммунофенотипу.
2. Отсутствие специфической терапии в анамнезе.
3. Наличие показаний к терапии (стадии В, С, стадия А с прогрессией).
4. Отсутствие тяжелой органной недостаточности.
5. Отсутствие некурабельной инфекции.

3.1. Критерии для молодых пациентов

1. Возраст моложе 60 лет.
2. Возраст от 61 до 69 лет + индекс коморбидности 6 и менее.

3.2. Критерии для пожилых пациентов

1. Возраст старше 70 лет.
2. Возраст от 61 до 69 лет + индекс коморбидности 7 и более.

3.3. Определение стадии А с прогрессией

- Время удвоения лимфоцитов менее 6 мес.
- Устойчивый рост размеров лимфатических лимфоузлов или селезенки.
- Симптомы интоксикации (похудание, лихорадка, выраженная утомляемость, если все другие причины исключены).

4. Критерии исключения

1. Лимфома из малых лимфоцитов (в отсутствие лимфоцитоза и поражения костного мозга единообразная оценка ремиссий невозможна: критерии ремиссии для лимфомы из малых лимфоцитов отличаются от критериев ремиссии ХЛЛ: они такие же, как при лимфомах).
2. Наличие второй опухоли на момент включения в протокол (кроме базалиомы кожи). Химиотерапия по поводу второй опухоли, проведенная в течение 12 месяцев до начала терапии по поводу ХЛЛ.
3. Вирусный гепатит В (противопоказание к назначению ритуксимаба). При носительстве HBsAg пациент может быть включен в протокол по договоренности при условии профилактического назначения ламивудина или энтекавира.
4. Наличие инфекционного заболевания, которое не может быть устранено на момент включения.
5. Наличие ВИЧ-инфекции.
6. Клиренс креатинина < 30 мл/мин (противопоказание к назначению флударабина).
7. Наличие сердечной недостаточности III—IV класса по NYHA.
8. Наличие печеночной недостаточности, наличие острого гепатита.
9. Невозможность проведения терапии в полном объеме.
10. Синдром Рихтера.
11. Анафилактические реакции в анамнезе на моноклональные антитела, мышинные белки и компоненты ритуксимаба.

5. Диагноз, классификация и показания к терапии

5.1. Критерии диагноза «хронический лимфолейкоз»

1. Повышение абсолютного числа клональных В-лимфоцитов $> 5 \times 10^9$ /л.
2. Иммунофенотипическая характеристика клональных В-лимфоцитов: коэкспрессия CD19/CD5/CD23, слабая или отсутствующая экспрессия CD20, CD79b и FMC7.
3. Клетки ХЛЛ могут иметь разную морфологию. К ХЛЛ относятся все случаи, когда число атипичных крупных клеток или пролимфоцитов составляет менее 55%. Если число атипичных клеток более 55%, диагностируют В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз.

5.2. Критерии диагноза «лимфома из малых лимфоцитов»¹

1. Гистологически и иммунологически верифицированный диагноз лимфомы из малых лимфоцитов.
2. Абсолютное число клональных В-лимфоцитов с фенотипом, характерным для ХЛЛ, не превышает $5 \times 10^9/\text{л}$.
3. Наличие в клинической картине лимфаденопатии, спленомегалии, иммунных или инфильтративных цитопений.

5.3. Критерии диагноза «моноклональный В-клеточный лимфоцитоз»²

1. Абсолютное число клональных В-лимфоцитов с фенотипом, характерным для ХЛЛ, не превышает $5 \times 10^9/\text{л}$.
2. Отсутствие лимфаденопатии, органомегалии, цитопении и любых симптомов, связанных с ХЛЛ.

5.4. Стадии по J. Binet

Стадии ХЛЛ по J. Binet приведены в табл. 3.

Таблица 3. Стадии ХЛЛ по J. Binet

Стадия	Зоны поражения	Гемоглобин, г/л	Тромбоциты
A	0, 1 или 2 зоны	> 100	$> 100 \times 10^9/\text{л}$
B	3 зоны	> 100	$> 100 \times 10^9/\text{л}$
C	Неважно	< 100	$< 100 \times 10^9/\text{л}$

Перед установлением стадии необходимо исключить другие причины анемии: дефицит железа, витамина В₁₂, аутоиммунный гемолиз.

Под лимфатическими областями понимаются:

- 1) шейные лимфоузлы и лимфоидные образования вальдейерова кольца (неважно, с одной или с двух сторон);
- 2) подмышечные лимфоузлы (неважно, с одной или с двух сторон);
- 3) паховые лимфоузлы (неважно, с одной или с двух сторон);
- 4) печень — пальпаторное увеличение;
- 5) селезенка — выступает из-под реберной дуги.

¹ Хронический лимфолейкоз и лимфома из малых лимфоцитов — разные проявления одной болезни. Пациенты с лимфомой из малых лимфоцитов не должны включаться в протокол, поскольку при этой болезни опухолевые клетки могут не определяться в крови и костном мозге. Оценка эффективности терапии у больных ХЛЛ основывается на оценке числа клеток ХЛЛ в крови и костном мозге, в то время как ремиссия при лимфоме из малых лимфоцитов должна оцениваться по универсальным критериям для лимфом.

² Отношения между ХЛЛ, лимфомой из малых лимфоцитов и моноклональным В-клеточным лимфоцитозом показаны на рис. 1.

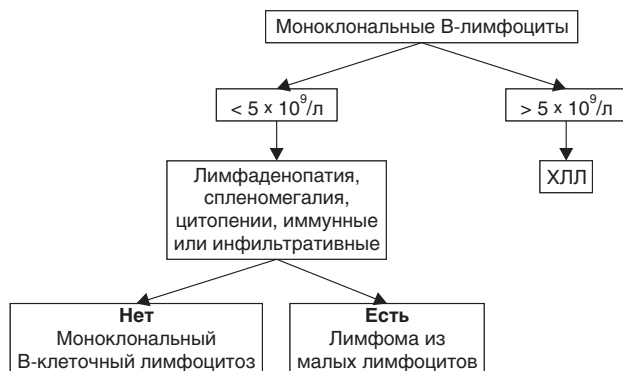


Рисунок 1. Диагноз ХЛЛ, лимфомы из малых лимфоцитов и моноклонального В-клеточного лимфоцитоза.

5.5. Показания к началу терапии

Терапию начинают при наличии по крайней мере одного из шести перечисленных ниже признаков.

1. Нарастающая в динамике анемия и/или тромбоцитопения, обусловленная замещением костного мозга клетками ХЛЛ.

2. Селезенка:

- массивная спленомегалия (6 см и более из-под реберной дуги);
- нарастающая в динамике спленомегалия;
- наличие осложнений со стороны селезенки.

3. Лимфатические узлы:

- массивная лимфаденопатия (наибольший диаметр хотя бы одного лимфоузла > 10 см);
- отчетливый рост размеров лимфатических узлов в динамике.

4. Лимфоцитоз:

- повышение числа лимфоцитов более чем на 50% за 2 месяца;
- время удвоения лимфоцитов менее 6 месяцев.

5. Аутоиммунная анемия и/или тромбоцитопения, резистентные к глюкокортикоидам.

6. Наличие В-симптомов:

- потеря более 10% веса за 6 месяцев, если пациент не предпринимал специальных мер к похуданию и нет другой причины, объясняющей похудание;
- слабость (более 2 баллов по шкале ECOG), нетрудоспособность;
- фебрильная лихорадка, сохраняющаяся более 2 недель, без признаков активной инфекции;
- ночные поты длительностью более месяца без признаков инфекции.

Оценка времени удвоения лимфоцитов

Время удвоения лимфоцитов — простой клинический показатель, позволяющий сориентироваться в прогнозе ХЛЛ. Этот показатель до-

полняет стадии ХЛЛ, поскольку констатация стадий не учитывает скорость прогрессии ХЛЛ. Время удвоения более 12 месяцев характеризует группу больных с относительно благоприятным прогнозом. У больных с временем удвоения менее 6 месяцев медиана выживаемости существенно меньше, чем у больных ХЛЛ в целом. Показатель рассчитывается следующим образом:

Время удвоения лимфоцитов = (Исходное абсолютное число лимфоцитов × Число месяцев между измерениями) / Разница между вторым и первым измерениями абсолютного числа лимфоцитов.

Оценка времени удвоения должна проводиться с интервалом не менее 2—3 месяца. В связи с нередкими колебаниями лимфоцитоза больных с исходным лимфоцитозом $< 30 \times 10^9/\text{л}$ целесообразно наблюдать дольше. Факторы, содействующие повышению лимфоцитоза, должны быть исключены.

Время удвоения лимфоцитов может меняться на протяжении болезни и нередко имеет двухфазный характер. У многих пациентов с ХЛЛ в течение многих лет может наблюдаться фаза плато лимфоцитоза. В этот период число лимфоцитов может колебаться в довольно широких пределах. Оценка времени удвоения лимфоцитов более достоверна, если при повторном определении число лимфоцитов превышает $50 \times 10^9/\text{л}$.

6. Терапия

6.1. План обследования перед началом терапии

Перед началом терапии должны быть выполнены следующие исследования.

1. Пальпация лимфоузлов, печени, селезенки, осмотр миндалин.
2. Общий анализ крови с определением уровня тромбоцитов и ретикулоцитов.
3. Иммунофенотипирование крови, если не выполнялось ранее.
4. Трепанобиопсия и миелограмма.
5. Биохимический анализ крови, включающий определение белка, билирубина, креатинина, мочевого кислоты, аминотрансфераз и ЛДГ.
6. Электрофорез и иммунохимическое исследование сыворотки и мочи.
7. Прямая проба Кумбса.
8. УЗИ брюшной полости. УЗИ периферических лимфоузлов относится к желательным, но не обязательным процедурам.
9. Рентгенография грудной клетки.
10. Определение маркеров гепатитов В, С и цитомегаловирусной инфекции.
11. Цитогенетическое исследование и/или FISH.

Остальные исследования выполняются исходя из клинических показаний.

Примечания

- Оценка минимальной остаточной болезни проводится после 2-го цикла.
- При финальной оценке эффекта сначала проводится исследование крови. Если в крови выявляются опухолевые клетки, в исследовании костного мозга нет необходимости (при условии, что у пациента нет цитопении). Если в крови не выявляются опухолевые клетки, необходимо выполнить исследование костного мозга с оценкой МОБ. Полная ремиссия констатируется только в случае отсутствия МОБ в крови и костном мозге.
- Компьютерная томография относится к желательным, но необязательным процедурам.
- Главным цитогенетическим маркером, непосредственно влияющим на выбор терапии, является делеция 17p. Рекомендуется проводить скрининг на делецию 17p у всех больных, имеющих показания к началу терапии. Не рекомендуется проводить FISH пациентам, у которых нет показаний к началу терапии.

6.2. Предфаза

У больных с гиперлейкоцитозом ($> 200 \times 10^9/\text{л}$) перед началом терапии рекомендуется проведение предфазы — хлорамбуцилом или циклофосфамидом по решению лечащего врача. Один из алкилирующих препаратов назначается до снижения числа лейкоцитов ниже $100\text{—}150 \times 10^9/\text{л}$. При наличии анемии или тромбоцитопении к алкилирующему препарату может быть добавлен преднизолон.

6.3. Режим FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб)

Внутривенный вариант

1-й цикл:

Флударабин, 25 мг/м^2 в/в в дни 2—4.

Циклофосфамид, 250 мг/м^2 в/в в дни 2—4.

Ритуксимаб, 375 мг/м^2 в/в в день 1.

2—6-й циклы:

Флударабин, 25 мг/м^2 в/в в дни 1—3.

Циклофосфамид, 250 мг/м^2 в/в в дни 1—3.

Ритуксимаб, 500 мг/м^2 в/в в день 1.

Пероральный вариант

Флударабин, 40 мг/м^2 внутрь в дни 2—4.

Циклофосфамид (Эндоксан), 250 мг/м^2 внутрь в дни 2—4.

Ритуксимаб, 375 мг/м^2 в/в в день 1.

2—6-й циклы:

Флударабин, 40 мг/м^2 внутрь в дни 1—3.

Циклофосфамид (Эндоксан), 250 мг/м² внутрь в дни 1—3.

Ритуксимаб, 500 мг/м² в/в в день 1.

При плохой переносимости перорального режима из-за тошноты, рвоты, диареи можно проводить терапию в 5-дневном режиме.

Схема:

Циклофосфамид (Эндоксан), 150 мг/м² в сутки внутрь после завтрака в дни 1—5.

Флударабин, 24 мг/м² в сутки внутрь после обеда в дни 1—5.

Внимание! Проведение 5-дневного курса FC перорально в стандартных (нередуцированных) дозах опасно развитием смертельной аплазии.

Курсы повторяются каждые 28 дней. Следующий цикл начинается в день 29.

Продолжительность лечения: 6 циклов.

6.4. Режим FCR-Lite (редуцированный вариант режима, содержащего флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб)

Внутривенный вариант

1-й цикл:

Флударабин, 20 мг/м² в/в в дни 2—4.

Циклофосфамид, 150 мг/м² в/в в дни 2—4.

Ритуксимаб, 375 мг/м² в/в в день 1.

2—6-й циклы:

Флударабин, 20 мг/м² в/в в дни 1—3.

Циклофосфамид, 150 мг/м² в/в в дни 1—3.

Ритуксимаб, 500 мг/м² в/в в день 1.

Пероральный вариант

1-й цикл:

Флударабин, 32 мг/м² внутрь в дни 2—4.

Циклофосфамид (Эндоксан), 150 мг/м² внутрь в дни 2—4.

Ритуксимаб, 375 мг/м² в/в в день 1.

2—6-й циклы:

Флударабин, 32 мг/м² внутрь в дни 1—3.

Циклофосфамид (Эндоксан), 150 мг/м² внутрь в дни 1—3.

Ритуксимаб, 500 мг/м² в/в в день 1.

Курсы повторяются каждые 28 дней. Следующий цикл начинается в день 29.

Продолжительность лечения: 6 циклов.

6.5. Модификация доз при проведении терапии флударабин-содержащими режимами

1. Во время терапии флударабин-содержащими режимами необходимо выполнение анализов крови на 8, 15 и 25-й дни курса. На 8-й день ру-

тинно выполняются общий и биохимический анализы крови. Анализы в этот срок позволяют оценить непосредственную токсичность курса. На 15-й день выполняется общий анализ крови, поскольку на этот период приходится пик снижения числа нейтрофилов. На 25—28-й день курса снова выполняются общий и биохимический анализы крови. Эти анализы позволяют оценить готовность к следующему циклу.

2. Вопрос о назначении ростовых факторов во время терапии флударабином решается индивидуально лечащим врачом. FCR относится к режимам, вызывающим фебрильную нейтропению менее чем у 20% больных. Также важно, что FCR не вызывает мукозита. Поэтому первичная профилактика ростовыми факторами не показана. Вторичная профилактика возможна. На фоне применения препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) возможно достижение быстрого эффекта, однако на последующих циклах может развиться стойкая длительная нейтропения, которая делает невозможным проведение 6 циклов терапии. Об этой специфической особенности лечения больных флударабином следует помнить. Предпочтительнее бороться с токсичностью путем модификации доз. Редукция доз приводит к снижению эффективности, однако хронический лимфолейкоз — некурабельная болезнь и недостижение полной ремиссии не критично. Затяжная цитопения после флударабин-содержащего режима может быть опаснее для пациента.
3. Следующий курс допустимо начинать, если число тромбоцитов больше $50 \times 10^9/\text{л}$, число нейтрофилов больше $1,5 \times 10^9/\text{л}$. В протоколе предусмотрено два уровня редукции доз (табл. 4).
4. **Редукция доз по поводу цитопении, сохраняющейся к началу следующего курса**
 - Допустимая задержка терапии — 2 недели. Пациент может быть оставлен в протоколе при задержке в 4 недели. При большей задержке вопрос решается индивидуально.
 - При уровне нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ начало курса откладывается на 1 неделю. При восстановлении показателей лечение продолжается в тех же дозах или в сниженных — по решению врача.

Таблица 4. Схемы редукции доз флударабина и циклофосфида

	Флударабин	Циклофосфамид
При пероральном введении		
Стандартная дозировка	40 мг/м ²	250 мг/м ²
1-й уровень редукции	32 мг/м ²	200 мг/м ²
2-й уровень редукции	24 мг/м ²	150 мг/м ²
При внутривенном введении		
Стандартная дозировка	25 мг/м ²	250 мг/м ²
1-й уровень редукции	20 мг/м ²	200 мг/м ²
2-й уровень редукции	15 мг/м ²	150 мг/м ²

- Если при задержке в 2 недели показатели остаются в прежних пределах, на следующем курсе дозы редуцируют до 1-го уровня.
- Если, несмотря на редукцию доз, межкурсовые промежутки не выдерживаются, дозы редуцируют до 2-го уровня.
- При глубокой персистирующей цитопении, обусловленной, по мнению лечащего врача, именно токсическим действием химиотерапии (нейтрофилы $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $< 20 \times 10^9/\text{л}$ или наличие геморрагического синдрома), терапию отменяют до восстановления показателей. Возобновление терапии — по решению лечащего врача.
- При снижении гемоглобина на 50% от исходного уровня терапия может быть отложена до 4 недель. В такой ситуации необходимо провести детальное исследование для исключения гемолитической анемии. После исключения гемолиза рекомендуется назначение эритропоэтина.

Внимание! При существенном снижении уровня гемоглобина нужно в первую очередь исключить аутоиммунный гемолиз. Положительная проба Кумбса является противопоказанием к проведению дальнейшей терапии флударабин-содержащими режимами.

5. Редукция доз по поводу цитопении, наблюдающейся в межкурсовом промежутке

Если на 14-й день курса уровень нейтрофилов составляет $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или число тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$, можно рассмотреть вопрос о редукции доз флударабина и циклофосфида до 1-го уровня даже при условии полного восстановления показателей к началу следующего курса. Это особенно важно, если в двух последовательных циклах уровень нейтрофилов на 14-й день составляет $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и наблюдается тенденция к усугублению нейтропении.

6. Модификация доз при снижении креатинина

Флударабин противопоказан при клиренсе креатинина < 30 мл/мин. При клиренсе креатинина 30—60 мл/мин следует редуцировать дозы циклофосфида и флударабина до 1-го уровня, начиная с первого цикла. На втором цикле часто происходит повышение клиренса креатинина до нормы. В этом случае необходим переход к полным дозам.

Формула Кокрофта—Голта для предсказания СКФ исходя из уровня креатинина сыворотки:

Мужчины, СКФ (мл/мин) = $[\text{Вес тела (кг)} \times (140 - \text{Возраст})] / [72 \times \text{Креатинин (мг/дл)}]$.

Женщины, СКФ (мл/мин) = $[\text{Вес тела (кг)} \times (120 - \text{Возраст})] / [72 \times \text{Креатинин (мг/дл)}]$.

Альтернативная формула:

Мужчины, СКФ (мл/мин) = $[1,23 \times (140 - \text{Возраст}) \times \text{Вес тела (кг)}] / \text{Креатинин (мкмоль/л)}$.

Женщины, СКФ (мл/мин) = $[1,04 \times (120 - \text{Возраст}) \times \text{Вес тела (кг)}] / \text{Креатинин (мкмоль/л)}$.

Формула пересчета концентрации креатинина из мкмоль/л в мг/дл:

Креатинин (мг/дл) = Креатинин (мкмоль/л) / 88,4.

7. Модификация доз ритуксимаба

Не проводится. У пожилых пациентов при риске сердечно-сосудистых осложнений на фоне синдрома высвобождения цитокинов введение ритуксимаба можно разделить на 2 раза.

8. Тактика ведения больных с миелосупрессией при проведении режима FCR-Lite

Такая же, как при проведении FCR. Дозы препаратов в этом случае редуцируют до 2-го уровня.

6.6. Инфекции и сопроводительная терапия при проведении флударабин-содержащих режимов

Во время терапии для профилактики инфекций необходимо тщательно соблюдать гигиенические меры (выдать пациенту на руки памятку).

При развитии инфекции в межкурсовом промежутке очередной цикл не начинают до ее полного разрешения. Допустимая задержка — до 4 недель. Если инфекция не завершилась к 4-й неделе, вопрос о продолжении терапии данным режимом решают индивидуально.

При развитии одного эпизода сепсиса во время терапии лечение прекращают до полного купирования инфекции. Если есть возможность проводить лечение дальше, дозы редуцируют до 2-го уровня или продолжают лечение в 2-дневном формате.

При развитии одного эпизода опоясывающего лишая во время терапии на весь последующий период лечения назначают валацикловир по 1000 мг в сутки. Если эпизод опоясывающего лишая был давно, назначают валацикловир по 500 мг в сутки. Пациент должен быть четко проинформирован о клинических проявлениях опоясывающего лишая и о необходимости немедленно звонить врачу при подозрении на него.

В отсутствие условий, оговоренных ниже, профилактическая антибактериальная терапия не показана. Назначение профилактической антибактериальной терапии может быть целесообразно:

- пожилым больным;
- пациентам, у которых на фоне лечения наблюдаются рецидивирующие инфекции;
- пациентам с большой давностью болезни;
- пациентам, у которых на фоне лечения наблюдается нейтропения $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$, длительностью более 7 дней.

Если лечение проводится в амбулаторном режиме, оправдано назначение с профилактической целью левофлоксацина по 500 мг в сутки с 11-го по 16-й день курса или на ожидаемый исходя из предшествующего опыта период нейтропении. Профилактическая антибактериальная терапия проводится в течение всего периода лечения.

Внутривенный иммуноглобулин

Введение этого препарата в терапевтических дозах каждые 3 недели снижает частоту инфекций на 10%. Учитывая стоимость, практика назначения внутривенного иммуноглобулина с профилактической целью признана нецелесообразной. Согласно нашему опыту, назначение иммуноглобулина может содействовать разрешению затянувшейся инфекции или прекращать непрерывно рецидивирующие инфекции. Введение препарата более обосновано у пациентов, у которых уровень антител класса IgG в сыворотке ниже 3 г/л. Стандартная доза — 400 мг/кг; вся доза препарата вводится за 1 день. Допустимо использовать меньшую дозу, а именно 250 мг/кг. В двух исследованиях показано, что внутривенный иммуноглобулин в этой дозе не менее эффективен [26, 27].

6.7. Схема хлорамбуцил + ритуксимаб (LR)

1-й цикл:

Хлорамбуцил, 10 мг/м² внутрь в дни 1—7.

Ритуксимаб, 375 мг/м² в/в в день 1.

2—6-й циклы:

Хлорамбуцил, 10 мг/м² внутрь в дни 1—7.

Ритуксимаб, 505 мг/м² в/в в день 1.

Продолжительность лечения: 6 циклов или до максимального ответа плюс 1 курс.

Следующий цикл начинается на 29-й день.

Рекомендации по применению хлорамбуцила

Хлорамбуцил принимают натощак; если препарат плохо переносится, то после еды. Вся суточная доза принимается за один прием. Основным побочным эффектом хлорамбуцила является миелосупрессия. Препарат особенно токсичен в отношении мегакариоцитарного ростка. Редко бывают сыпь, тошнота. Следует помнить, что у пожилых пациентов хлорамбуцил может вызывать судороги. Как правило, при этом в анамнезе имеется инсульт, нарушение мозгового кровообращения или черепно-мозговая травма.

Оптимальной схемы назначения хлорамбуцила не разработано. Применяются несколько схем, и нет данных, демонстрирующих превосходство какой-либо из них. Можно выделить два существенно различающихся способа назначения хлорамбуцила: постоянная длительная и курсовая терапия. В ГНЦ используется курсовая терапия. Доза 10 мг/м² в течение 7 дней является умеренной и, как правило, не вызывает осложнений. Оценка анализов крови в межкурсовом промежутке позволяет так подбирать дозу в каждом цикле, чтобы получить максимум преимущества от препарата.

Редукция доз хлорамбуцила из-за токсичности

При курсовой терапии рекомендуется пользоваться следующей схемой редукции доз, применявшейся в нескольких клинических ис-

питаниях (табл. 5). Учитываются минимальные значения уровней гемоглобина, тромбоцитов или нейтрофилов в межкурсовом промежутке.

Как правило, в редукции дозы более чем на 50% нет необходимости. При такой токсичности препарат отменяют и назначают другой вариант терапии.

Таблица 5. Схема редукции доз хлорамбуцила

Снижение уровня гемоглобина или тромбоцитов от исходного уровня (до лечения или на предыдущем цикле), %	Уровень нейтрофилов ($\times 10^9/\text{л}$)	Рекомендуемая доза относительно последней
0—24	От нормы до 1,5	Без сокращения
24—49	От 1,0 до 1,5	Редукция на 50%
50—74	От 0,5 до 1,0	Редукция на 75%
Более 75	Менее 0,5	Прекращение — до тех пор, пока показатели крови не достигнут исходного уровня

Добавление преднизолона

У больных со стадией С (анемия и тромбоцитопения) к хлорамбуцилу может быть добавлен преднизолон. Преднизолон при ХЛЛ безопасно назначать только в виде коротких курсов (в рамках протокола — не более месяца, включая период отмены). Доза преднизолона колеблется от 40 до 100 мг/сут. На последующих курсах преднизолон по возможности отменяют. Пролонгированного назначения преднизолона рекомендуется всемерно избегать.

Сопроводительная терапия

Сопроводительная терапия обычно не требуется.

6.8. Рекомендации по введению ритуксимаба

В процедурной, где проводится введение ритуксимаба, должно быть все необходимое для проведения реанимационных мероприятий на случай анафилактической реакции.

За 30—60 минут до начала введения ритуксимаба проводят премедикацию. Пациенту вводят антигистаминный препарат, гормональный препарат и парацетамол.

Введение ритуксимаба начинают со скоростью 50 мл в час. Такую скорость выдерживают в течение часа. В это время за больным необходимо внимательно следить. При первом введении ритуксимаба рекомендуется каждые 15—20 минут измерять артериальное давление и пульс, каждый час — температуру. Далее эти показатели оценивают один раз в час. Если реакций на ритуксимаб нет, скорость введения каждый час повышают на 50 мл/ч, максимальная скорость — 400 мл/ч.

Если первое введение ритуксимаба прошло без реакций, на после-

дующих циклах можно начинать со скорости 100 мл/ч и увеличивать ее на 100 мл/ч, но не более 400 мл/ч.

Если наблюдается умеренная реакция (например, повышение температуры $< 38^{\circ}\text{C}$), введение временно приостанавливают или снижают скорость на 50 мл/ч.

Если появляются:

- осиплость голоса и заложенность носа,
 - бронхоспазм,
 - аллергическая реакция (сыпь на коже),
 - лихорадка с потрясающим ознобом,
 - снижение артериального давления,
- необходимо остановить инфузию и повторить премедикацию. По показаниям вводят:
- преднизолон, 100—200 мг, или дексаметазон, 4—8 мг, внутривенно в 100 мл физиологического раствора;
 - бронходилататоры;
 - наркотические анальгетики.

При успешном купировании перечисленных осложнений введение ритуксимаба возобновляют на следующий день.

7. Оценка эффекта

Эффект терапии оценивается по физикальным данным и анализу крови перед каждым следующим курсом.

Окончательная оценка эффекта проводится в срок от 1 до 3 месяцев после завершения терапии.

Критерии оценки эффективности

Полная ремиссия

Полная ремиссия — исчезновение всех проявлений болезни.

Частичная ремиссия

Частичная ремиссия — сокращение опухоли более чем на 50%.

Прогрессия

Отрицательная динамика со стороны по крайней мере одного проявления опухоли (нарастание лимфоцитоза, рост размеров лимфоузлов, рост размеров селезенки).

Стабилизация опухоли

Ответ в пределах от -49% до $+49\%$.

Детальные рекомендации по оценке эффективности терапии приведены в следующих разделах.

Графическая демонстрация критериев эффективности приведена на рис. 2.

Статус на момент начала терапии				
+100%	+50%	0	-50%	-100%
Опухоль растет			Опухоль сокращается	Нет опухоли
Прогрессия	Стабилизация		ЧР	ПР
Неблагоприятный ответ			Благоприятный ответ	

Рисунок 2. Наглядная демонстрация критериев эффективности. ПР — полная ремиссия, ЧР — частичная ремиссия.

7.1. Краткая характеристика ответа на терапию

Ответ на терапию оценивается по двум группам признаков: группа А относится к массе опухоли; группа В — к восстановлению костного мозга (табл. 6).

Таблица 6. Краткая характеристика ответа на терапию

Параметр	Полная ремиссия	Частичная ремиссия	Прогрессия	Стабилизация
Группа А				
Лимфоузлы	Не более 1,5 см	Уменьшение > 50%	Увеличение > 50%	Изменение от -49% до +49%
Печень и селезенка	Нормальные размеры	Уменьшение > 50%	Увеличение > 50%	Изменение от -49% до +49%
Лимфоцитоз	Отсутствует	Уменьшение > 50%	Увеличение > 50%	Изменение от -49% до +49%
Костный мозг	Нормоклеточный, < 30% лимфоцитов, отсутствие скоплений В-лимфоцитов	Уменьшение инфильтрации более чем на 50%, наличие В-клеточных инфильтратов либо исследование не выполнялось	Нарастание инфильтрации костного мозга	Отсутствие изменений в степени инфильтрации костного мозга
В-симптомы	Нет	Любые	Любые	Любые
Группа В				
Тромбоциты	> $100 \times 10^9/\text{л}$	> $100 \times 10^9/\text{л}$ или повышение > 50% от исходного уровня	Снижение > 50% от исходного уровня, связанное с ХЛЛ	Изменение от -49% до +49%
Гемоглобин	> 110 г/л (без трансфузий и эритропоэтина)	> 110 г/л или повышение > 50% от исходного уровня	Снижение более чем на 20 г/л, связанное с ХЛЛ	Повышение до < 110 г/л или < 50% от исходного уровня, снижение менее чем на 20 г/л
Гранулоциты	> $1,5 \times 10^9/\text{л}$	> $1,5 \times 10^9/\text{л}$ или увеличение > 50% от исходного уровня	Любой уровень	Любой уровень

7.2. Полная ремиссия (ПР)

Полная ремиссия — исчезновение всех проявлений болезни.

Сроки обследования

В отсутствие признаков прогрессии на фоне лечения оценка полноты ремиссии проводится в течение 3 месяцев после завершения терапии (минимум через 1 месяц; оптимальный срок — 2—3 месяца от последнего дня введения препаратов).

Физикальное обследование

- Отсутствие лимфоцитоза в периферической крови.
- Отсутствие значимой лимфаденопатии при физикальном исследовании (допускается наличие единичных увеличенных лимфоузлов размерами до 1,5 см).
- Отсутствие спленомегалии и гепатомегалии при физикальном исследовании.
- Отсутствие В-симптомов.

УЗИ и компьютерная томография

Выполнение УЗИ обязательно в любом случае. Если по данным физикального исследования и картины крови констатируется полная ремиссия, целесообразно выполнение компьютерной томографии.

- Отсутствие увеличенных лимфоузлов (более 1,5 см) при КТ грудной клетки и брюшной полости.
- Нормальные размеры печени и селезенки по данным КТ.

Анализ крови

- Гранулоциты более $1,5 \times 10^9$ /л.
- Тромбоциты более 100×10^9 /л.
- Гемоглобин более 110 г/л без трансфузий.

Трепанобиопсия

Больным в полной ремиссии обязательно проводится трепанобиопсия через 2—3 месяца после окончания последнего курса. При полной ремиссии в костном мозге не должно быть лимфоидной инфильтрации, но могут выявляться нодулярные скопления лимфоцитов, экспрессирующие Т-клеточные маркеры. Во всех случаях остаточной нодулярной инфильтрации должно выполняться иммуногистохимическое исследование.

Если в костном мозге выявляется гипоплазия или аплазия, исследование повторяют через 1—2 месяца при восстановлении показателей крови. Интервал между окончанием терапии и оценкой костного мозга не должен превышать 6 месяцев.

Полная цитопеническая ремиссия (ПРц)

Констатируется у больных, у которых выявляется полная ремиссия, но в течение 6 и более месяцев сохраняется цитопения, связанная не с

ХЛЛ, а с токсическим действием химиотерапии. В костном мозге, как правило, выявляется аплазия.

7.3. Частичная ремиссия (ЧР)

Частичная ремиссия — сокращение опухоли более чем на 50%. Считается положительным результатом лечения.

Сроки обследования

В отсутствие признаков прогрессии на фоне лечения оценка частичной ремиссии проводится в сроки от 1 до 3 месяцев от последнего курса. При констатации частичной ремиссии необходима ее повторная оценка через 2—3 месяца, поскольку критерии частичной ремиссии должны соблюдаться по крайней мере в течение 2 месяцев. В данном протоколе можно ориентироваться на данные УЗИ. КТ — желательное, но не необходимое исследование.

Порядок обследования

Частичную ремиссию подтверждают дважды с интервалом минимум 2 месяца.

Признаки группы А

1. Снижение уровня лимфоцитов более чем на 50% по сравнению с уровнем до лечения.
2. Сокращение размеров лимфоузлов более чем на 50%, отсутствие новых увеличенных лимфоузлов:
 - сокращение более чем на 50% суммы наибольших диаметров лимфоузлов. При наличии множественной лимфаденопатии в оценку включают шесть самых больших лимфоузлов. Если увеличено менее шести лимфоузлов, учитывают все;
 - отсутствие новых увеличенных лимфоузлов;
 - отсутствие роста ранее увеличенных лимфоузлов. Если размер лимфоузла увеличивается на 25%, но не превышает 2 см, такое увеличение не считается значимым.
3. Сокращение размеров печени и селезенки более чем на 50%, считая от величины, на которую эти органы были увеличены исходно. Оценка должна проводиться по данным УЗИ или, предпочтительно, по данным КТ. Если отмечается рост селезенки при сокращении размеров лимфоузлов и лимфоцитоза, частичной ремиссии нет.
4. Сокращение инфильтрации костного мозга более чем на 50%.

Признаки группы В

1. Гранулоциты — $1,5 \times 10^9/\text{л}$ и более или повышение числа гранулоцитов более чем на 50% от исходного уровня без поддержки препаратами Г-КСФ.
2. Тромбоциты — $100 \times 10^9/\text{л}$ и более или повышение числа тромбоцитов более чем на 50% от исходного уровня без трансфузий.

3. Гемоглобин — 110 г/л и более или повышение уровня гемоглобина более чем на 50% от исходного уровня без трансфузий и эритропоэтина.

7.4. Прогрессия

Прогрессия констатируется при отрицательной динамике со стороны хотя бы одного проявления опухоли: нарастание лимфоцитоза, увеличение размеров лимфоузлов, селезенки, нарастание цитопении (цитопения не оценивается во время лечения, только по его окончании).

Прогрессия практически всегда диагностируется врачом без помощи компьютерной томографии и УЗИ. Поэтому для констатации прогрессии КТ не требуется. Достаточно физикального исследования, анализа крови и УЗИ.

Сроки и порядок обследования

Прогрессия констатируется в момент возникновения. Во время лечения рекомендуется проводить физикальное обследование перед каждым следующим курсом и выполнять УЗИ после 2-го (в протоколе для молодых пациентов), 3-го (в протоколе для пожилых пациентов) и 6-го курсов. Более частое выполнение УЗИ — по решению лечащего врача. В период наблюдения после терапии рекомендуется обследовать больного 1 раз в 3 месяца.

Прогрессия, выражающаяся в нарастающей цитопении, может констатироваться только по окончании терапии. Цитопения, развившаяся во время терапии, может быть вызвана токсическим действием химиотерапии и поэтому не считается признаком прогрессии.

Прогрессия констатируется при наличии по крайней мере одного из шести признаков.

1. Увеличение числа циркулирующих лимфоцитов более чем на 50%.
2. Рост ранее увеличенных лимфоузлов, появление новых увеличенных лимфоузлов:
 - появление новых увеличенных лимфатических узлов > 1,5 см;
 - для ранее увеличенных лимфоузлов:
 - для лимфоузлов размерами от 1 до 1,5 см увеличение должно составлять более 50% и превышать 2 см;
 - при множественной лимфаденопатии — увеличение более чем на 50% суммы диаметров нескольких лимфоузлов.
3. Увеличение селезенки и печени:
 - увеличение размеров печени и селезенки более чем на 50%, считая от величины, на которую эти органы были увеличены исходно;
 - увеличение селезенки и печени, если ранее они не были увеличены.
4. Появление органных инфильтратов, не выявлявшихся прежде (плеврит, лейкемиды, инфильтрация мозговых оболочек и др.).
5. Развитие синдрома Рихтера (диагностируется по биопсии лимфоузла).
6. Нарастание инфильтрации в костном мозге по результатам трепанобиопсии.

7. Появление анемии и/или тромбоцитопении, обусловленных ин-
фильтрацией костного мозга (оценивается после терапии):
- снижение уровня гемоглобина на 20 г/л и более или ниже 100 г/л, не связанное с гемолизом;
 - снижение числа тромбоцитов более чем на 50% или ниже $100 \times 10^9/\text{л}$.

7.5. Стабилизация опухоли

Стабилизация опухоли расценивается как отсутствие эффекта. Стабилизацию констатируют у больных, которые не удовлетворяют критериям частичной ремиссии, но не имеют очевидных признаков прогрессии (ответ в пределах от -49% до $+49\%$, см. рис. 2).

7.6. Фаза наблюдения и временные показатели эффективности

Временные показатели эффективности являются главной целью исследования. В связи с этим после завершения терапии пациенты должны наблюдаться 1 раз в 3 месяца на протяжении 5 лет.

Продолжительность ответа: интервал от последнего дня последнего цикла до дня констатации прогрессии (этот показатель учитывается у больных с полной и частичной ремиссией).

Беспрогрессивная выживаемость: интервал от первого дня терапии до дня констатации прогрессии (по критериям прогрессии).

Бессобытийная выживаемость: интервал от первого дня терапии до одного из следующих событий (что наступит раньше):

- появления признаков прогрессии (в том числе на фоне терапии);
- назначения нового варианта терапии по поводу рецидива;
- смерти (от ХЛЛ, осложнений ХЛЛ или осложнений терапии).

Общая выживаемость: интервал от первого дня терапии до смерти.

Первичная резистентность

В данном протоколе констатируется только у больных, получающих флударабин-содержащие режимы в первой линии. Под первичной резистентностью понимается прогрессия на фоне терапии или в течение 6 месяцев от окончания лечения.

Рецидив

Рецидив констатируется только у больных, у которых получена полная или частичная ремиссия, сохранявшаяся по крайней мере 6 месяцев от окончания терапии. **Критерии рецидива совпадают с критериями прогрессии.**

Минимальная остаточная болезнь

В рамках данного протокола оценка минимальной остаточной болезни будет проводиться с помощью проточной цитофлуориметрии. Исследование костного мозга на минимальную остаточную болезнь будет проводиться у всех больных, у которых опухолевые клетки не выявляются в крови.

7.7. Оценка токсичности

Гематологическая токсичность

Многие пациенты с ХЛЛ перед началом лечения имеют цитопению. Поэтому оценка цитопении по стандартным критериям для солидных опухолей, где не учитывается исходный уровень цитопении, неприемлема. В данном протоколе используются критерии токсичности, предложенные Международной рабочей группой в 1996 г. и оставленные в рекомендациях 2008 г. (табл. 7).

Таблица 7. Критерии гематологической токсичности

Снижение уровня тромбоцитов или гемоглобина от исходного уровня, %	Степень токсичности	Уровень нейтрофилов ($\times 10^9/\text{л}$)
0—10	0	$> 2,0$
11—24	1	1,5—2,0
25—49	2	1,0—1,5
50—74	3	0,5—1,0
> 75	4	$< 0,5$

Инфекционные осложнения

Частота инфекций — объективный показатель иммуносупрессивного эффекта терапии. При развитии инфекции необходимо указать ее этиологию — бактериальная, вирусная, грибковая, неустановленная (доказательства — по возможности), а также тяжесть. Предусмотрено три степени тяжести:

- легкая инфекция (не требует госпитализации, антибиотики перорально или не нужны);
- тяжелая (требует госпитализации, антибиотики внутривенно);
- фатальная (смерть от инфекции).

Негематологическая токсичность

Негематологическая токсичность оценивается по обычным критериям (табл. 8).

Таблица 8. Градации негематологической токсичности

Градация	1	2	3	4
Тошнота/рвота	Тошнота	Единичные эпизоды рвоты	Рвота требует терапии	Неукротимая рвота
Алопеция	Минимальная потеря волос	Фрагментарное выпадение волос	Тяжелое облысение	Тотальное облысение
Стоматит	Покраснение, болезненность	Язвы, но возможен прием твердой пищи	Язвы, возможен прием жидкой пищи	Прием пищи невозможен

Таблица 8 (окончание). Градации негематологической токсичности

Градация	1	2	3	4
Диарея	< 2 дней	> 2 дней, но прошла без лечения	Требуется лечения	Геморрагический колит, дегидратация
Инфекции	Назначение антибиотиков не требуется	Локальная инфекция, требует назначения антибиотиков	Тяжелая инфекция, требует внутривенных антибиотиков	Угрожающая жизни инфекция, сепсис
Лихорадка на фоне нейтропении	37—38°C	38—40°C	> 40°C, < 24 ч	Лихорадка с артериальной гипотензией; > 40°C, > 24 ч

Литература

1. Hamblin T. Autoimmune disease and its management in chronic lymphocytic leukemia // In: Cheson B, ed. Chronic Lymphocytic Leukemias. 2 ed. — New York: Marcel Dekker, 2001; p. 435–458.
2. Tam CS, O'Brien S, Wierda W et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. Blood 2008; 112:975–980.
3. 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; 376:1164–1174.
4. Rai KR, Peterson BL, Kolitz J et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2000; 343: 1750–1757.
5. Eichhorst B, Busch R, Hopfinger G et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2006; 107:885–891.
6. Knauf W, Lissitchkov T, Aldoud A et al. Bendamustine versus chlorambucil in treatment-naïve patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (BCLL): Results of an international phase III study. Blood 2007; 110:609A (Abstract 2043).
7. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. Blood 2004; 103: 3278–3281.
8. Karlsson C, Norin S, Kimby E et al. Alemtuzumab as first-line therapy for B-cell chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of clinical effects, infectious complications and risk of Richter transformation. Leukemia 2006; 20: 2204–2207.
9. Lundin J, Kimby E, Björkholm M et al. Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). Blood 2002; 100: 768–773.
10. Moreton P, Kennedy B, Lucas G et al. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. J Clin Oncol 2005; 23:2971–2979.

11. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5616–5623.
12. Hallek M, Eichhorst BF. Chemotherapy combination treatment regimens with fludarabine in chronic lymphocytic leukemia. *Hematol J* 2004; 5(Suppl 1):S20–S30.
13. Bosch F, Ferrer A, Villamor N et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia: high response rate and disease eradication. *Clin Cancer Res* 2008; 14:155–161.
14. Bosch F, Ferrer A, Lopez-Guillermo A et al. Fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone in the treatment of resistant or relapsed chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2002; 119:976–984.
15. Bellosillo B, Villamor N, Colomer D et al. In vitro evaluation of fludarabine in combination with cyclophosphamide and/or mitoxantrone in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 94:2836–2843.
16. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006; 107:885–891.
17. Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR et al. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. *J Clin Oncol* 2007; 25:793–798.
18. Catovsky D, Richards S, Matutes E et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:230–239.
19. Byrd JC, Peterson B, Morrison VA et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood* 2003; 101:6–14.
20. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23:4079–4088.
21. 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; 376:1164–1174.
22. Lepage S, Aurran T, Mahe B et al. Immunochemotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) versus fludarabine (F), cyclophosphamide (C) and MabCampath (Cam) (FCCam) in previously untreated patients (pts) with advanced B-chronic lymphocytic leukemia (B-CLL): experience on safety and efficacy within a randomised multicenter Phase III Trial of the french Cooperative Group On CLL and WM (FCGCLL/MW) and the 'Groupe Ouest-Est d'Etudes Des Leucemies Aigues Et Autres Maladies Du sang' (GOELAMS): CLL2007FMP (for fit medically patients). 2009 ASH Annual Meeting Abstracts. *Blood* 2009; 114(22): Abstract 538.
23. Balducci L, Yates J. General guidelines for management of older patients with cancer. *Oncology* 2000; 14:221–227.
24. Eichhorst B, Goede V, Hallek M. Treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2009; 50:171–178.
25. Goede V, Hallek M. Elderly patients in clinical trials: new fitness-adapted concepts. *Internist (Berl)* 2007; 48:1232–1237.

26. Chapel H, Dicato M, Gamm H et al. Immunoglobulin replacement in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a comparison of two dose regimes. *Br J Haematol* 1994; 88:209–212.
27. Jurlander J, Geisler CH, Hansen MM. Treatment of hypogammaglobulinaemia in chronic lymphocytic leukaemia by low-dose intravenous gammaglobulin. *Eur J Hematol* 1994; 53:114–118.

Л. С. Аль-Ради, С. К. Кравченко

**Протокол диагностики
и лечения
волосатоклеточного
лейкоза**

Руководитель протокола

С. К. Кравченко
тел. +7 (495) 613-2446
krav@blood.ru

Координатор

Л. С. Аль-Ради
тел. +7 (495) 612-4866
lalradi@gmail.com

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Выражаем благодарность и признательность за совместную работу нашим глубокоуважаемым коллегам: д. м. н. А. В. Пивнику, Б. В. Зингерману, Л. Ю. Тихоновой, В. Н. Двирнык, А. Г. Дроздовой, к. б. н. Р. С. Самойловой, к. б. н. О. А. Дягелевой, к. м. н. И. Н. Наумовой, к. м. н. И. Б. Капланской, к. м. н. Е. Н. Гласко, д. м. н. А. М. Ковригиной и к. м. н. Е. Ю. Варламовой (Москва).

Введение

В повседневной клинической практике гематолога пациенты с волосатоклеточным лейкозом (ВКЛ) встречаются нечасто в связи с относительной редкостью этого заболевания, традиционно считающегося болезнью пожилого возраста [1]. Тем не менее дифференциальная диагностика цитопений, лимфоцитозов и спленомегалий требует обязательного включения ВКЛ в рутинный круг исключаемых заболеваний, и в последние годы с появлением более тонких методов диагностики ВКЛ выявляется все чаще, в том числе у пациентов молодого и среднего возраста [2]. В клинике ГНЦ мониторинг результатов диагностики и лечения больных с ВКЛ ведется на постоянной основе с 1995 г., когда арсенал немногочисленных лечебных методов при этом заболевании пополнился кладрибином — препаратом из новой группы аналогов пуринов. С этого времени у нас находятся под наблюдением многочисленные пациенты из России и стран бывшего СССР, что позволило изучить особенности течения ВКЛ у максимально представительной группы больных с этой относительно редкой нозологией (к настоящему времени — 268 пациентов) и оптимизировать протоколы диагностики и лечения ВКЛ.

ВКЛ — хроническое лимфопролиферативное заболевание, выделенное в 1958 г. из хронического лимфолейкоза, которое характеризуется преимущественным поражением костного мозга и селезенки [3, 4]. Морфологическим субстратом болезни служат В-лимфоциты со своеобразной морфологией и фенотипом [5, 6]. Основные признаки заболевания — панцитопения с лимфоцитозом и спленомегалия.

Ежегодная заболеваемость ВКЛ в Европе и США составляет 1—1,5 на 100 000 населения. В мире на его долю приходится примерно 2% всех лейкозов; средний возраст заболевших больше 50 лет, мужчины болеют в 2—4 раза чаще, чем женщины [1]. Данных по заболеваемости ВКЛ в России нет в связи с отсутствием эпидемиологических исследований и регистра. При анализе собственных данных мы выявили довольно много (28%) заболевших в молодом возрасте (до 45 лет). В нашей популяции заболевание встречалось у мужчин в 2 раза чаще, чем у женщин.

Диагностика ВКЛ

На ранних этапах болезни симптомов может не быть, и патология обнаруживается лишь при случайном исследовании крови или УЗИ брюшной полости, однако с течением времени возникают симптомная цитопения, спленомегалия, интоксикация.

Для ВКЛ характерно изолированное увеличение селезенки — от незначительного до гигантского, без очаговых образований в ее структуре, однако встречаются варианты ВКЛ без спленомегалии. Увеличения периферических лимфоузлов при ВКЛ нет, но примерно у 25% пациентов выявляется увеличение висцеральных лимфоузлов — чаще незначитель-

ное увеличение единичных абдоминальных лимфоузлов при выраженной спленомегалии (редко внутригрудных, еще реже — значительное увеличение в виде конгломератов) [7—9]. Проявления цитопении (одно-, двух- или трехостковой) зависят от степени ее выраженности, но в целом анемия подолгу бывает компенсированной, тромбоцитопения часто бессимптомная или с умеренно выраженным геморрагическим синдромом, обычно кожным. Основным и жизнеугрожающим осложнением ВКЛ являются инфекционно-воспалительные состояния, склонные к септическому течению и абсцедированию, возникающие в связи с лейкопенией и/или нейтропенией, моноцитопенией [10, 11].

Нейролейкемия не характерна для ВКЛ, менингеальные симптомы требуют исключения бактериального, вирусного или туберкулезного менингита. Моноклональная секреция при ВКЛ встречается редко (10—15% случаев), в основном представлена незначительной секрецией парапротеина класса G, однако мы наблюдали несколько случаев классического ВКЛ со значимой моноклональной секрецией [12—14]. Специфическое поражение нелимфатических органов встречается крайне редко, клиническая картина при этом зависит от локализации поражения (кожа, кости, легкие, почки, центральная нервная система и др.). Исключением служит поражение печени, которое всегда выявляется при биопсии или аутопсии, характеризуется диффузной инфильтрацией, но обычно не приводит к увеличению и нарушению функции органа.

Клинические варианты ВКЛ

Существуют две основные формы ВКЛ: классическая, или типичная, форма, протекающая с лейкопенией, и вариантная форма — с нормальным или повышенным уровнем лейкоцитов (в нашей популяции отмечена у 24% больных) [15]. Описан также особый японский вариант ВКЛ: встречается в Японии, в основном у женщин старшего возраста, протекает так же, как вариантная форма, без лейкопении [16].

Клинические проявления классической и вариантной форм в общих чертах сходны, однако при вариантной форме ВКЛ в несколько раз чаще возникают массивная спленомегалия и висцеральная лимфаденопатия (иногда с формированием конгломератов лимфоузлов), а также чаще развиваются тяжелые инфекционные проявления в дебюте болезни и на начальных этапах терапии [2]. Иногда при вариантной форме отмечаются aberrации обычного для ВКЛ фенотипа лимфоидных клеток и худший ответ на стандартное лечение [6, 17].

Протокол диагностики ВКЛ

1. Клинический анализ крови с описанием морфологии лимфоцитов.
2. Определение тартрат-устойчивой кислой фосфатазы (TRAP) в лимфоцитах крови и/или костного мозга.
3. Цитологическое исследование костного мозга (миелограмма).
4. Гистологическое исследование костного мозга (трепанобиопсия).

5. Иммунофенотипирование лимфоцитов крови или костного мозга с общими В- и Т-клеточными маркерами и маркерами ВКЛ.
6. Иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата и биоптата селезенки с маркерами ВКЛ (по показаниям).
7. Определение мутационного статуса лимфоцитов методом ПЦР.
8. Иммунохимическое исследование сыворотки и суточной мочи.
9. УЗИ и КТ брюшной и грудной полостей.

Трактовка результатов исследований

1. *Подсчет лейкоцитарной формулы и морфологическое исследование лимфоцитов* при клиническом анализе крови выявляют лимфоцитоз с наличием популяции клеток более крупного размера, с гомогенным разреженным хроматином ядра округлой или овальной, реже бобовидной формы, с довольно широкой бледной цитоплазмой. Характерен неровный, фестончатый, с отростками или ворсинками край цитоплазмы лимфоцитов. Для типичной формы ВКЛ также характерна моноцитопения. Отсутствие моноцитопении встречается при вариантной форме ВКЛ и в случае сопутствующей микобактериальной инфекции (особенно туберкулеза).
2. *Цитохимическое исследование лимфоцитов на TRAP* при ВКЛ дает положительные результаты в ворсинчатых лимфоцитах. Этот вид фермента изредка может выявляться при других лимфопролиферативных заболеваниях, однако высокая активность тартрат-устойчивой кислой фосфатазы типична именно для ВКЛ и встречается в 95% случаев.
3. *Миелограмма* позволяет выявить и исследовать цитохимически характерные ворсинчатые лимфоциты («волосатые клетки»), которых в костном мозге часто больше, чем в крови. Характерной особенностью ВКЛ является трудность аспирации костного мозга при пункции («сухая пункция»), что связано со свойственным ВКЛ фиброзом костного мозга.
4. *Трепанобиопсия* обязательна для дифференциального диагноза ВКЛ, так как позволяет выявить специфическую лимфоидную инфильтрацию и оценить резервы кроветворения. Характерно уменьшение элементов нормального гемопоэза и диффузная или диффузно-очаговая инфильтрация костного мозга неплотными расположенными зрелыми лимфоцитами с довольно крупной неровной цитоплазмой. Типичны фиброз, нарушения микроциркуляции в виде полей кровоизлияний, растянутых синусов — картина, позволяющая отграничить этот вид лейкоза от других заболеваний. Диагноз ВКЛ может быть подтвержден иммуногистохимическим исследованием (ИГХ), которое выявляет В-лимфоциты с характерными для ВКЛ маркерами: DBA.44 (CD72), CD25, CD11c, CD103, анти-TRAP, CD123, аннексином-1. Часто встречается экспрессия циклина D1, не связанная, однако, в отличие от лимфомы мантийной зоны, с транслокацией t(11;14) (и, соответственно, не сопровождающаяся реаранжировкой или амплификацией *BCL-1*).

5. *Морфологическое исследование ткани селезенки и печени* выполняется в случае диагностической или лечебной спленэктомии. Оно выявляет лимфоидную инфильтрацию в красной пульпе, при этом белая пульпа обычно атрофирована. Опухолевая инфильтрация приводит к образованию так называемых «кровяных озер», которые представляют собой растянутые кровью синусы. В печени опухолевая инфильтрация располагается не только в портальных трактах, но и в синусоидах. Уточнению диагноза может помочь *иммуногистохимическое исследование ткани селезенки* на наличие характерных для ВКЛ маркеров.
6. *Иммунофенотипирование лимфоцитов крови и/или костного мозга* обязательно для верификации диагноза ВКЛ и позволяет с максимальной достоверностью отличить его от гематологических и негематологических заболеваний со сходной клинической картиной. Не выявлено какого-то одного маркера ВКЛ, поэтому для точного диагноза необходимо оценивать достаточно широкую панель В- и Т-клеточных CD-маркеров, включая наиболее типичные для ВКЛ маркеры CD11c, CD25, CD103, FMC7, CD200, LIAR-1. Для ВКЛ характерны экспрессия общих В-клеточных маркеров с сильной экспрессией CD19, CD20, CD22, CD79a, отсутствие экспрессии CD5, CD10, CD23, CD43 и яркая экспрессия вышеупомянутых CD11c, CD25, CD103, FMC7, CD200, LIAR-1. Встречаются (чаще в молодом возрасте и при вариантной форме ВКЛ) отклонения (аберрации) фенотипа — наличие нетипичных для ВКЛ маркеров CD10 и CD23, отсутствие (или слабая экспрессия) типичных маркеров CD11c, CD25, CD103, FMC7.
7. *Определение мутационного статуса лимфоцитов методом ПЦР* проводится для выявления прогностически неблагоприятной, по литературным данным, немутированной формы ВКЛ. Материал пригоден для выполнения исследования на В-клональность (в случае сомнений в наличии В-клеточного лимфопролиферативного заболевания) и выявления мутации гена *BRAF* (возможной мишени в будущих протоколах лечения).
8. *Иммунохимическое исследование* проводится для выявления моноклональной секреции. Парпротеинемия в целом не характерна для ВКЛ, встречается редко (по нашим данным, до 10%) и чаще бывает следовой, при этом преимущественно выявляется IgG. Прогностическое значение наличия моноклональной секреции не установлено. Выявление значимой секреции — повод к ревизии диагноза, так как она существенно чаще встречается при очень сходной по клиническим проявлениям лимфоме маргинальной зоны селезенки, требующей другого лечения.
9. *УЗИ и КТ брюшной и грудной полостей* позволяют оценить степень увеличения селезенки и ее структуру. Наличие очагового поражения не характерно для ВКЛ и требует исключения селезеночной формы диффузной В-крупноклеточной лимфомы. У 15—25% пациентов встречается увеличение висцеральных лимфоузлов (обычно небольшое, чаще абдоминальных, реже внутригрудных), несколько чаще при вариантной форме заболевания.

Критерии диагноза ВКЛ

Типичная клиническая картина ВКЛ характеризуется одно-, двух- или трехростковой цитопенией и/или спленомегалией без лимфаденопатии, однако могут встречаться варианты без цитопении или без спленомегалии. Диагноз ВКЛ считается установленным при наличии следующих данных:

1. Более 10% ворсинчатых лимфоцитов («волосатых клеток») в крови и/или костном мозге.
2. Положительная реакция ворсинчатых лимфоцитов на TRAP.
3. Выявление специфичного для ВКЛ иммунофенотипа лимфоидных клеток: λ - или κ -клон В-лимфоцитов с положительными маркерами CD19, CD20, CD22, мембранными иммуноглобулинами, CD25, CD11c; CD103, FMC7, анти-ВКЛ (DBA.44), HC2, CD85 при отрицательных маркерах CD5, CD10, CD23, CD43.
4. Характерная для ВКЛ лимфоидная инфильтрация костного мозга в трепанобиоптате (с положительными маркерами ВКЛ при ИГХ).
5. Характерная для ВКЛ лимфоидная инфильтрация красной пульпы в биоптате селезенки при спленэктомии (с положительными маркерами ВКЛ при ИГХ).

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводится с другими лимфопролиферативными заболеваниями, протекающими с цитопенией, лимфоцитозом и со спленомегалией (лимфома маргинальной зоны селезенки, Т-клеточная лимфома, селезеночная форма диффузной В-крупноклеточной лимфомы и хронического лимфолейкоза), а также с другими гематологическими (апластическая анемия, миелодиспластический синдром, миелофиброз) и негематологическими (болезнь Гоше, гепатиты и циррозы, аутоиммунные нарушения) заболеваниями со сходной симптоматикой.

Протокол обследования перед началом терапии при установленном диагнозе ВКЛ

Обследование направлено на выяснение исходной степени поражения костного мозга, селезенки и висцеральных лимфоузлов (для последующего контроля эффективности терапии) и на выявление осложнений и сопутствующих заболеваний, влияющих на терапию.

1. Клинический анализ крови с окрашенным мазком (при наличии анемии — с подсчетом ретикулоцитов).
2. Клинический анализ мочи.
3. Биохимический анализ крови (общий белок и белковые фракции, креатинин, мочевины, мочевиная кислота, билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ).

4. При наличии анемии — исключение гемолиза, определение уровней железа, витамина В₁₂, фолиевой кислоты, эритропоэтина.
5. Стандартная коагулограмма (АЧТВ, ПТИ, ТВ, фибриноген).
6. Исследование крови на гепатиты, ВИЧ, сифилис.
7. Группа крови, резус-фактор.
8. Электрокардиография.
9. Эхокардиография (по показаниям).
10. Рентгенологическое исследование легких и средостения.
11. УЗИ брюшной полости.
12. КТ органов брюшной и грудной полостей, малого таза (по показаниям).
13. Осмотр гинеколога или уролога.
14. Фиброгастродуоденоскопия, колоноскопия, бронхоскопия (по показаниям, с биопсией при наличии видимых изменений слизистой).
15. Лапароцентез, плевральная пункция (по показаниям, с цитологическим, иммунофенотипическим, молекулярно-биологическим исследованием).
16. Биопсия лимфоузла или другого пораженного органа (по показаниям, с цитологическим, гистологическим, иммунофенотипическим, молекулярно-биологическим исследованием).

Лечение ВКЛ

Естественное течение ВКЛ варьирует от доброкачественного, с медленным нарастанием проявлений заболевания в течение многих лет, до быстрого прогрессирования с появлением симптомной цитопении, приводящей к гибели больных, в первую очередь от инфекционных осложнений [18]. Средняя продолжительность жизни больных ВКЛ без лечения составляет примерно 5 лет. Предпринимавшиеся ранее попытки моно- и полихимиотерапии ВКЛ различными цитостатиками были в основном неэффективны, а глюкокортикоиды лишь усугубляли частоту и тяжесть инфекционных осложнений. Терапия нецитостатическими препаратами (карбонатом лития, андрогенами), другими методами (трансфузиями лейкоконцентрата, лейкаферезом и т. п.) также была безуспешна.

Спленэктомия

Спленэктомия была единственным адекватным методом лечения ВКЛ до 1984 г. Удаление селезенки быстро ликвидирует цитопению, но лишь у 20% больных — на длительный срок; у большинства же эффект спленэктомии сохраняется менее 1 года с неизбежной в дальнейшем прогрессией заболевания [19, 20]. В настоящее время спленэктомия применяется ограниченно: при симптомной тромбоцитопении, при неэффективности или невозможности лекарственной терапии (вследствие анафилаксии), при осложнениях спленомегалии (инфаркты, разрыв).

Препараты интерферона альфа

Интерферон альфа (ИФ α), впервые примененный для лечения ВКЛ в 1984 г., существенно улучшил течение и прогноз ВКЛ: увеличилась продолжительность жизни, общая выживаемость за 6-летний период составила 83%, а безрецидивная выживаемость — 28%. Тем не менее полные ремиссии даже при длительном применении интерферона (более года) достигаются в 5—10% случаев, частичные ремиссии — в 70% случаев. Прекращение лечения у большинства больных с полной ремиссией и у всех больных с частичной ремиссией приводит к рецидиву заболевания [21—23]. Поэтому в настоящее время интерферон применяется нами только в качестве I этапа терапии для профилактики длительного миелотоксического агранулоцитоза вследствие цитостатической терапии.

Аналоги пуринов

Появление новой группы лекарственных средств — аналогов пуринов, а именно 2-дезоксикоформицина (пентостатин) и 2-хлордезоксиаденозина (кладрибин), кардинально улучшило результаты лечения ВКЛ. Применение аналогов пуринов приводит к достижению более чем 80% полных ремиссий, в том числе и у больных с неэффективностью иной терапии. Достижимые в оставшемся проценте случаев частичные ремиссии также являются в большинстве своем стойкими и не требующими поддерживающей терапии. После появления аналогов пуринов продолжительность жизни больных ВКЛ стала сравнима с общей в популяции [24, 25].

Кладрибин

В связи с большей токсичностью пентостатина (нейротоксичность, нефротоксичность, гепатотоксичность, развитие тяжелых инфекционных осложнений) и большей длительностью терапии по сравнению с кладрибином с 1990-х гг. именно кладрибин стал препаратом выбора при лечении ВКЛ. Результативность применения одного курса кладрибина в дозе 0,1 мг/кг/сут в течение 7 дней или 0,14 мг/кг/сут в течение 5 дней в виде 2-часовой внутривенной инфузии или подкожного введения при ВКЛ очень высока: частота полных ремиссий составляет свыше 85%, а общая эффективность приближается к 100%; при этом ремиссии многолетние, не требующие проведения поддерживающей терапии [26—29]. Кладрибин, не обладая в применяемых при ВКЛ дозах нейро-, нефро- и гепатотоксичностью, имеет гематологическую токсичность, проявляющуюся в основном глубокой и длительной нейтропенией. На основании нашего опыта лечения кладрибином 219 пациентов с ВКЛ известно, что предотвратить миелотоксический агранулоцитоз при применении кладрибина можно с помощью предварительного короткого 3—4-месячного курса лечения ИФ α .

Ритуксимаб

Несмотря на отличный эффект одного курса применения кладрибина, надежды на излечение ВКЛ все же не оправдались, так как в дальнейшем с помощью иммуногистохимических и молекулярно-биологических исследований выяснилось, что даже в полной клинико-гематологической ремиссии после лечения аналогами пуринов у больных сохраняется минимальный клон опухолевых клеток в костном мозге [30—33]. В дальнейшем примерно у 25% больных при 5-летнем и у 40% больных при 10-летнем наблюдении регистрируется рецидив заболевания. Для эрадикации минимальной остаточной болезни и для лечения рефрактерного или рецидивирующего ВКЛ в последнее десятилетие в мировой практике используют сочетание аналогов пуринов с моноклональными антителами к CD20 (ритуксимаб) [34, 35].

В августе 2011 г. были опубликованы данные II фазы исследования эффективности и безопасности последовательного применения кладрибина и ритуксимаба у 36 больных ВКЛ (из них 5 больных с вариантной формой) [36]. Ритуксимаб применялся в дозе 375 мг/м^2 1 раз в неделю (всего 8 введений), через 1 месяц после одного 5-дневного курса кладрибина. В результате все 100% больных достигли полной ремиссии; при дальнейшем наблюдении в сроки от 1 до 63 месяцев у одного больного развился рецидив и два пациента умерли от не связанных с лейкозом причин; у остальных 33 пациентов сохранялась полная ремиссия.

Мы применили ритуксимаб у 22 пациентов с ВКЛ, к настоящему времени терапия завершена у 19 больных, из них 13 были после первого раннего рецидива, двое — после второго рецидива и четверо — первичные больные молодого возраста. Ритуксимаб применялся в дозе 375 мг/м^2 с периодичностью от ежемесячной до ежеквартальной. Все больные остаются в ремиссии в сроки наблюдения от 4 до 36 месяцев.

Учитывая имеющиеся данные и собственный опыт лечения 268 больных ВКЛ, мы считаем целесообразным присоединение ритуксимаба к стандартной терапии у пациентов с повышенным риском раннего рецидива заболевания. К пациентам с риском раннего рецидива мы относим больных с дебютом ВКЛ в возрасте моложе 45 лет и больных с массивной лимфаденопатией. Возможно, к ним будут отнесены и больные с аберрациями фенотипа. Также ритуксимаб показан больным с классической или вариантной формой ВКЛ, у которых в анамнезе уже зафиксирован ранний рецидив (< 4 лет ремиссии) после предшествующей терапии кладрибином.

Протокол лечения ВКЛ

Стандартный протокол лечения ВКЛ состоит из двух коротких этапов: I этап — 3—4-месячный курс ИФ α , II этап — один курс кладрибина в дозе $0,1 \text{ мг/кг/сут}$ в течение 7 дней или $0,14 \text{ мг/кг/сут}$ в течение 5 дней в виде внутривенной инфузии или подкожного введения.

I этап: применение ИФ α в стандартном режиме — 3 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно, но в зависимости от показателей гемограммы и пере-

носимости доза ИФ α может варьировать от 1 до 3 млн МЕ и от 2 раз в неделю до ежедневного применения. В связи с частым развитием гриппоподобного синдрома на начальных этапах применения ИФ α терапию следует начинать с дозы 1 млн МЕ на фоне антипиретиков, постепенно увеличивая дозу до стандартной (3 млн МЕ). Терапия ИФ α проводится 3—4 месяца. Целью терапии является снижение числа лимфоцитов в гемограмме до $< 50\%$, что существенно уменьшает риск длительного миелотоксического агранулоцитоза на II этапе лечения. При этом на фоне лечения ИФ α еще до уменьшения лимфоцитоза увеличиваются число нейтрофилов и тромбоцитов, уровень гемоглобина и уменьшается размер селезенки за счет снижения степени инфильтрации костного мозга и селезенки опухолевыми лимфоцитами. ИФ α можно не применять при незначительном лимфоцитозе и минимальной инфильтрации костного мозга и отменять в случае непереносимости или развития осложнений.

II этап: проведение одного курса цитостатической терапии кладрибином в дозе 0,1 мг/кг/сут в течение 7 дней или 0,14 мг/кг/сут в течение 5 дней. Препарат может применяться внутривенно капельно в 500 мл физиологического раствора круглосуточными или 2-часовыми инфузиями или же подкожно. Эффективность всех трех указанных режимов введения, по имеющимся литературным данным и нашему опыту, одинакова.

Курс терапии кладрибином проводится без сопутствующей терапии, за исключением применения антибиотиков и ацикловира для профилактики инфекций (по показаниям). Во время лечения проводится контроль уровня лейкоцитов. На фоне терапии отмечаются закономерная лимфопения, прирост тромбоцитов и уровня гемоглобина. Полное восстановление гемограммы может потребовать нескольких месяцев.

Дополнительный III этап: у больных, относящихся к прогностически неблагоприятной группе (возраст дебюта болезни < 45 лет, значительная висцеральная лимфаденопатия, абберации фенотипа), для профилактики раннего рецидива целесообразно проведение курса терапии ритуксимабом в дозе 375 мг/м² 1 раз в месяц (всего 6—8 введений).

Оценка эффективности терапии

Поскольку эффект лечения проявляется постепенно, по мере уменьшения лимфоидной инфильтрации в костном мозге и селезенке и параллельного восстановления элементов нормального кроветворения, судить об эффективности терапии необходимо по динамике лабораторных показателей и размерам селезенки и лимфоузлов в течение длительного периода времени. Так, оценка эффективности терапии ИФ α проводится не ранее чем через 2 месяца после начала его применения. Терапия считается эффективной при наличии положительной динамики по всем или нескольким параметрам (уменьшение цитопении, лимфоцитоза и моноцитопении, сокращение размеров селезенки и висцеральной лимфаденопатии). При снижении лимфоцитоза до $\leq 50\%$ лечение ИФ α прекращают и проводят один курс химиотерапии кладрибином. Эффект терапии кладрибином оценивается непосредственно после курса химиотера-

пии по снижению числа лимфоцитов и уменьшению размеров селезенки (если сохранялось ее увеличение) и в динамике ежемесячно. Контрольное исследование костного мозга для оценки полноты ремиссии целесообразно проводить не ранее чем через 6 месяцев после завершения терапии кладрибином. Согласно современным рекомендациям английских гематологов, в случае достижения не полной, а частичной ремиссии оправдано проведение второго курса кладрибина (с добавлением ритуксимаба или без него). Возможно, это резонно, хотя при анализе собственных результатов лечения мы не отметили худшего прогноза у больных с достигнутой частичной ремиссией (в частности, с сохранением незначительной остаточной спленомегалии); при этом контроль ремиссии по костному мозгу в силу ряда причин мы проводили далеко не у всех больных с нормальной гемограммой. Мы считаем основным критерием эффективности лечения исчезновение ворсинчатых лимфоцитов из крови и костного мозга. Степень же нормализации гемограммы имеет, по нашему мнению, меньшее значение, и нет необходимости добиваться полного восстановления уровня тромбоцитов и лейкоцитов до нормы. В случае неэффективности терапии кладрибином (крайне редко) рекомендуется провести лечение другим аналогом пуринов — пентостатином в дозе 4 мг/м^2 1 раз в 2 недели (4—8 введений). При этом необходимо контролировать функцию печени, почек, ЦНС и гемограмму в связи с большей токсичностью препарата по сравнению с кладрибином.

Эффект курса терапии ИФ α + кладрибин + ритуксимаб оценивается по данным контрольного обследования через 6 месяцев после завершения введения ритуксимаба.

В последующем за пациентами в ремиссии ВКЛ проводится пожизненное динамическое наблюдение с контролем гемограммы и размеров селезенки каждые полгода, миелограммы и трепанобиопсии — по показаниям.

Контрольное обследование

Контрольное обследование проводят регулярно. В него входят:

1. Клинический анализ крови — ежеквартально.
2. УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства (селезенка, лимфоузлы) — каждые полгода или каждый год.

По показаниям в контрольное обследование включаются:

1. Иммунохимическое исследование сыворотки и мочи.
2. Миелограмма.
3. Трепанобиопсия с ИГХ (оценка клеточности костного мозга, специфической лимфоидной инфильтрации, фиброза).
4. Молекулярно-биологическое исследование аспирата костного мозга или пробы крови на мутационный статус лимфоцитов (с сохранением материала для последующего определения минимальной остаточной болезни в костном мозге методом ПЦР).
5. Фенотипирование лимфоцитов костного мозга.
6. КТ органов грудной клетки, брюшной полости.

Критерии ремиссии, рецидива, резистентности и минимальной остаточной болезни

Критерии полной ремиссии

1. Гемоглобин ≥ 120 г/л. Нейтрофилы $> 1,5 \times 10^9$ /л. Тромбоциты $> 100 \times 10^9$ /л.
2. Отсутствие в крови «волосатых клеток».
3. Менее 5% «волосатых клеток» в костном мозге.
4. Нормализация размеров селезенки и лимфоузлов.
Длительной считается ремиссия дольше 5 лет.

Критерии частичной ремиссии и улучшения

1. Гемоглобин ≥ 120 г/л. Нейтрофилы $> 1,5 \times 10^9$ /л. Тромбоциты $> 100 \times 10^9$ /л.
2. В крови $< 5\%$ «волосатых клеток».
3. Уменьшение числа «волосатых клеток» в костном мозге более чем на 50%.
4. Уменьшение размеров селезенки и лимфоузлов более чем на 50%.
Длительной считается ремиссия дольше 5 лет.
Улучшением считается нормализация одного из параметров без ухудшения других.

Критерии резистентности (рефрактерности)

Поскольку при ВКЛ эффективность терапии оценивается в динамике на протяжении нескольких недель лечения, судить о резистентности к ИФ α можно не ранее чем через 2 месяца непрерывной терапии, а о резистентности к терапии кладрибином — не ранее чем через 1 месяц после проведения курса. Критериями резистентности к терапии служат:

1. Гемоглобин < 120 г/л. Нейтрофилы $< 1,5 \times 10^9$ /л. Тромбоциты $< 100 \times 10^9$ /л.
2. В крови $> 5\%$ «волосатых клеток».
3. Уменьшение числа «волосатых клеток» в костном мозге менее чем на 50%.
4. Уменьшение размеров селезенки и лимфоузлов менее чем на 50%.

Критерии минимальной остаточной болезни

Минимальная остаточная болезнь (МОБ) устанавливается по комплексному исследованию, включающему клинический анализ крови (с подсчетом «волосатых» лимфоцитов), миелограмму, трепанобиопсию с ИГХ на маркеры ВКЛ, иммунофенотипирование методом проточной цитофлюориметрии с маркерами ВКЛ, ПЦР-исследование крови и костного мозга (при наличии исходного материала до лечения) или определение В-клональности лимфоцитов крови и костного мозга. Поскольку показано, что МОБ определяется практически у всех пациентов в полной ремиссии и ее корреляция с частотой и временем развития рецидива пока не выявлена, вероятно, нет необходимости определять МОБ у всех больных ВКЛ (за исключением вошедших в клиническое исследование).

Критерии рецидива и тактика лечения

Рецидивом считается появление ранее исчезнувших «волосатых клеток» в крови и/или костном мозге или нарастание их количества либо нарастание размеров селезенки, обусловленное лейкозным поражением. При возникновении рецидива принцип лечения тот же; повторное применение кладрибина эффективно. Если рецидив развился в сроки < 5 лет после первого курса терапии кладрибином, целесообразно для пролонгирования ремиссии после второго курса терапии кладрибином провести лечение ритуксимабом.

Если рецидив проявляется в основном ростом размеров селезенки, а также в случае отсутствия ремиссии при первичном лечении целесообразна спленэктомия с последующим наблюдением. Перспективы лечения тех случаев ВКЛ, где нет эффекта от применения аналогов пуринов, связаны с использованием моноклональных антител.

Сопроводительная терапия и лечебная тактика при неотложных состояниях

Осложнения, связанные с введением интерферона альфа, кладрибина, ритуксимаба

Интерферон альфа

Всем препаратам ИФ α свойственна пирогенная реакция (гриппоподобный синдром), степень выраженности которой индивидуальна и варьирует от бессимптомного субфебрилитета до гектической лихорадки с ознобом, болями в суставах и мышцах. Чаше встречается умеренная пирогенная реакция, выраженность которой в течение 2 недель постепенно снижается до минимума по мере «привыкания». Для профилактики данного осложнения терапию ИФ α проводят с премедикацией парацетамолом, 500 мг внутрь, или индометацином, 25 мг внутрь, за 30 мин до введения препарата, и начинают лечение с дозы ИФ α 1—1,5 млн МЕ, постепенно за 1—2 недели повышая ее до «рабочей» дозы 3 млн МЕ.

Крайне редко при применении ИФ α развиваются иммунокомплексный васкулит, индуративный миозит, требующие отмены препарата и проведения терапии глюкокортикоидами и плазмаферезом.

При повышении на фоне лечения ИФ α активности аминотрансфераз требуются исключение гепатитов В и С, контроль активности аминотрансфераз в динамике с временной отменой ИФ α при превышении АЛТ и АСТ верхней границы нормы более чем в 5 раз и проведением гепатотропной и дезинтоксикационной терапии.

Кладрибин

Препарат не токсичен (в применяемых при ВКЛ дозах не обладает кардио-, гепато-, нефро- и нейротоксичностью), не вызывает тошноту и рвоту. Редкое осложнение (2%) — неинфекционная гипертермия после

введения, которая чаще наблюдается при синдроме лизиса опухоли. Препарат вызывает миелотоксический агранулоцитоз, однако при использовании его после курса терапии ИФ α это осложнение наблюдается лишь в 5% случаев и длится 2—5 дней. В этом случае проводится стандартная профилактика инфекционных осложнений, ростовые факторы обычно не применяют.

Ритуксимаб

Препарат вызывает стандартные осложнения, связанные со скоростью введения. Применяют антигистаминную терапию, назначают глюкокортикоиды, уменьшают скорость введения ритуксимаба.

Нейтропения и инфекционные осложнения

Ростовые факторы (стимуляторы гранулопоэза), как правило, при ВКЛ не применяются.

Инфекционные осложнения свойственны самому ВКЛ и связаны с нейтропенией, моноцитопенией. Гипертермия не является симптомом опухолевой интоксикации при этом заболевании. Инфекции служат основной причиной летальности при ВКЛ, поэтому любая гипертермия, не связанная с пирогенной реакцией на ИФ α , должна расцениваться как инфекционное осложнение и требует немедленной адекватной антибактериальной (по показаниям — противовирусной, противогрибковой) терапии. Наиболее часто возникают затяжные бронхиты, пневмонии, инфекции мягких тканей (абсцесс, флегмона), синуситы, тонзиллиты, герпес. Течение инфекционного процесса при ВКЛ отличается склонностью к генерализации (сепсис) и абсцедированию. Нередко сочетание с туберкулезом. Жизнеугрожающим инфекционным осложнением является бактериальный эндокардит, часто сопровождающийся септической эмболией почек, головного мозга, селезенки и печени.

Антибактериальная терапия и профилактика грибковой инфекции осуществляется нами согласно протоколу, разработанному в ФГБУ ГНЦ.

Геморрагические осложнения

Несмотря на тромбоцитопению, выраженные геморрагические проявления для ВКЛ нехарактерны. Обычно встречается умеренный кожный геморрагический синдром, купируемый симптоматической терапией, не требующий заместительных трансфузий тромбоцитной массы. При глубокой тромбоцитопении ($< 20 \times 10^9/\text{л}$) с выраженным геморрагическим синдромом или на фоне инфекционного процесса необходимы трансфузии тромбоцитной массы.

Анемический синдром

Клинически компенсированная анемия с гемоглобином $> 50 \text{ г/л}$ не требует заместительной трансфузионной терапии. Гемотрансфузии про-

водятся при декомпенсации, связанной с анемией, при любом уровне гемоглобина. Необходимо уточнить вид анемии, так как причина данного осложнения может быть не связана с ВКЛ (часто — дефицит железа, витамина В₁₂), и назначить соответствующую терапию. При исключении иных причин анемии, стойком снижении гемоглобина до < 50 г/л требуется назначение эритропоэтина в стандартных дозах: 10 000 ед 3 раза в неделю или 30 000—40 000 ед 1 раз в неделю в течение 4—8 недель.

Инфаркт и разрыв селезенки

Инфаркт и разрыв селезенки — редкие осложнения ВКЛ, несмотря на часто значительно выраженную спленомегалию. Разрыв селезенки (обычно после травмы) — показание к экстренной спленэктомии. При развитии инфаркта селезенки возможна консервативная тактика лечения с применением антибактериальной терапии. Повторные инфаркты селезенки также являются показанием к спленэктомии.

Литература

1. Волкова МА. Волосатоклеточный лейкоз // Клиническая онкогематология. Руководство для врачей / Под ред. МА Волковой. — М.: Медицина, 2007; с. 819—835.
2. Аль-Ради ЛС, Пивник АВ. Особенности течения и современная тактика терапии волосатоклеточного лейкоза. Клиническая онкогематология 2009; № 2:111—120.
3. Bouroncle B, Wiseman B, Doan C. Leukemic reticuloendotheliosis. Blood 1958; 13:609—630.
4. Burke J, Rappaport H. The diagnosis and differential diagnosis of hairy cell leukemia in bone marrow and spleen. Semin Oncol 1984; 11:334—346.
5. Falini B, Schwarting R, Erber W et al. The differential diagnosis of hairy cell leukemia with a panel of monoclonal antibodies. Am J Clin Pathol 1985; 83:289—300.
6. Matutes E, Morilla R, Owusu-Ankomah K et al. The immunophenotype of hairy cell leukemia (HCL). Proposal for a scoring system to distinguish HCL from B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes. Leuk Lymphoma 1994; 14(Suppl 1):57—61.
7. Hakimian D, Tallman M, Hogan D et al. Prospective evaluation of internal adenopathy in a cohort of 43 patients with hairy cell leukemia. J Clin Oncol 1994; 12:268—272.
8. Mercieca J, Puga M, Matutes E et al. Incidence and significance of abdominal lymphadenopathy in hairy cell leukaemia. Leuk Lymphoma 1994; 14(Suppl 1):79—83.
9. Mercieca J, Matutes E, Emmett E et al. 2-Chlorodeoxyadenosine in the treatment of hairy cell leukaemia: differences in response in patients with and without abdominal lymphadenopathy. Br J Haematol 1996; 93:409—411.
10. Bouza E, Burgaleta C, Golde D. Infections in hairy cell leukemia. Blood 1978; 51:851—859.
11. Golomb H, Hadad L. Infectious complications in 127 patients with hairy cell leukemia. Am J Hematol 1984; 16:393—401.

12. Cawley J, Burns G, Bevan A et al. Typical hairy cell leukaemia with IgG paraproteinaemia. *Br J Haematol* 1979; 43:215–221.
13. Hansen D, Robbins B, Bylund D et al. Identification of monoclonal immunoglobulins and quantitative immunoglobulin abnormalities in hairy cell leukemia and chronic lymphocytic leukemia. *Am J Clin Pathol* 1994; 102:580–585.
14. Newell D, Sattar M, Hannam-Harris A et al. Hairy cell leukemia occurring with an unrelated paraproteinaemia. *Scand J Haematol* 1982; 28:441–450.
15. Cawley J, Burns G, Hayhoe R. A chronic lymphoproliferative disorder with distinctive features: A distinct variant of hairy cell leukaemia. *Leukemia Research* 1980; 4:547–559.
16. Machii T, Tokumine Y, Inoue R, Kitani T. Predominance of a distinct subtype of hairy cell leukemia in Japan. *Leukemia* 1993; 7:181–186.
17. Matutes E, Wotherspoon A, Catovsky D. The variant form of hairy-cell leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16:41–56.
18. Goodman GR, Bethel KJ, Saven A. Hairy cell leukemia: an update. *Curr Opin Hematol* 2003; 10:258–266.
19. Jansen J, Hermans J. Splenectomy in hairy cell leukemia: a retrospective multicenter analysis. *Cancer* 1981; 47:2066–2076.
20. Chrobak L, Podzimek K, Kerekes Z et al. Long term results in hairy cell leukemia treated by splenectomy. *Neoplasma* 1993; 40:133–136.
21. Golomb H, Ratain M, Fefer A et al. Randomized study of the duration of treatment with interferon alfa-2b in patients with hairy cell leukemia. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80:369–373.
22. Federico M, Frassoldati A, Lamparelli T et al. Long-term results of alpha interferon as initial therapy and splenectomy as consolidation therapy in patients with hairy cell leukemia. *Ann Oncol* 1994; 5:725–731.
23. Rai K, Davey F, Peterson B et al. Recombinant alpha-2b interferon in therapy of previously untreated hairy cell leukemia: long-term follow-up results of a study by the Cancer and Leukemia Group B. *Leukemia* 1995; 9:1116–1120.
24. Else M, Ruchlemer R, Osuji N et al. Long remissions in hairy cell leukemia with purine analogs: A report of 219 patients with a median follow-up of 12.5 years. *Cancer* 2005; 104:2442–2448.
25. Catovsky D, Matues E, Talavera J et al. Long term results with 2'-deoxycofomycin in hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 1994; 14:109–113.
26. Fayad L, Kurzrock R, Keating M et al. Treatment of hairy cell leukemia (HCL) with 2-CdA: Long-term follow-up at M.D. Anderson Cancer Center. *Blood* 1997; 90(Suppl 1):A2363.
27. Cheson B, Sorensen J, Vena D et al. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chloro-deoxyadenosine via the Group C protocol mechanism of the National Cancer Institute: A report of 979 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16:3007–3015.
28. Gidron A, Tallman M. 2-CdA in the treatment of hairy cell leukemia: a review of long-term follow-up. *Leuk Lymphoma* 2006; 47:2301–2307.
29. Juliusson G, Samuelsson H. Hairy cell leukemia: epidemiology, pharmacokinetics of cladribine, and long-term follow-up of subcutaneous therapy. *Leuk Lymphoma* 2011; 52(Suppl 2):46–49.
30. Di Celle P, Reato G, Raspadori D et al. Molecular evaluation of clonal remission in hairy cell leukemia patients treated with 2-chlorodeoxyadenosine. *Leuk Lymphoma* 1994; 14(Suppl 1):139.
31. Ellison D, Sharpe R, Robbins B et al. Immunomorphologic analysis of bone marrow biopsies after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine for hairy cell leukemia. *Blood* 1994; 84:4310–4315.

32. Filleul B, Delannoy A, Ferrant A et al. A single course of 2-chlorodeoxyadenosine (2-Cda) does not eradicate leukemic cells in hairy cell leukemia (HCL) patients in complete remission. *Leukemia* 1994; 8:1153–1156.
33. Hakimian D, Tallman M, Kiley C, Peterson L. Detection of minimal residual disease by immunostaining of bone marrow biopsies after 2-chlorodeoxyadenosine for hairy cell leukemia. *Blood* 1993; 82:1798–1802.
34. Ravandi F, Jorgensen J, O'Brien S et al. Eradication of minimal residual disease in hairy cell leukemia. *Blood* 2006; 107:4658–4662.
35. Jones G, Parry-Jones N, Wilkins B et al. Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and Hairy cell leukaemia variant. *Br J Haematol* 2012; 156:186–195.
36. Ravandi F, O'Brien S, Jorgensen J et al. Phase II study of cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukemia. *Blood* 2011; 118:3818–3823.

Л. П. Менделеева, О. С. Покровская

**Протокол диагностики
и лечения множественной
миеломы**

Руководитель протокола

Л. П. Менделеева
тел. +7 (495) 613-2625
mlp@blood.ru

Координатор

О. С. Покровская
тел. +7 (495) 614-9042
pokrovskaya.o.s@yandex.ru

efaultКоординационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Введение

Множественная миелома (миеломная болезнь, болезнь Рустицкого—Калера) — это злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками, наличием моноклонального иммуноглобулина в сыворотке и/или в моче и остеолитическими поражениями костей. В соответствии с классификацией ВОЗ множественная миелома (ММ) относится к периферическим В-клеточным лимфоидным опухолям [1]. Множественная миелома — вторая по распространенности гематологическая опухоль, ее частота составляет 1% всех злокачественных опухолей и 10% всех гемобластозов. Заболевают ММ преимущественно пожилые люди (медиана возраста на момент установления диагноза — около 70 лет), лишь 5—10% пациентов составляют люди моложе 70 лет. ММ чаще встречается у мужчин. Заболевание распространено повсеместно, самая низкая заболеваемость в Китае — 1 на 100 000 населения в год. В США среди афроамериканцев этот показатель составляет у мужчин 10,2:100 000, а у женщин — 6,7:100 000 в год; среди представителей белой расы заболеваемость мужчин равна 4,7:100 000, женщин — 3,2:100 000 в год [2]. Заболеваемость ММ в Европе составляет 6 на 100 000 человек в год. При этом число заболевших увеличивается с возрастом, достигая 20:100 000 в год в возрастной группе от 70 до 79 лет. Смертность составляет 4,1:100 000 в год [3]. В отечественных публикациях по эпидемиологии сообщалось, что в России в 2007 г. было зарегистрировано 2372 новых случая ММ, таким образом, «грубый» показатель заболеваемости составил 1,67 на 100 000 населения, а стандартизованный — 1,11 на 100 000 населения, причем соотношение мужчин и женщин составило 1:1,3 [4].

Патогенез

Субстратом опухоли при множественной миеломе являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Плазмноклеточная инфильтрация выявляется при исследовании костного мозга, при биопсии костей и мягких тканей. Поражение костного мозга может носить как очаговый, так и диффузный характер. При цитологическом исследовании костного мозга не представляется возможным определить какие-либо специфические отличия миеломных клеток от нормальных плазматических. Наиболее важными маркерами, по которым опухолевые миеломные клетки, вероятно, можно отличить от нормальных плазматических клеток костного мозга, являются экспрессия CD138 в комбинации с высокой экспрессией CD38 и отсутствием экспрессии CD19 (CD138⁺⁺⁺, CD38⁺⁺⁺, CD56⁺, CD19⁻).

В настоящее время наиболее распространенная концепция патогенеза ММ состоит в том, что опухолевая трансформация В-лимфоцитов при ММ происходит в герминальном центре периферических лимфоидных

органов после соматических гипермутаций реаранжированных генов иммуноглобулинов и изотипического переключения синтеза антител. Для дифференцировки В-клеток в плазматические необходимо повышение уровня экспрессии XBP-1, BLIMP1 и MUM1/RF4, а также снижение экспрессии фактора транскрипции BCL6 [5].

Для роста и распространения опухолевого клона требуется поддержка костномозгового микроокружения. Молекулы адгезии на внеклеточном матриксе и стромальные клетки костного мозга регулируют «хоуминг» (возвращение «домой» — в костный мозг) миеломных клеток. Адгезия миеломных клеток к стромальным клеткам приводит к избыточной выработке некоторых цитокинов и факторов роста, таких как ИЛ-6, инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), ФНО α (TNF- α), фактор стромальных клеток 1 α (SCF-1) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), через аутокринную и паракринную обратные связи. Указанные факторы далее активируют многочисленные сигнальные пути, включая JAK/STAT, PI3K/Akt/NF- κ B и Wnt, которые стимулируют ангиогенез, выживаемость и развитие лекарственной резистентности миеломных клеток [6]. В свою очередь, миеломные очаги в костях развиваются в результате повышения уровней цитокинов (например, белка воспаления макрофагов 1 α — MIP-1 α), высвобождаемых миеломными клетками и способствующих избыточной экспрессии активатора рецептора лиганда ядерного фактора κ B (RANKL) остеобластами и снижению экспрессии его ложного рецептора остеопротегрина. Нарушение количественного соотношения между этими двумя молекулами приводит к повышению костной резорбции и снижению формирования костной ткани. В дальнейшем это приводит к высвобождению ряда цитокинов, дополнительно стимулирующих рост миеломных клеток.

Клинические признаки

Клинические проявления ММ обусловлены тремя основными патогенетическими признаками заболевания:

- 1) инфильтрацией костного мозга клональными плазматическими клетками;
- 2) секрецией этими клетками патологического моноклонального иммуноглобулина;
- 3) резким снижением выработки нормальных поликлональных иммуноглобулинов.

Одним из первых и наиболее частых симптомов заболевания являются боли в костях, которые отмечаются у 70% больных. Чаще всего боли локализуются по ходу пораженных пояснично-крестцовых и грудных позвонков и в грудной клетке, реже — в длинных трубчатых костях. Остеодеструкция развивается в плоских и коротких костях (череп, таз, грудина, ребра и позвонки), а также в проксимальных отделах бедренных и плечевых костей. Нередко патологические переломы приводят к деформации грудной клетки, компрессии тел поясничных и грудных позвон-

ков, что сопровождается синдромом сдавления спинномозговых корешков, парезами или параличами. В основе остеолитического процесса лежит увеличение резорбции костной ткани, связанное с инфильтрацией миеломными клетками, повышением активности остеокластов и нарушением процесса ремоделирования кости. При ММ пролиферирующие в костном мозге опухолевые клетки, а также нормальные клетки и стромальное микроокружение в ответ на плазмоклеточную инфильтрацию секретируют факторы, активирующие остеокласты. Они представляют собой гетерогенный класс различных лимфокинов, ИЛ-1 β , ФНО β , трансформирующий фактор роста β (TGF β), макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF), ИЛ-3, ИЛ-6. У некоторых больных наблюдается одновременное увеличение содержания пептидов паратиреоидного гормона. В результате возрастает число и активность остеокластов, вызывающих резорбцию костной матрицы. Остеокласты разрушают кость вокруг опухолевых клеток. При этом восстановление кости остеобластами отстает и не может компенсировать потерю костной массы. Наблюдается увеличение содержания кальция, фосфора и кальцитонина, а также активности щелочной фосфатазы в сыворотке, что отражает активный процесс деминерализации кости и распад органического субстрата костного матрикса; отмечается истощение депо кальция и фосфора в костях.

Рентгенологические исследования обязательны для оценки распространенности и активности заболевания. Рентгенологические изменения в костях не являются специфическими и позволяют только заподозрить ММ. Стандартная обзорная рентгенография скелета выявляет костные изменения, варьирующие от остеолита в большинстве случаев до остеопении или остеосклероза (в редких случаях). Характерными изменениями на обзорных рентгенограммах скелета считают множественные «штампованные» литические повреждения костей. Выявление литических повреждений позволяет исключить диагноз моноклональной гаммапатии неясного генеза. Выполнять компьютерную томографию (КТ) не обязательно, за исключением случаев отсутствия изменений на рентгенограммах костей. Магнитно-резонансная томография (МРТ) полезна при оценке компрессии спинного мозга и экстрамедуллярных очагов, позитронно-эмиссионная томография помогает выявить мелкие литические повреждения, не обнаруженные при рентгенографии костей. Эти методы все чаще используют для определения клинической стадии заболевания.

Гиперкальциемия, являющаяся результатом деструкции костной ткани, встречается у 10—30% больных ММ и может развиваться в результате как локальной деструкции костной ткани, так и генерализованного остеолитического процесса. В развитии остеолитического синдрома принимает участие и паратиреоидный гормон, который увеличивает резорбцию костной ткани и реабсорбцию кальция в почечных канальцах. Гиперкальциемия приводит к ухудшению концентрационной функции канальцев почек вследствие уменьшения реабсорбции натрия в петле Генле и нарушения действия антидиуретического гормона. В результате

увеличиваются экскреция натрия и потеря воды, что способствует снижению объема межклеточной жидкости. Гистологически поражение канальцев вследствие гиперкальциемии проявляется некрозом. При наличии почечной недостаточности и дегидратации нарушается экскреция кальция и увеличивается его реабсорбция в проксимальных канальцах, что является дополнительным фактором развития гиперкальциемии. Клинические симптомы гиперкальциемии — потеря аппетита, тошнота, рвота, запоры, полиурия, артериальная гипотония, общая и мышечная слабость, изменения на ЭКГ (укорочение интервала QT), у некоторых больных возникают аритмии. На поздних стадиях развиваются спутанность сознания, сонливость, кома.

Вследствие диффузной опухолевой инфильтрации костного мозга возможна миелосупрессия, у 60—70% больных развивается нормохромная анемия. Ведущее место в патогенезе анемии занимает недостаточная продукция эндогенного эритропоэтина. Анемия наблюдается у всех больных с дисфункцией почек, но может встречаться и при нормальном уровне креатинина. Патогенетические механизмы, участвующие в развитии анемии при ММ, включают вытеснение нормального гемопоэза опухолевыми миеломными клетками, снижение числа клеток-предшественниц эритроидного ряда, ослабление реактивности эритроидных элементов на пролиферативные сигналы, уменьшение продолжительности жизни эритроцитов, гемодилюцию, обусловленную увеличением объема плазмы вследствие наличия парапротеинов, нарушение утилизации железа. ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α и интерферон γ способны подавлять эритропоэз как *in vitro*, так и *in vivo*, а ИЛ-1 и ФНО α подавляют также синтез эритропоэтина.

Поражение почек (или миеломная нефропатия) при ММ характеризуется протеинурией, постепенным снижением концентрационной функции почек, развитием острой или хронической почечной недостаточности и возникает приблизительно у 20% больных. Еще у 20% больных почечная недостаточность может присоединиться во время лечения. Среди причин смерти почечная недостаточность занимает второе место после инфекции. В основе почечной недостаточности может лежать множество механизмов, главные из которых — протеинурия Бенс-Джонса и гиперкальциемия. Кроме протеинурии Бенс-Джонса и гиперкальциемии развитию почечной недостаточности могут способствовать такие факторы, как гиперурикемия, дегидратация, гемодинамические нарушения, связанные с анемией или повышенной вязкостью крови. Инфекция мочевыводящих путей может утяжелять уже существующее поражение почек. Протеинурия Бенс-Джонса без парапротеинемии выявляется в 20% случаев, еще в 40—50% случаев отмечаются одновременно парапротеинемия и секрция белка Бенс-Джонса. Секрция моноклональных легких цепей иммуноглобулинов при ММ может быть причиной развития миеломной почки и болезни отложения легких цепей, амилоидоза и приобретенного синдрома Фанкони. Свободные легкие цепи иммуноглобулинов фильтруются в почечных клубочках, а затем реабсорбируются и подвергаются катаболизму в канальцах. Внутриканальцевое

образование цилиндров, состоящих из легких цепей иммуноглобулинов и альбумина, характерное для миеломной почки, приводит к обструкции канальцев, а затем к развитию восходящего нефроза и почечной недостаточности. Кроме того, белок Бенс-Джонса оказывает прямое нефротоксическое действие. Основные патологические изменения при ММ обнаруживаются в мозговом слое почек, эпителии и строме. Длительный и интенсивный процесс реабсорбции патологического белка приводит к дистрофии эпителия канальцев. Позже развиваются склероз, рубцовая деформация анатомических структур почечной ткани и ее опухолевая инфильтрация. В результате почки не сморщиваются, а наоборот, увеличиваются в размерах. Сморщивание почек при ММ наблюдается крайне редко и объясняется развитием нефроангиосклероза и вторичного амилоидоза.

Амилоидоз — накопление в различных органах и тканях амилоидных фибрилл, состоящих из фрагментов N-концевой части вариабельного региона легких цепей иммуноглобулина, — развивается у 10—15% больных ММ. В зависимости от локализации отложения амилоида это осложнение может проявляться макроглоссией, синдромом карпального канала, сердечной недостаточностью, нефротическим синдромом, энтеропатией, полинейропатией. Почечная недостаточность относится к поздним проявлением амилоидоза. Чаще поражение почек при амилоидозе проявляется протеинурией и нефротическим синдромом. Для диагностики используют биопсию слизистой оболочки прямой кишки и исследование аспирата подкожного жира передней брюшной стенки. Амилоидные фибриллы выявляются при окраске конго красным и при электронной микроскопии.

Синдром повышенной вязкости крови обусловлен высоким содержанием в сыворотке парапротеина и чаще встречается при миеломе А- и миеломе G-3-типа из-за свойственной этим патологическим иммуноглобулинам склонности к полимеризации. Клинически синдром проявляется кровоточивостью слизистых (носовые и десневые кровотечения), геморрагической ретинопатией, расширением вен сетчатки, нарушением периферического кровотока, синдромом Рейно, неврологическими и общемозговыми нарушениями (головной болью, головокружением, нистагмом, снижением слуха, атаксией, парестезией, диплопией), сердечной недостаточностью. В генезе синдрома повышенной вязкости у больных ММ существенную роль играет дисфункция тромбоцитов, которая обусловлена в основном «окутыванием» их парапротеином, вследствие чего нарушается агрегация тромбоцитов и удлиняется время кровотечения, а также участие в свертывании крови фактора 3 тромбоцитов. При сочетании синдрома повышенной вязкости и криоглобулинемии геморрагические явления нередко сопровождаются тромбозами крупных и мелких кровеносных сосудов, нарушениями микроциркуляции (синдром Рейно) и ДВС-синдромом.

Периферическая полинейропатия при ММ наблюдается у 5—15% больных и проявляется как двигательными нарушениями, так и нарушениями чувствительности, которые сопровождаются мышечной слабо-

стью, онемением и выраженным болевым синдромом. Проявления полинейропатии обычно симметричны. В качестве возможной причины полинейропатии при ММ обсуждается токсическое действие на аксоны парапротеина, иммунных комплексов, амилоида, криоглобулинов и метаболических факторов. Случаи остеосклеротической миеломы с полинейропатией, органомегалией, эндокринопатией (гиперпигментация, гипертрихоз, гинекомастия, гирсутизм, анасарка) и изменениями кожи носят название «POEMS-синдром» (полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия при склерозирующей миеломе).

Нарушение выработки нормальных иммуноглобулинов при ММ приводит к снижению их содержания в сыворотке. Часто иммунодефицит характеризуется крайне низкими показателями иммуноглобулинов всех трех классов (IgG, IgA, IgM). Иммунодефицит, нарушение антителообразования, уменьшение количества гранулоцитов и их функциональная неполноценность обуславливают предрасположенность больных к инфекциям. Присоединение тяжелых септических осложнений, назначение системных антибактериальных и противогрибковых препаратов могут усугубить течение миеломной нефропатии.

Симптомы заболевания варьибельны и зависят от величины опухолевой массы и активности опухоли. У большинства пациентов возникают боль и патологические переломы, обусловленные опухолевой инфильтрацией. Также часто отмечают утомляемость и слабость как следствие анемии, почечной недостаточности и рецидивирующей инфекции. Реже наблюдают синдром повышенной вязкости крови, гиперкальциемию и компрессию спинного мозга как результат перелома тела позвонка и образования эпидуральной опухоли. У некоторых пациентов возможна бессимптомная форма заболевания, которую диагностируют случайно.

Для установления диагноза ММ необходимо получить морфологическое подтверждение плазмоклеточной природы опухоли и выявить продукт синтеза опухолевых клеток — парапротеин. Обнаружение лишь моноклональной гаммапатии без морфологического субстрата болезни не служит доказательством парапротеинемического гемобластоza. При множественно-очаговых формах, когда диффузного поражения костного мозга нет, миелограмма может оставаться нормальной. В этой ситуации при подозрении на плазмоцитому (остеолитические очаги, моноклональная гаммапатия) необходимо проводить повторные пункции костного мозга в разных участках (грудина, подвздошная кость) и выполнять биопсии и пункции в местах остеолитических дефектов или костных опухолей.

Для диагностики миеломы, определения стадии, варианта болезни и выбора программы лечения необходимо тщательное обследование больного [7]. Перечень необходимых лабораторных и клинических исследований представлен в табл. 1.

Исторически диагноз ММ устанавливали на основании больших и малых критериев, определяемых в основном по степени плазмоклеточной инфильтрации костного мозга, по количеству литических поражений и уровню М-протеина. Обычно в качестве критериев рассматривали содер-

Таблица 1. Лабораторные и клинические исследования при ММ

Анамнез и данные осмотра.
Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы.
Биохимический анализ крови, включая определение уровня кальция и креатинина и активности ЛДГ.
Электрофорез и иммунофиксация сыворотки и суточной мочи, определение свободных легких цепей.
Нефелометрическое определение количества иммуноглобулинов.
Общий анализ мочи.
Исследование состояния кроветворения: пункция костного мозга, трепанобиопсия подвздошной кости [морфология, цитогенетика, иммунофенотипирование, гистология, иммуногистохимия, определение пролиферативного индекса плазматических клеток (IL), если возможно].
Рентгенологическое исследование скелета, включая череп, позвоночник, ребра, кости таза, плечевые и бедренные кости. МРТ при поражении позвоночника и при подозрении на плазмоцитомы.
Исследование уровня β_2 -микроглобулина, СРБ, криоглобулинов

жание моноклональных плазматических клеток в костном мозге 10% или более и наличие М-протеина в сыворотке или моче. У пациентов с соответствующими минимальными критериями ММ, но при бессимптомном течении заболевания или при наличии небольшой опухолевой массы устанавливали диагноз тлеющей, или индолентной, миеломы. У пациентов с симптоматической миеломой, то есть при наличии указанных клинических проявлений, плазмоклеточная инфильтрация костного мозга обычно была более выраженной и составляла 30% или более. У этих больных М-протеин в сыворотке обнаруживали в количестве 30 г/л или более или обнаруживали белок Бенс-Джонса (1 г/сут или более).

Международная рабочая группа по изучению миеломы (IMWG — International Myeloma Working Group) в 2003 г. ввела упрощенную диагностическую схему, которая более не была основана на больших или малых критериях. Несмотря на то что минимальные диагностические критерии остаются неизменными в схеме IMWG, при ее использовании все же возможна диагностика случаев заболевания с количеством моноклональных плазматических клеток и уровнем М-протеина ниже минимальных значений. Это возможно при выявлении признаков повреждения органов и тканей, связанного с миеломой (RET1 — Related End organ or Tissue Impairment). RET1-признаки включают гиперкальциемию, почечную недостаточность и анемию или поражение костей (табл. 2).

Обоснованием для этой диагностической схемы является соответствующее клиническое наблюдение, согласно которому у небольшого числа пациентов с симптоматической миеломой наблюдают плазмоклеточную инфильтрацию костного мозга менее 10% и уровень М-протеина менее 30 г/л. Диагностические критерии моноклональной гаммапатии неясного генеза (monoclonal gammopathy of undetermined significance), множественной миеломы и близких ей заболеваний представлены в табл. 3.

Таблица 2. Признаки поражения органов и тканей, связанного с плазмоклеточной пролиферацией

* Увеличение уровня кальция сыворотки выше верхней границы нормы — $> 0,25$ ммоль/л (1 мг/дл) — или уровень кальция $> 2,75$ ммоль/л (11 мг/дл).
* Почечная недостаточность: уровень креатинина сыворотки > 173 мкмоль/л (1,96 мг/дл).
* Анемия: уровень гемоглобина на 20 г/л ниже нижней границы нормы или содержание гемоглобина < 100 г/л.
* Поражение костей: остеолитические очаги или остеопороз с компрессионными переломами (можно выявить при КТ или МРТ).
Другие признаки: симптоматическое повышение вязкости крови, амилоидоз, рецидивирующие бактериальные инфекции (> 2 эпизодов в течение 12 мес)
* CRAB (C — calcium elevated, R — renal insufficiency, A — anemia, B — bone lesions).

Таблица 3. Диагностические критерии миеломы и моноклональной гаммапатии неясного генеза ВОЗ

Заболевание	Диагностические критерии
Моноклональная гаммапатия неясного генеза	Уровень М-протеина в сыворотке < 30 г/л. Количество клональных плазматических клеток в костном мозге $< 10\%$ и низкий уровень инфильтрации плазматическими клетками при гистологическом исследовании биоптата костного мозга. Отсутствие признаков других В-клеточных пролиферативных заболеваний. Отсутствие повреждения органов или тканей (включая остеолиз), связанного с миеломой
Тлеющая (бессимптомная) миелома	Уровень М-протеина в сыворотке ≥ 30 г/л и/или присутствие М-протеина в моче. Количество клональных плазматических клеток в костном мозге $\geq 10\%$. Отсутствие поражения органов и тканей (включая остеолиз) и симптомов, связанных с миеломой
Симптоматическая миелома	М-протеин в сыворотке и/или моче. Клональные плазматические клетки ¹ в костном мозге или плазмоцитоме. Поражение органов или тканей, связанное с миеломой (поражение органов, включая остеолиз; см. табл. 1)
Несекретирующая миелома	Отсутствие М-протеина в сыворотке и/или моче при иммунофиксации. Количество клональных плазматических клеток в костном мозге $\geq 10\%$ или плазмоцитоме. Признаки поражения органов или тканей, которые могут быть связаны с плазмоклеточным пролиферативным процессом

Таблица 3 (окончание). Диагностические критерии миеломы и моноклональной гаммапатии неясного генеза ВОЗ

Заболевание	Диагностические критерии
Солитарная костная плазмоцитома	Отсутствие М-протеина в сыворотке и/или моче ² . Единичный участок костной деструкции, обусловленный пролиферацией клональных плазматических клеток и подтвержденный при гистологическом исследовании. Отсутствие поражения костного мозга. Нормальная рентгенологическая картина костей (и нормальное состояние позвоночника и таза при МРТ, если исследование было выполнено) за пределами костной плазмоцитомы. Отсутствие признаков поражения органов или тканей, которые могут быть связаны с плазмоклеточным пролиферативным процессом, кроме солитарного костного очага
Экстрamedулярная плазмоцитома	Отсутствие М-протеина в сыворотке и/или моче ² . Экстрamedулярная опухоль из клональных плазматических клеток. Отсутствие поражения костного мозга. Нормальная рентгенологическая картина костей. Отсутствие признаков поражения органов или тканей, которые могут быть связаны с плазмоклеточным пролиферативным процессом, включая отсутствие очагов поражения в костях
Множественные солитарные плазмоцитомы (± рецидив)	Отсутствие М-протеина в сыворотке и/или моче ² . Костные или экстрамедулярные опухоли, локализующиеся более чем в одной области, состоящие из клональных плазматических клеток и способные рецидивировать. Отсутствие поражения костного мозга. Нормальная рентгенологическая картина костей и нормальное состояние позвоночника и таза при МРТ, если исследование было выполнено. Отсутствие признаков поражения органов или тканей, которые могут быть связаны с плазмоклеточным пролиферативным процессом, отличным от очагового поражения кости

¹ Если выполнена цитометрия, большинство плазматических клеток (> 90%) должны иметь опухолевый иммунофенотип.

² Периодически может определяться небольшой М-компонент.

Под термином «**моноклональная гаммапатия неясного генеза**» (МГНГ) понимают патологическое состояние, характеризующееся обнаружением моноклонального белка при отсутствии диагностических признаков ММ,

макроглобулинемии Вальденстрема, амилоидоза и других близких плазмоклеточных или лимфопролиферативных заболеваний. МГНГ выявляются у 10% людей старше 80 лет, у 5% людей старше 70 лет и у 1% людей старше 50 лет. Частота возникновения моноклональной гаммапатии увеличивается с возрастом, причем среди афроамериканцев заболеваемость выше, чем среди людей европеоидной расы. МГНГ отличается от вялотекущей миеломы количеством плазматических клеток (менее 10%) и уровнем М-протеина (менее 30 г/л). В биоптате и аспирате костного мозга находят умеренную инфильтрацию плазматическими клетками (медиана 3—5%) без значительной цитологической атипии. Наиболее частым типом М-протеина считают IgG (75%), далее следуют IgM (15%) и IgA (10%). Легкие цепи иммуноглобулинов κ встречаются чаще, чем λ — в 60% и 40% случаев соответственно. Белок Бенс-Джонса в моче обычно отсутствует, или уровень его минимален. МГНГ может трансформироваться в миелому или другие родственные заболевания. Частота прогрессирования составляет около 1% в год. Общая частота прогрессирования соответствует примерно 10% за 5 лет, 15% за 10 лет и 20% за 15 лет. Риск прогрессирования выше у пациентов с аномальным соотношением свободных легких цепей (СЛЦ) κ/λ , уровнем М-протеина в сыворотке 15 г/л или выше и подтипами IgM или IgA. Прогрессирование МГНГ в миелому сопровождается накоплением дополнительных генетических изменений, таких как мутация RAS, и повышением плотности микрососудов в костном мозге.

Диагноз **тлеющей (бессимптомной) миеломы** до сих пор устанавливают по соответствию минимальным критериям, но при бессимптомном течении заболевания. Тлеющая ММ диагностируется, если уровень М-протеина > 30 г/л и/или количество плазматических клеток в костном мозге $> 10\%$. У пациентов с тлеющей миеломой может быть выявлено небольшое количество М-протеина в моче и снижение количества нормальных иммуноглобулинов в сыворотке, но пролиферативный индекс плазматических клеток низкий. При бессимптомном течении миеломы отсутствуют признаки поражения органов и тканей, связанного с плазмоклеточной пролиферацией. У большинства пациентов с тлеющей миеломой развивается симптоматическая миелома, поэтому эта группа лиц нуждается в тщательном наблюдении. Таким пациентам лечение показано в случае прогрессирования заболевания.

Симптоматическая миелома характеризуется опухолевой пролиферацией одного клона плазматических клеток, продуцирующих М-протеин. Моноклональные плазматические клетки обычно составляют 10% или более всех ядросодержащих клеток в миелограмме, но их количество может варьировать от 5% или менее до 100%. В отличие от большинства ранее использованных критериев диагностики ММ, в критерии симптоматической ММ, предложенные IMWG, не включен уровень М-протеина в сыворотке и моче, а также минимальный уровень клональных плазматических клеток в костном мозге. Известно, что у 97% пациентов с ММ определяется М-протеин в сыворотке или моче, приблизительно в 40% случаев уровень М-протеина составляет менее 30 г/л. У 5% пациентов с симптоматической ММ в костном мозге выявляют менее 10% плазматических клеток.

Самым важным критерием диагностики симптоматической миеломы, лечение которой необходимо, считают обнаружение патологических изменений в органах и тканях, включающих анемию, гиперкальциемию, очаги литического поражения костей, почечную недостаточность, синдром повышенной вязкости крови, амилоидоз или рецидивирующие инфекции (табл. 2).

Четкое определение симптоматической миеломы позволяет, используя простые критерии, диагностировать случаи заболевания, при которых показано лечение.

У пациентов с симптоматической ММ в 3% случаев выявляют **несекретирующую миелому** — особый редкий вариант классической ММ, характеризующийся отсутствием определяемой стандартными иммунохимическими исследованиями белков сыворотки и мочи (электрофорез, иммунофиксация) секретиции моноклональных иммуноглобулинов и/или их легких цепей при одновременном снижении концентрации нормальных иммуноглобулинов. Чувствительные методы иммунохимического анализа (количественная нефелометрия, турбодиметрия) при несекретирующей миеломе более чем у двух третей больных позволяют выявить повышение концентрации свободных легких цепей сыворотки или изменение соотношения κ/λ . Обязательным критерием является наличие моноклональной пролиферации плазматических клеток. Помимо цитологического и гистологического исследований костного мозга обязательными должны считаться иммунологические методы, такие как проточная цитометрия клеток костного мозга и иммуногистохимическое исследование. Наиболее важными маркерами служат CD138, CD38, CD56, цитоплазматические и поверхностные иммуноглобулины и особенно экспрессия κ - и λ -легких цепей. При несекретирующей ММ t(11;14)(q13;q32) встречается в 83% случаев. При t(11;14) разрыв на хромосоме 11 происходит в локусе bcl-1 (B-cell lymphoma 1), расположенном в области 11q13, который в результате этого переносится на хромосому 14 в локус тяжелой цепи иммуноглобулина (14q32). Тактика лечения пациентов с несекретирующей миеломой соответствует тактике ведения пациентов с симптоматической ММ.

Солитарная костная плазмоцитома встречается редко и составляет 3—5% плазмноклеточных опухолей. Чаще солитарная костная плазмоцитома наблюдается у мужчин (65%). Больные с солитарной костной плазмоцитомой обычно моложе больных с ММ. Наиболее частый симптом — боль в области костного поражения. Другими проявлениями солитарной костной плазмоцитомы могут быть компрессия спинного мозга, патологический перелом, пальпируемое образование при мягкотканном распространении опухоли. Чаще встречается поражение костей осевого скелета, чем конечностей, наиболее часто поражаются грудные позвонки, реже — поясничные или шейные. Диагноз солитарной костной плазмоцитомы устанавливают на основании гистологического исследования опухоли, состоящей из моноклональных плазматических клеток, идентичных определяемым при миеломе. При рентгенологическом исследовании всего скелета не должно быть выявлено других очагов поражения, но аспират костного мозга может содержать небольшое количество плазма-

тических клеток. При диагностике солитарной костной плазмоцитомы целесообразно выполнение МРТ позвоночника и таза для исключения бессимптомных очагов поражения. В типичных случаях М-протеин при иммунофиксации сыворотки или концентрированной мочи отсутствует, но практически у половины больных определяют небольшой уровень М-протеина. При этом заболевании не выявляют анемии, гиперкальциемии, почечной недостаточности, связанных с плазмоцитомой. Основным методом лечения солитарной костной плазмоцитомы считают лучевую терапию в дозе 40—50 Гр, которая обычно приводит к исчезновению М-протеина. Сохранение моноклонального парапротеина после лучевой терапии, а также размер плазмоцитомы более 5 см связывают с повышенным риском прогрессирования [8, 9]. Трансформация солитарной костной плазмоцитомы в ММ происходит практически у 50% пациентов в течение 3—4 лет. Для своевременной диагностики генерализации опухоли необходимо длительное наблюдение, поскольку прогрессирование может произойти и через 15 лет.

Экстрamedулярная (внекостномозговая) плазмоцитома — это плазмоклеточная опухоль, которая возникает вне костного мозга. Наиболее часто выявляют поражение верхних дыхательных путей, включая полость носа, придаточные пазухи носа, носоглотку и гортань. Самые частые симптомы — носовые кровотечения, выделения из носа и обструкция полости носа. Экстрamedулярная плазмоцитома может возникнуть в любом другом органе, включая желудочно-кишечный тракт, центральную нервную систему, мочевой пузырь, щитовидную железу, молочные железы, яички, паращитовидные железы и лимфатические узлы. Обычно преобладает секреция IgA. Диагноз устанавливают на основании выявления моноклональной плазмоклеточной опухоли в области экстрамедулярного поражения и при отсутствии признаков ММ по данным исследования костного мозга, рентгенографии костей и иммунохимического исследования крови и мочи. Основным методом лечения является локальная лучевая терапия (40—50 Гр). Плазмоцитома может быть ограниченным новообразованием или метастазировать в регионарные лимфатические узлы. Трансформацию в ММ наблюдают у 15% пациентов, что значительно реже по сравнению с аналогичным показателем при солитарной костной плазмоцитоме.

Множественные солитарные плазмоцитомы, которые могут рецидивировать при отсутствии признаков ММ, встречаются приблизительно у 5% пациентов с солитарной костной плазмоцитомой. Поражения могут быть мягкотканными (экстрamedулярными) или костными. При этом отсутствуют признаки вовлечения костного мозга или других костных поражений. Для лечения множественных плазмоцитом, в том числе и рецидивов, используют лучевую терапию (при отсутствии признаков ММ). Системную терапию назначают при большом количестве солитарных плазмоцитом или раннем развитии рецидива. В качестве системной терапии в этих случаях целесообразна высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток (ауто-ТСКК).

Плазмоклеточный лейкоз является агрессивным заболеванием, обусловленным большой опухолевой массой, с экстрамедуллярной диссеминацией и неблагоприятным прогнозом. Плазмоклеточный лейкоз не включен ни в классификацию острых лейкозов FAB, ни в классификацию острых лейкозов ВОЗ. Как и другие плазмоклеточные заболевания, он отнесен к В-клеточным лимфоидным опухолям. Согласно клинической классификации лимфоидных опухолей, острый плазмоклеточный лейкоз рассматривается в качестве одного из вариантов очень агрессивных В-клеточных лимфом. Плазмоклеточный лейкоз диагностируют при абсолютном количестве плазматических клеток в крови более $2,0 \times 10^9/\text{л}$ или доле плазматических клеток в лейкоцитарной формуле более 20%. Первичный плазмоклеточный лейкоз, диагностируемый при первичных признаках заболевания, составляет менее 5% всех впервые диагностированных случаев миеломы. Он встречается в более молодом возрасте, чаще у женщин (62%), характеризуется болями в костях (40%), кровотечениями (54%), увеличением селезенки (21%), печени (25%), иногда лимфаденопатией. В опухолевый процесс могут вовлекаться сердце, легкие, яички, нервная система и другие органы и ткани. У 56% больных обнаруживается почечная недостаточность с высоким уровнем креатинина в сыворотке. Часто наблюдается гиперкальциемия, которая ухудшает прогноз заболевания. Вторичный плазмоклеточный лейкоз развивается в терминальной стадии заболевания вследствие избыточного опухолевого роста и составляет лишь 1% случаев миеломы. Неопластические клетки при первичном плазмоклеточном лейкозе часто имеют мелкоклеточную морфологию. При иммунофенотипической оценке опухолевые клетки по сравнению с миеломой с большей вероятностью экспрессируют CD20 (50%) и с меньшей вероятностью — CD56 (45%) и обычно негативны по CD117 [10]. При первичном плазмоклеточном лейкозе 11q13 является наиболее частым геном-партнером, вовлеченным в транслокацию гена тяжелой цепи иммуноглобулина.

Классификация и стадирование ММ

Согласно иммунохимической классификации, выделяют 5 основных форм ММ: G, A, D, E и Бенс-Джонса; к редким формам относятся несекретирующая миелома и М-миелома. Частота распределения иммунохимических типов миеломы примерно следующая: G-миелома диагностируется в 60% случаев, А-миелома — в 20% случаев, D-миелома — в 2% случаев, E-миелома — менее чем в 0,1% случаев, миелома Бенс-Джонса — в 18% случаев, несекретирующая форма встречается не более чем у 2% больных.

Клинико-анатомическая классификация, основанная на данных рентгенологического исследования скелета и морфологическом анализе пунктатов и биоптатов костей, позволяет выделить следующие формы ММ:

- диффузно-очаговую;

- диффузную;
- множественно-очаговую;
- склерозирующую (менее 1% всех случаев);
- преимущественно висцеральную (менее 0,5% всех наблюдений).

Диагностические критерии «измеряемого» заболевания:

- М-градиент в сыворотке — более 10 г/л;
- белок Бенс-Джонса в моче — более 200 мг/сут;
- уровень СЛЦ в сыворотке — более 100 мг/л при аномальном (клональном) соотношении κ- и λ-цепей.

Помимо возраста и общего состояния здоровья пациентов одним из наиболее информативных прогностических факторов считают стадию заболевания. Система стадирования ММ, первая клинически и прогностически значимая для «измеряемого» заболевания, была предложена в 1975 г. Durie и Salmon. Эта система была основана на представлениях об опухолевой прогрессии, а также на корреляции между количеством патологического иммуноглобулина в сыворотке и массой опухоли. В зависимости от величины опухолевой массы в момент диагностики авторы выделяли три стадии ММ (табл. 4). При I стадии величина опухолевой массы низкая (до 0,6 кг/м²), при II — средняя (0,6—1,2 кг/м²), при III — высокая (более 1,2 кг/м²) [11].

Таблица 4. Стадии множественной миеломы по Durie—Salmon (1975 г.)

Стадия	Критерии	Медиана общей выживаемости, годы
I	Совокупность следующих признаков Уровень гемоглобина > 100 г/л. Нормальный уровень кальция в сыворотке (< 2,60 ммоль/л). Отсутствие остеолиза или солитарный костный очаг. Низкий уровень М-компонента: IgG < 50 г/л; IgA < 30 г/л. Протеинурия Бенс—Джонса < 4 г за 24 ч	6,5
II	Показатели средние между I и III стадиями	5
III	Один или более из следующих признаков Уровень гемоглобина < 85 г/л. Уровень кальция в сыворотке > 3,00 ммоль/л. Выраженный остеодеструктивный процесс. Высокий уровень М-компонента: IgG > 70 г/л; IgA > 50 г/л. Протеинурия Бенс—Джонса > 12 г за 24 ч	2

Дополнительные критерии стадирования отражают состояние почечной функции:

A — нормальная функция почек (концентрация креатинина в сыворотке менее 177 мкмоль/л);

B — снижение функции почек (концентрация креатинина в сыворотке более 177 мкмоль/л).

После внедрения в клиническую практику более чувствительных рентгенологических методов исследования (таких как МРТ) в классификацию Durie—Salmon были внесены некоторые дополнения. Так, стадии заболевания определялись в зависимости от количества обнаруженных с помощью МРТ очагов остеодеструкций (I стадия — менее 5 очагов, II стадия — от 5 до 20 очагов и III стадия — более 20 очагов). Кроме того, в классификации было учтено отсутствие (подстадия «а») или наличие (подстадия «b») экстрамедуллярных очагов поражения. Дополненная система стадирования получила название Durie—Salmon PLUS [12].

В последнее десятилетие было выполнено несколько исследований, направленных на создание максимально четкой и информативной классификации ММ, которую можно было бы использовать для оценки прогноза заболевания. В 2005 г. международной Юго-Западной Онкологической группой (SWOG — Southwest Oncology Group) была опубликована система стадирования, базирующаяся на сочетании таких показателей, как сыовороточные концентрации β_2 -микроглобулина и альбумина (табл. 5). Эта система стадирования множественной миеломы получила название Международной — International Staging System for multiple myeloma (ISS) и была признана адекватной и эффективной для любой возрастной категории больных (как моложе, так и старше 65 лет), для химиотерапии любой интенсивности и для жителей любого географического региона [13].

Таблица 5. Международная система стадирования ММ (ISS, 2005 г.)

Стадия ММ	Доля больных, %	Лабораторные показатели	Медиана общей выживаемости, месяцы
I	28	Бета ₂ -микроглобулин < 3,5 мг/л. Альбумин > 35 г/л	62
II	33	Бета ₂ -микроглобулин < 3,5 мг/л. Альбумин < 35 г/л. Или Бета ₂ -микроглобулин от 3,5 до 5,5 мг/л	44
III	39	Бета ₂ -микроглобулин > 5,5 мг/л	29

Международную систему стадирования ММ (ISS) рекомендуется использовать в качестве альтернативы или параллельно с общепринятой системой Durie—Salmon, особенно при проведении многоцентровых исследований.

Среди факторов, определяющих прогноз заболевания, кроме уровней β_2 -микроглобулина и альбумина рассматриваются еще и такие, как пролиферативный индекс опухолевых клеток, уровень С-реактивного белка, активность ЛДГ, хромосомные аномалии. Указанные факторы отражают не только величину опухолевой массы, но и некоторые биологические характеристики опухоли.

Бета₂-микроглобулин (β_2 -М) — это легкая цепь молекул антигена главного комплекса гистосовместимости I класса, присутствующая на

мембране всех ядросодержащих клеток. Определяемая иммунохимически концентрация β_2 -М отражает величину массы опухоли. Так как β_2 -М экскретируется почками, интерпретация этого показателя при наличии почечной недостаточности затруднительна. Уровень этого показателя зависит как от массы миеломных клеток, так и от функции почек, поэтому его исследование широко используется для прогноза выживаемости. Прогностическое значение β_2 -М оказалось велико и весьма достоверно как в качестве единственного показателя, так и в сочетании с такими достоверными факторами, как возраст, содержание в сыворотке альбумина, кальция, креатинина. Кроме того, была продемонстрирована корреляция между содержанием в сыворотке β_2 -М и стадией заболевания по Durie—Salmon.

Пролиферативный индекс плазматических клеток (индекс метки) — это процент активно пролиферирующих клеток, которые выявляются при включении радиоактивной метки (^3H -тимидина) в период митоза. Пролиферативный индекс не отражает величину опухолевой массы и практически не связан с β_2 -М. У больных с высоким пролиферативным индексом медиана времени прогрессирования заболевания и медиана общей выживаемости оказались значительно меньше, чем у больных с низким пролиферативным индексом (8 и 20 мес против 39 и 56 мес соответственно). Пролиферативный индекс обычно выше 1% при симптоматической миеломе или выше 5% на поздних стадиях заболевания.

С-реактивный белок (СРБ) — один из белков острой фазы воспаления, синтезируемый гепатоцитами в ответ на стимуляцию ИЛ-6 — основным стимулятором пролиферации и дифференцировки миеломных клеток. При агрессивном и прогрессирующем течении ММ определяется высокое содержание в сыворотке ИЛ-6 и большое число рецепторов к этому цитокину на поверхности плазматических клеток. Между уровнями СРБ и ИЛ-6 существует прямая корреляция. И поскольку метод определения концентрации СРБ существенно проще, большинство исследователей используют именно этот показатель для оценки прогноза ММ. Прогностически неблагоприятным, по данным большинства исследователей, является концентрация СРБ выше 6 мг/л.

Цитогенетические и молекулярно-генетические особенности опухолевых клеток также считают важными факторами, определяющими течение заболевания. Стандартный цитогенетический анализ позволяет обнаружить количественные или структурные aberrации только в 30—40% случаев впервые диагностированной миеломы в связи с малым количеством метафазных пластинок. С помощью интерфазной флуоресцентной гибридизации *in situ* можно обнаружить аномалии практически во всех случаях. Метод FISH также позволяет проводить сравнение генетических aberrаций на различных стадиях заболевания, что позволяет изучить биологические свойства опухоли. Транслокации с вовлечением гена тяжелых цепей иммуноглобулинов, обычно области переключения на хромосоме 14q32, считают самыми частыми цитогенетическими отклонениями. Описано более 50 генов-партнеров, встречающихся в 50—70% случаев миеломы; 5 наиболее распространенных, отражающих 40% всех случаев

IgH-транслокации, расположены в зонах 11q, 4p, 16q, 6p и 20q. Гены и их функции в большинстве случаев связаны с экспрессией протеина семейства циклина D, а также с регуляцией клеточного цикла. Указанные пять транслокаций IgH выявляются также при МГНГ, и в связи с этим их рассматривают как первичные и, возможно, инициирующие события. Помимо структурных нередко выявляют также количественные aberrации. Трисомия наиболее часто затрагивает хромосомы 3, 4, 7, 9, 11, 15, 19 и 21, тогда как моносомия и частичные делеции в основном поражают хромосомы 6, 13, 16 и 22. Добавления 1q считают наиболее частыми структурными перестройками при миеломе, их определяют у 40% лиц с аномальным кариотипом. Моносомию 13-й хромосомы или интерстициальную делецию 13-й хромосомы (q14) выявляют у 15—20% пациентов с впервые диагностированной миеломой стандартным цитогенетическим методом, в 50% случаев — при использовании метода интерфазной FISH. Делецию 13-й хромосомы также можно обнаружить при МГНГ.

Согласно модели цитогенетического риска, предложенной группой исследователей из клиники Мейо, пациенты с делециями 13q и гиподипloidией по данным метафазного анализа или с t(4;14), t(14;16), делецией 17p, обнаруженными методом FISH, входят в группу высокого риска с низкой медианой общей выживаемости (табл. 6). Делеция 1p21 и амплификация 1q/CKS1B, согласно данным некоторых исследователей, также являются факторами неблагоприятного прогноза [14, 15]. Влияние генетической структуры опухоли лучше всего интерпретировать в зависимости от стадии заболевания. Так, было продемонстрировано, что медиана общей выживаемости пациентов с t(4;14), получавших высокодозную терапию, варьировала от 19 мес у пациентов с поздней стадией заболевания (β_2 -М > 4 мг/л и уровень гемоглобина < 100 г/л) до 54,6 мес у пациентов с ранней стадией заболевания (β_2 -М < 4 мг/л и уровень гемоглобина > 100 г/л).

Таблица 6. Модель цитогенетического риска [16]

	Неблагоприятный фактор	Благоприятный фактор
Стандартная цитогенетика	Делеция 13-й хромосомы. Анэуплоидия. Гипоплоидия	Гипердиплоидия
FISH	t(4;14) t(14;16) t(14;20) del 17p13	t(11;14) t(6;14)

Роль цитогенетических аномалий как факторов неблагоприятного прогноза ММ наиболее ярко проявлялась до эры новейших терапевтических препаратов. Данные о влиянии определенных генетических aberrаций могут быть противоречивы в зависимости от режимов лечения в исследуемой когорте. Некоторые исследователи доказали, что прогностическое влияние делеции 13-й хромосомы в значительной степени определяется ее близкой

взаимосвязью с $t(4;14)$ и $t(14;16)$; фактически 90% случаев миеломы с $t(4;14)$ или $t(14;16)$ сопровождаются и делецией 13-й хромосомы.

В последние годы подходы к выделению групп риска и стратегий улучшения клинических результатов фокусируются на молекулярной генетике опухолевых клеток, а также на микроокружении костного мозга, поддерживающем неопластические клетки. Несмотря на то что традиционные цитогенетические исследования остаются мощным инструментом в клинической оценке, новые методы, такие как серийная сравнительная геномная гибридизация, определение профиля экспрессии генов и картирование полиморфизма единичного нуклеотида (SNP — single nucleotide polymorphism), позволяют изучить генетические характеристики миеломы на геномном уровне и создать молекулярную классификацию миеломы.

Критерии ответа на терапию

В течение последнего десятилетия для оценки противоопухолевого эффекта при лечении ММ применялись разные системы, которые не всегда были сопоставимы друг с другом. Как американские исследовательские онкологические группы — ECOG (Восточная кооперативная) и SWOG (Юго-западная) [17, 18], так и европейские — MRC (Великобритания) [19] и IFM (Франция) [20] пользовались весьма различными критериями оценки ответа опухоли на проводимое лечение. В то же время Европейская группа по трансплантации клеток крови и костного мозга, Международный и Американский регистры трансплантации костного мозга (EBMT/IBMT/ABMT) разработали наиболее универсальные критерии оценки терапевтического эффекта, которые были обозначены как критерии EBMT [21]. Критерии EBMT наиболее широко применялись в клинической практике, однако возникла необходимость в обновлении и уточнении некоторых наиболее важных параметров.

Согласно критериям EBMT, понятие полного ответа (полной ремиссии) не требовало отсутствия в миелограмме опухолевых миеломных клеток, внимание фиксировалось лишь на снижении числа плазматических клеток до 5% или менее. Естественно, это приводило к тому, что в группу с полной ремиссией ММ могли быть отнесены как пациенты с нормальными плазматическими клетками, так и пациенты, у которых еще присутствуют опухолевые миеломные клетки. Последнюю категорию больных в настоящее время можно легко выявить с помощью иммуногистохимического исследования или цитофлюориметрии. Конкретизация степени строгости определения полного ответа (полной ремиссии) позволяет более точно сравнивать эффективность разных методов лечения, включая новые препараты, и создает возможность адекватного выявления и мониторинга рецидива заболевания.

Отсутствие среди критериев ответа на лечение четкой детализации некоторых параметров может приводить к неточностям в оценке частоты ремиссии. Например, критерии EBMT для каждой категории ответа требуют конкретного снижения концентрации М-градиента, но минималь-

ный уровень парапротеина, который необходимо выявлять в сыворотке и моче для точной оценки ответа, не указан.

Наконец, существующие критерии дают лишь ограниченную возможность оценки ответа на лечение у больных с малосекретирующими и несекретирующими формами ММ [22]. В настоящее время ответ на лечение у этих пациентов можно определить с помощью чувствительного метода выявления СЛЦ в сыворотке. Включение метода определения СЛЦ в критерии ответа на лечение позволяет привлечь к клиническим исследованиям пациентов с несекретирующей ММ и оценивать результаты применявшихся терапевтических методик.

Для оценки результатов терапии у пациентов с ММ, мониторингирования ответа на лечение, а также для определения и сравнения эффективности новых лекарственных препаратов и новых терапевтических методик требуется разработка единых критериев оценки ответа на терапию. В 2006 г. IMWG опубликовала единые критерии ответа, которые рекомендованы для использования в будущих клинических испытаниях [23].

Единые критерии ответа IMWG разрабатывались на основе критериев EBMT путем внесения в них некоторых дополнений и сокращений. Так, в новые критерии были введены параметры определения СЛЦ, критерии прогрессирования заболевания у пациентов без определяемых количественно изменений в сыворотке и моче, было модифицировано определение прогрессирования заболевания у пациентов с полным ответом (полной ремиссией), введены категории очень хорошего частичного ответа (очень хорошей частичной ремиссии) и строгого ответа (строгой полной ремиссии), исключены категории минимального ответа и обязательный 6-недельный период ожидания для подтверждения ответа.

Использование количественного определения СЛЦ в сыворотке

Критерии, основанные на количественном определении СЛЦ в сыворотке, применяются только у пациентов с **«неизмеряемым» заболеванием**. Заболевание считается «измеряемым» при уровне М-протеина в сыворотке ≥ 10 г/л или при концентрации М-белка в моче ≥ 200 мг за 24 ч. Количественное определение СЛЦ не следует использовать для оценки ответа у пациентов с «измеряемыми» параметрами парапротеина в сыворотке или моче. Кроме того, базовый уровень «вовлеченных» СЛЦ должен составлять по крайней мере ≥ 100 мг/л, и соотношение СЛЦ должно быть аномальным (клональным).

Количественное определение СЛЦ в сыворотке состоит из двух отдельных исследований, одного — для обнаружения свободных легких цепей κ (нормальный диапазон 3,3—19,4 мг/л), другого — для обнаружения свободных легких цепей λ (нормальный диапазон 5,7—26,3 мг/л). В исследовании оценивается клональность, основанная на соотношении уровней легких цепей κ/λ (нормальная область значений 0,26—1,65). Пациенты с соотношением $\kappa/\lambda < 0,26$ определяются как имеющие моноклональные СЛЦ λ , а пациенты с соотношениями $\kappa/\lambda > 1,65$ определя-

ются как имеющие моноклональные СЛЦ к. Моноклональный изотип легких цепей называется «вовлеченным» изотипом СЛЦ, а другой тип легких цепей является «невовлеченным».

Уровни СЛЦ значительно варьируют при нарушении функции почек и не отражают сами по себе повышения уровня моноклональной секреции. Таким образом, при оценке ответа на лечение у больных с нефропатией рассматривается соотношение между уровнями «вовлеченного» и «невовлеченного» изотипов СЛЦ.

В табл. 7 представлены Единые критерии ответа на терапию при множественной миеломе, разработанные Международной рабочей группой по изучению миеломы (IMWG).

Таблица 7. Единые критерии ответа на терапию при множественной миеломе, разработанные Международной рабочей группой по изучению миеломы (IMWG)

Категория ответа	Критерии ответа
Полный ответ, ПО (полная ремиссия, ПР)¹	Отрицательные результаты иммунофиксации при исследовании сыворотки и моче. Исчезновение плазмочитом в мягких тканях. Менее 5% плазматических клеток в костном мозге
Строгий полный ответ, сПО (строгая полная ремиссия, сПР)	Полная ремиссия, как определено выше. Плюс Нормальное соотношение СЛЦ в сыворотке. Отсутствие клональных клеток в костном мозге, подтвержденное иммуногистохимическим или иммунофлюоресцентным методом
Очень хороший частичный ответ, ОХЧО (очень хорошая частичная ремиссия, ОХЧР)¹	Выявление М-компонента в сыворотке и моче методом иммунофиксации, но не методом электрофореза. Или Снижение М-компонента в сыворотке на 90% или более. Плюс Уровень М-компонента в моче < 100 мг за 24 ч
Частичный ответ, ЧО (частичная ремиссия, ЧР)	Снижение содержания М-белка в сыворотке на 50% или более и уменьшение суточной экскреции М-белка с мочой на 90% или более либо до уровня менее 200 мг за 24 ч. Если М-белок в сыворотке и моче не определяется, то вместо критериев, основанных на содержании М-белка, требуется снижение разницы между концентрациями «вовлеченных» и «невовлеченных» СЛЦ на 50% или более. Если М-белок в сыворотке и моче не определяется и невозможно измерить количество свободных легких цепей, то вместо критериев, основанных на содержании М-белка, требуется уменьшение количества плазматических клеток в костном мозге на 50% или более при условии, что исходный уровень плазматических клеток составлял $\geq 30\%$. Помимо вышеупомянутых критериев, если исходно имелись плазмочитомы мягких тканей, то необходимо уменьшение их размера на 50% или более

Таблица 7 (окончание). Единые критерии ответа на терапию при множественной миеломе, разработанные Международной рабочей группой по изучению миеломы (IMWG)

Категория ответа	Критерии ответа
Стабилизация заболевания, СЗ (не рекомендуется применять в качестве индикатора ответа на лечение; стабилизация заболевания лучше всего описывается показателем времени до прогрессирования)	Результаты лечения не соответствуют ни критериям полной ремиссии, ни критериям очень хорошей частичной и частичной ремиссии, ни критериям прогрессирования заболевания

¹ У пациентов с «измеряемым» заболеванием, у которых достижение *полной* или *очень хорошей частичной ремиссии* подтверждается только наличием СЛЦ в сыворотке, *полная ремиссия* определяется в случае нормального соотношения СЛЦ (0,26—1,65) в дополнение к вышеупомянутым критериям полной ремиссии; *очень хорошая частичная ремиссия* определяется как снижение разницы уровней «вовлеченных» и «невовлеченных» СЛЦ более чем на 90%.

Все категории ответа (*полная, строгая полная, очень хорошая частичная и частичная ремиссии*) требуют двух последовательных измерений, проведенных в любое время до назначения любой новой терапии. Категории *полного ответа, частичного ответа и стабилизации заболевания* не требуют рентгенографического подтверждения отсутствия прогрессирования костных очагов или появления новых костных очагов.

Нет необходимости контрольного исследования костного мозга.

Определение прогрессирования заболевания у пациентов с полным ответом (полной ремиссией)

Согласно критериям ответа IMWG, при определении **выживаемости без прогрессирования** заболевания и **времени до прогрессирования** заболевания для пациентов, достигших полной ремиссии, исследователи не должны использовать те же критерии прогрессирования, что и для пациентов, не достигших полной ремиссии. Понятие «**рецидив**» после подтвержденной полной ремиссии не должно подменяться понятием «**прогрессирование заболевания**», как обозначалось ранее в критериях EBMT.

Таким образом, неадекватное использование критериев рецидива после полной ремиссии может привести к ошибочному получению более короткого времени до прогрессирования и меньшей выживаемости без прогрессирования заболевания у пациентов с полной ремиссией по сравнению с пациентами, не достигшими полного ответа (при применении схем лечения, которые сопровождаются высокой частотой достижения полной ремиссии). Критерии IMWG для оценки ответа на терапию при прогрессировании ММ и рецидиве представлены в табл. 8.

Критерии ответа IMWG ликвидировали категорию **минимального ответа**, поскольку не считали ее надежной. Тем не менее рабочей группой экспертов ASH-FDA (Американского общества гематологов и Управления по контролю за качеством продуктов и лекарственных

Таблица 8. Единые критерии IMWG оценки ответа на терапию ММ.
Раздел: прогрессирование заболевания и рецидив

Категория прогрессирования и рецидива ММ	Критерии
Прогрессирование заболевания¹ (Используется для расчета <i>времени до прогрессирования</i> и <i>выживаемости без прогрессирования</i> для всех пациентов, включая находящихся в состоянии полной ремиссии. Применимо при первично-прогрессирующем течении ММ и прогрессировании заболевания на фоне лечения или без него)	Прогрессирование заболевания определяется наличием одного или более из следующих признаков Повышение показателя на 25%, считая от самого низкого уровня ответа: М-компонента в сыворотке (абсолютное повышение должно составлять ≥ 5 г/л)² и/или М-компонента в моче (абсолютное повышение должно составлять ≥ 200 мг за 24 ч). Для пациентов с «неизмеряемыми» уровнями М-белка в сыворотке или моче: изменение разницы между уровнями «вовлеченных» и «невовлеченных» СЛЦ (абсолютное повышение должно составлять > 100 мг/л). Доля плазматических клеток в костном мозге $\geq 10\%$³. Подтвержденное появление новых костных очагов или мягкотканых плазмоцитом или установленное увеличение размера существующих костных очагов или мягкотканых плазмоцитом. Развитие гиперкальциемии (скорректированные уровни кальция в сыворотке $> 11,5$ мг/дл или $2,65$ ммоль/л), которое можно связать исключительно с пролиферацией опухолевых плазматических клеток
Клинический рецидив¹ (Не используется для расчета <i>времени до прогрессирования</i> или <i>выживаемости без прогрессирования</i>, но может быть использован по выбору для применения в клинической практике)	Клинический рецидив характеризуется одним или более из признаков, подтверждающих распространение болезни и/или наличие органной недостаточности (признаки CRAB)² Развитие новых мягкотканых плазмоцитом или костных очагов. Подтвержденное увеличение размера существующих плазмоцитом или костных очагов, то есть повышение суммы произведений перпендикулярных диаметров измеряемых очагов на 50% (и не менее чем на 1 см). Гиперкальциемия ($> 11,5$ мг/дл или $2,65$ ммоль/л). Снижение уровня гемоглобина более чем на 20 г/л или на $1,25$ ммоль/л. Повышение уровня креатинина в сыворотке на 2 мг/дл или уровень креатинина более 177 мкмоль/л

Таблица 8 (окончание). Единые критерии IMWG оценки ответа на терапию ММ. Раздел: прогрессирование заболевания и рецидив

Категория прогрессирования и рецидива ММ	Критерии
Рецидив после полной ремиссии (после ПР)¹ (Используется только в том случае, если изучаемой конечной точкой является выживаемость без признаков заболевания — ВБПЗ⁴)	Наличие одного или более из следующих признаков Повторное появление М-белка в сыворотке или моче, обнаруженное методом иммунофиксации или электрофореза. Выявление в костном мозге 5% плазматических клеток³. Появление любого другого признака прогрессирования (например, новых плазмоцитом, литических костных очагов или гиперкальциемии)

¹ Все категории рецидива требуют двух последовательных измерений, проведенных в любое время до назначения любой новой терапии.

² В случае рецидива ММ при прогрессирующем течении необходимо повышение уровня М-компонента в сыворотке на 10 г/л или более, если исходно уровень М-компонента составлял ≥ 50 г/л.

³ Рецидив после полной ремиссии характеризуется повышением содержания плазматических клеток в костном мозге более 5%, в то время как для других категорий рецидива — более 10%.

⁴ Для расчета времени до прогрессирования и выживаемости без прогрессирования пациенты с полной ремиссией также должны оцениваться по вышеуказанным критериям на предмет прогрессирования болезни.

средств) было предложено использовать категорию **малого ответа** по аналогии с критериями EBMT для пациентов с **рецидивирующей/рефрактерной миеломой**.

(Эта категория оценки ответа на лечение применялась при анализе результатов в фазе I/II клинических испытаний новых лекарственных средств.)

В табл. 9 представлены дополнительные критерии ответа на лечение для отдельных стадий заболевания [24].

Таблица 9. Дополнительные критерии ответа на лечение для отдельных стадий заболевания

Категория	Критерии
Определение рецидивирующей миеломы, а также рецидивирующей/рефрактерной миеломы	Рецидивирующая миелома: рецидив после проведения по крайней мере одной схемы лечения и несоответствие критериям для рецидивирующей/рефрактерной миеломы. Рецидивирующая/рефрактерная миелома: рецидив заболевания во время «терапии спасения» или прогрессирование заболевания в пределах 60 дней после самой последней терапии

Таблица 9 (окончание). Дополнительные критерии ответа на лечение для отдельных стадий заболевания

Категория	Критерии
Минимальный ответ у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной миеломой	Снижение уровня сывороточного М-белка на 25% или более (но менее чем на 49%) и снижение суточной экскреции М-белка с мочой на 50—89%, однако этот показатель все еще превышает 200 мг за 24 ч. Помимо вышеуказанных параметров, если исходно имелись плазмцитомы мягких тканей, требуется также уменьшение их размера на 25—49%. Отсутствие увеличения размеров или количества литических костных очагов (развитие компрессионного перелома не исключает наличие ответа)
Прогрессирование до активной миеломы у пациентов с тлеющей миеломой. <i>(Критерии, применяемые для ММ, не могут быть использованы для определения прогрессирования заболевания при тлеющей миеломе. Рабочая группа экспертов ASH-FDA установила специфические критерии для трансформации тлеющей миеломы в симптоматическую форму ММ)</i>	Соответствующие критерии IMWG для прогрессирования заболевания при миеломе. А также Одно или более из следующих изменений, которые считаются связанными с основным заболеванием — клональной пролиферацией плазматических клеток: - появление новых плазмцитом мягких тканей или костных очагов; - гиперкальциемия ($> 2,65$ ммоль/л); - снижение уровня гемоглобина на 20 г/л или более; - уровень креатинина в сыворотке ≥ 177 мкмоль/л

Оценка выживаемости

Для описания исходов при миеломе используется несколько показателей выживаемости, таких как общая выживаемость (ОВ), выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБПЗ), бессобытийная выживаемость (БСВ), безрецидивная выживаемость (БРВ), время до прогрессирования заболевания (ВДП) и длительность ответа (ДО). Определения этих терминов и их роль в анализе течения заболевания приведены в табл. 10 [25].

По таким конечным точкам, как ВДП, ВБПЗ, ДО, можно в итоге предсказать общую выживаемость.

Лечение ММ

В полувековой истории лечения множественной миеломы можно выделить три основных этапа, сопровождавшихся явным повышением эф-

Таблица 10. Определения конечных точек времени при оценке показателей выживаемости

Конечная точка	Определение	Комментарий
Время до прогрессирования заболевания, ВДП (time to progression, TTP)	Период времени от начала лечения до прогрессирования заболевания. Летальные исходы, обусловленные причинами, отличными от прогрессирования заболевания, не подсчитываются, но цензурируются	ВДП используется при оценке эффективности лекарственного средства и продолжительности благоприятного эффекта терапии. Однако этот показатель не учитывает тот факт, что лечение может быть ассоциировано с повышенным количеством летальных исходов, связанных с лечением, и поэтому должен оцениваться в сочетании с выживаемостью без прогрессирования заболевания
Выживаемость без прогрессирования заболевания, ВБПЗ (progression-free survival, PFS)	Период времени от начала лечения до прогрессирования заболевания или смерти (независимо от причины смерти), что бы ни наступило первым	Должна сообщаться в сочетании с ВДП
Бессобытийная выживаемость, БСВ (event-free survival, EFS)	Определение для БСВ зависит от того, что принимается за «событие». Во многих исследованиях определение БСВ совпадает с определением ВБПЗ. БСВ может включать дополнительные «события», которые считаются важными, за исключением смертельного исхода и прогрессирования заболевания (например, тяжелое токсическое действие лекарственных средств)	При миеломе в большинстве исследований, сообщающих БСВ, фактически имеют в виду ВБПЗ, являющуюся более специфичным термином. Исключением являются случаи, когда определение БСВ включает дополнительные «события» помимо прогрессирования или смертельного исхода, которые считают важными для принятия их в расчет
Безрецидивная выживаемость, БРВ (disease-free survival, DFS)	Период времени от начала полной ремиссии (ПР) до рецидива после ПР. БРВ относится только к пациентам с полным ответом	В отличие от ВДП и ВБПЗ конечная точка БРВ относится только к пациентам, достигшим ПР, и, по существу, имеет в настоящее время при миеломе ограниченное применение
Длительность ответа, ДО (duration of response, DOR)	Рассчитывается только для пациентов, достигших как минимум частичной ремиссии (ЧР). Период времени от первого наблюдения ЧР (от повторного ее подтверждения) до прогрессирования заболевания. При этом летальные исходы по причинам, отличным от прогрессирования заболевания, не подсчитываются, но цензурируются. Должны быть сообщены длительности как ПР, так и ЧР	В отличие от ВДП и ВБПЗ конечная точка ДО относится только к подгруппе пациентов, которые достигают по крайней мере ЧР. Это дополнительный показатель, который рассматривается при оценке эффективности новых препаратов и/или новых комплексных подходов к терапии

фективности терапии и увеличением показателей общей выживаемости больных.

Первые впечатляющие результаты, сопровождавшиеся улучшением выживаемости больных с ММ, были достигнуты в начале 60-х гг. прошлого столетия благодаря внедрению в клиническую практику мелфалана, а затем и глюкокортикоидов. Однако в течение последующих двух-трех десятилетий, несмотря на попытки применения различных многокомпонентных комбинаций химиотерапевтических препаратов, не удавалось улучшить показатели выживаемости, достигнутые при использовании схемы мелфалан + преднизолон. Именно эта схема оставалась золотым стандартом лечения ММ до конца прошлого столетия.

Следующий этап, зафиксированный в конце 1980-х — начале 1990-х гг. и характеризовавшийся достоверным улучшением результатов лечения, был достигнут благодаря включению в алгоритм лечения высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток. Именно трансплантационные методики значительно изменили взгляды клиницистов на результаты терапии миеломы, позволив говорить о достижении полной ремиссии у больных с ММ. В последние годы ауто-ТСКК определена в качестве стандартного метода терапии, включенного в алгоритм лечения пациентов с ММ моложе 60—65 лет. В отличие от традиционной химиотерапии применение высоких доз мелфалана на этапе консолидации позволило повысить частоту полных ремиссий, а последующая ауто-ТСКК минимизировала риск осложнений и смертность, связанные с высокодозным лечением [26—29].

Рандомизированные клинические исследования, проводившиеся в рамках как одноцентровых, так и многоцентровых испытаний, убедительно доказали преимущества высокодозной терапии и последующей ауто-ТСКК по сравнению со стандартной химиотерапией. Авторами были представлены более высокие показатели выживаемости без прогрессирования, а в трех исследованиях, кроме того, было отмечено и улучшение общей выживаемости больных [26, 27, 30—34].

Третий этап, совпавший с началом нового тысячелетия, был достигнут внедрением в клиническую практику новых лекарственных средств, таких как иммуномодулирующие препараты (талидомид, леналидомид) и ингибиторы протеасом (бортезомиб). Первые впечатляющие результаты применения этих препаратов позволили охарактеризовать их как прорыв в лечении ММ. Подтверждением того, что ведущая роль в 50-процентном повышении медианы общей выживаемости больных ММ в течение последней декады принадлежит именно новым лекарственным препаратам, явились результаты работы группы исследователей из американской клиники Мейо (Mayo Clinic, Rochester, USA). В 2008 г. ими опубликована статья, в которой проанализированы показатели общей выживаемости 2981 больного с ММ, находившегося под наблюдением в клинике в период с 1971 по 2006 г. [35].

Авторы изучали продолжительность выживаемости больных, разделив их на 6 групп в зависимости от того, в каком году была диагностирована ММ. Оказалось, что медиана выживаемости больных, которым ди-

агноз был поставлен в 2001—2006 гг., достигала 44,8 мес, в то время как у пациентов, заболевших в предыдущие годы, составляла лишь 29,9 мес ($P < 0,001$). Поскольку именно в этот период в схему терапии ММ начинали включать талидомид, бортезомиб и леналидомид, авторы пришли к заключению, что повышение показателей выживаемости обусловлено в первую очередь новыми лекарственными препаратами.

Еще более яркие доказательства эффективности новых лекарственных средств были получены при оценке выживаемости больных, у которых рецидив развился после аутологичной трансплантации. Так, медиана продолжительности общей выживаемости от момента диагностики посттрансплантационного рецидива составляла 23,9 мес, если рецидив выявлялся в период после 2000 г., и была вдвое короче, если рецидив выявлялся в предыдущие годы (11,8 мес; $P < 0,001$). Назначение одного или нескольких лекарственных средств (бортезомиба, талидомида, леналидомида) обеспечивало достоверное увеличение выживаемости после рецидива с 14,8 мес до 30,9 мес ($P < 0,001$). При этом представленные преимущества новых лекарственных препаратов не зависели от других прогностических признаков.

Несмотря на расширяющиеся возможности применения новых лекарственных препаратов в качестве первой и последующих линий терапии ММ, трансплантационная активность при этом заболевании не только не снижается, но прослеживается ее явное увеличение. Так, по данным Европейского Регистра трансплантации костного мозга, количество ежегодно выполнявшихся при ММ трансплантаций аутологичных гемопоэтических клеток за период с 2004 по 2009 г. в европейских странах возросло с 5315 до 6918 [36].

На рис. 1 представлены кривые вероятности достижения высокого противоопухолевого ответа после выполнения индукционной терапии и

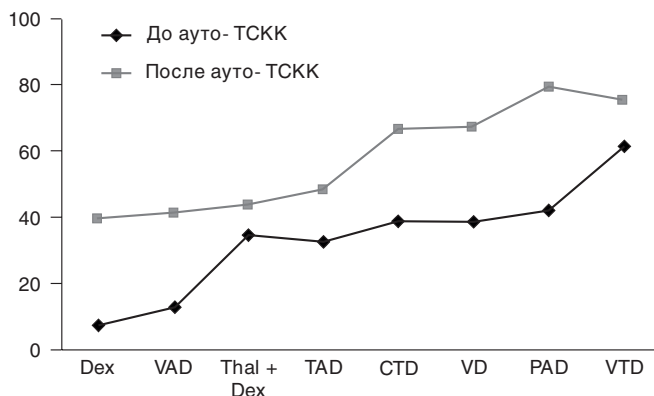


Рисунок 1. Вероятность достижения полной + очень хорошей частичной ремиссии после индукционной терапии и последующей высокодозной консолидации [86—91]. ТСКК — трансплантация стволовых кроветворных клеток; Dex — дексаметазон; Thal — талидомид.

консолидирующей терапии высокими дозами мелфалана с последующей ауто-ТСКК. Данный рисунок демонстрирует достижение полной + очень хорошей частичной ремиссии после индукционных схем, включавших различные сочетания новых препаратов (талидомида, бортезомиба, леналидомида), в 38—60% случаев. Аутотрансплантация, выполняемая после такой индукционной терапии, позволяет повысить противоопухолевый эффект еще у 20—40% больных.

Итак, применение комплекса современных лечебных методик, включающих ауто-ТСКК, позволяет добиться полноценной ремиссии не менее чем у половины больных. Важность достижения полной ремиссии была доказана несколькими клиническими исследованиями, обнаружившими зависимость показателей общей выживаемости и выживаемости без признаков заболевания от полноты противоопухолевого ответа у больных, перенесших трансплантацию аутологичных стволовых кроветворных клеток [37—39]. Авторами было показано, что в случае достижения полной ремиссии после ауто-ТСКК общая и безрецидивная выживаемость пациентов была существенно выше, чем в случае достижения частичного ответа.

Новые лекарственные препараты

Препаратами так называемой прицельной, биологически обоснованной терапии ММ являются ингибиторы протеасом (бортезомиб, карфилзомиб) и иммуномодулирующие препараты (талидомид, леналидомид, помалидомид). В настоящее время Министерством здравоохранения и социального развития РФ зарегистрированы для лечебного применения два новых лекарственных препарата — бортезомиб и леналидомид. Бортезомиб применяется и в качестве препарата 1-й линии терапии у первичных больных с ММ, и при рецидивах заболевания. Леналидомид используется и как препарат 2-й линии, если не удалось достичь значимого стабильного ответа в результате как минимум одной линии терапии, и при резистентном/рецидивирующем течении ММ.

Бортезомиб

Представляет собой дипептид борониковой кислоты и является мощным селективным обратимым ингибитором протеасомного комплекса. Бортезомиб избирательно подавляет активность химотрипсина как одного из компонентов ферментативного комплекса протеасомы 26S, препятствует активизации нуклеолярного фактора (NF-κB), что в свою очередь тормозит каскад реакций, способствующих опухолевой пролиферации.

Клиническое испытание препарата (II фаза) у пациентов с рефрактерным и рецидивирующим течением ММ проводилось в рамках двух открытых многоцентровых исследований — SUMMIT [40] и CREST [41]. Общая эффективность бортезомиба у больных с крайне неблагоприятным прогнозом оказалась более 50% при назначении препарата в дозе 1,3 мг/м² и более 30% при назначении препарата в дозе 1,0 мг/м². Частота

полной ремиссии составила около 10%. Добавление дексаметазона при недостаточном ответе на терапию бортезомибом позволило увеличить общий ответ у больных обеих групп до 62% и 44% соответственно. Медиана продолжительности достигнутого объективного ответа на лечение оказалась равной 12 мес, а общей выживаемости — 16 мес.

В следующем многоцентровом, уже рандомизированном, исследовании APEx было проведено сравнение эффективности монотерапии бортезомибом (1,3 мг/м²) и монотерапии дексаметазоном в дозе 40 мг [42]. Результаты исследования свидетельствовали о значительном преимуществе лечения бортезомибом. Общая эффективность терапии бортезомибом (ПР + ЧР) составила 43%, а дексаметазоном — 18%, медиана выживаемости, свободной от прогрессирования, в сравниваемых группах была 6,2 и 3,5 мес, а общей выживаемости — 29,8 и 23,7 мес соответственно.

Дальнейшие испытания показали синергизм бортезомиба с различными цитостатическими препаратами: при сочетании с мелфаланом возможно повышение общего ответа до 50%, с доксорубицином — до 73%, с талидомидом — до 70% [43–45].

Наиболее яркие результаты, достоверно подтвердившие высокую противоопухолевую эффективность бортезомиба, были получены в международном многоцентровом рандомизированном исследовании VISTA (Velcade as Initial Standard Therapy in multiple myeloma: Assessment with melphalan and prednisone). San Miguel с соавт. сравнили результаты индукционной терапии по схемам мелфалан + преднизолон (MP) и бортезомиб + MP (VMP) у 682 первичных нелеченных больных с ММ пожилого возраста, которые не являлись кандидатами на трансплантацию аутологичных стволовых кроветворных клеток. Главным оцениваемым критерием противоопухолевого ответа было время до прогрессирования. Кроме того, оценивались такие показатели, как общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования, частота полного и общего ответа, безопасность лечения и др. Оказалось, что результаты терапии по схеме VMP значительно превосходили результаты схемы MP по всем измеряемым критериям. Частичный и полный ответы наблюдались у 71 и 30% больных, а длительность ответа составила 19,9 мес [46]. На основании представленных данных схема VMP была признана новым стандартом индукционной терапии пациентов с ММ, которым в дальнейшем не планировалась аутотрансплантация.

На 53-й ежегодной конференции Американского общества гематологов (ASH) в 2011 г. обсуждались пятилетние результаты исследования VISTA [47]. При медиане наблюдения за пациентами, равной 60,1 мес, все исследовавшиеся ранее показатели свидетельствовали о преимуществах схемы VMP по сравнению со схемой MP. Так, пятилетняя общая выживаемость составила 46% против 34,4% при медиане выживаемости 56,4 и 43,1 мес. При этом более высокие показатели общей выживаемости в группе, получавшей лечение по схеме VMP, наблюдались у пациентов с прогностически неблагоприятным течением заболевания (возраст старше 75 лет, III стадия по ISS, клиренс креатинина менее 60 мл/мин).

Поскольку высокодозная химиотерапия с последующей аутологичной трансплантацией рассматривается как терапия 1-й линии у больных с ММ моложе 60—65 лет, весьма интересны исследования, посвященные включению бортезомиба в курсы индукционной терапии у нелеченных больных. Результаты этих исследований оказались обнадеживающими. Так, использование схемы бортезомиб + дексаметазон позволило добиться общего ответа у 75% больных, а схемы PAD (бортезомиб + доксорубин + дексаметазон) — у 95%, причем у трети из них была достигнута полная или хорошая частичная ремиссия. Последующий сбор аутологичных гемопоэтических клеток был эффективным, отрицательного влияния на приживление трансплантата не наблюдалось [48—50].

Большой интерес вызвало исследование, посвященное новому пути введения бортезомиба — п/к. В проспективном рандомизированном международном исследовании проводилось сравнение эффективности, безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики бортезомиба при п/к и в/в введении у пациентов с рецидивирующей множественной миеломой [51, 52]. Авторам удалось достоверно доказать одинаковую эффективность при в/в и п/к введении препарата: частота общего, полного и частичного ответов была равнозначной. Кроме того, как при в/в, так и при п/к введении фармакокинетические (системная экспозиция) и фармакодинамические (ингибирование протеосом) профили бортезомиба были сходными. Положительным моментом явилось значительное снижение частоты **периферической нейропатии** всех степеней тяжести при п/к введении по сравнению с в/в. При этом уменьшение риска периферической нейропатии достигалось без уменьшения дозы препарата. Полученные результаты позволяют предполагать возможность применения препарата в домашних условиях и в сочетании с другими пероральными противоопухолевыми препаратами, избежав тем самым введения его в центральную вену.

Талидомид

Сведения об усилении ангиогенеза в костном мозге у больных с ММ позволили предположить возможность использования в терапии этого заболевания такого антиангиогенного препарата, как талидомид [53, 54]. Дальнейшие исследования показали, что действие талидомида не ограничивается только антиангиогенным эффектом и что препарат способен также индуцировать апоптоз опухолевых клеток, ингибировать экспрессию ИЛ-6, ФНО α и эндотелиального фактора роста сосудов, участвующих в регуляции пролиферации миеломных клеток [55].

Положительные результаты исследований эффективности талидомида у больных с резистентными формами ММ позволили применить его и у нелеченных больных [56]. Было показано, что на фоне терапии талидомидом возможно достижение не только частичной, но, в редких случаях, и полной ремиссии, причем продолжительность полученного эффекта достаточно большая [57]. В течение последних нескольких лет исследователи пытаются увеличить эффективность терапии талидомидом, сочетая его с различными химиотерапевтическими препаратами. Сочетание

талидомида с дексаметазоном оказалось эффективным в 50% случаев резистентной миеломы. Весьма перспективной представляется схема индукционной терапии, включающая Велкейд, талидомид и дексаметазон (VTD). Сравнив эффективность этой схемы с эффективностью сочетания талидомид + дексаметазон, авторы отметили бесспорное преимущество 3-препаратной схемы. Частота достижения полной + очень хорошей частичной ремиссии равнялась 60% и 25% соответственно. Выполненная в последующем аутотрансплантация в режиме кондиционирования мелфаланом, 200 мг/м², позволила повысить указанный результат в обеих группах больных до 77% и 54% соответственно. В связи с этим схема VTD рассматривается в качестве 1-й линии терапии для больных, которым по возрасту и соматическому статусу показано выполнение аутологичной трансплантации [58].

Леналидомид

Леналидомид является структурным аналогом талидомида с идентичной, но более выраженной биологической активностью, которая проявляется в виде мощного иммуномодулирующего и ингибирующего ангиогенез воздействия.

Исследования *in vitro* показали, что леналидомид индуцирует пролиферацию Т-лимфоцитов и повышает синтез ИЛ-2 и интерферона γ , а также повышает цитотоксическую активность собственных Т-киллеров. Препарат ингибирует пролиферацию клеток различных линий гемопатических опухолей, главным образом тех, которые имеют цитогенетические дефекты хромосомы 5, ингибирует ангиогенез, блокируя образование микрососудов и эндотелиальных каналов, а также миграцию эндотелиальных клеток на модели ангиогенеза *in vitro*. Кроме того, леналидомид ингибирует синтез проангиогенного сосудистого эндотелиального фактора роста, а также секрецию провоспалительных цитокинов, включая ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-12, липополисахарид-стимулированными периферическими мононуклеарными клетками крови и повышает продукцию этими клетками противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [59—61].

На рис. 2 представлена схема противоопухолевого эффекта леналидомида, проявляющегося как в виде прямого воздействия на миеломные опухолевые клетки, так и в виде влияния на костномозговое микроокружение.

Высокую эффективность леналидомида при лечении ММ убедительно доказали два больших многоцентровых рандомизированных исследования, проводившиеся практически одновременно в США и Канаде (ММ-009), а также в Европе, Австралии и Израиле (ММ-010). В течение года (с 2003-го по 2004-й) в эти исследования было включено 704 пациента с рецидивирующим или рефрактерным течением ММ. Целью данного клинического исследования являлось сравнение эффективности схемы леналидомид + дексаметазон и монотерапии дексаметазоном (плацебо + дексаметазон).

Результаты исследования подтвердили бесспорный успех нового препарата. Так, в группе больных, получавших леналидомид, общий ответ



Рисунок 2. Схема противоопухолевого эффекта леналидомид.

был отмечен у 60% пациентов, а полная ремиссия — у 14—16% больных, в то время как при монотерапии дексаметазоном частота общего ответа не превышала 24%, а полная ремиссия была достигнута лишь в 1—6% случаев. Продолжительность периода до прогрессирования заболевания также была выше после применения схемы леналидомид + дексаметазон: медиана — 11,3 мес против 4,7 мес. Более того, леналидомид оказался эффективным у пациентов, получавших ранее талидомид [62, 63].

Нейтропения и инфекции, а также тромбоцитопения и тромбоэмболические осложнения чаще наблюдались после применения леналидомид. В связи с этим авторами были предложены конкретные профилактические меры по предупреждению указанных осложнений (введение колониестимулирующего фактора, антикоагулянтов). Важным благоприятным фактором, сопровождавшим терапию леналидомидом, явилась низкая частота полинейропатии, не превышавшая таковую у больных, получавших плацебо + дексаметазон.

По результатам клинических исследований ММ-009 и ММ-010, показавшим достоверную противоопухолевую эффективность леналидомид при удовлетворительной переносимости препарата, леналидомид был разрешен для клинического применения в Северной Америке и Европе.

Двумя годами позже в публикациях, посвященных отдаленным результатам исследований ММ-009 и ММ-010, были представлены еще более четкие свидетельства высокой эффективности леналидомид у пациентов с рецидивирующим и резистентным течением миеломы [64]. При медиане наблюдения за пациентами, равной 48 мес, медиана времени до прогрессирования составляла 13,4 против 4,6 мес ($P < 0,001$), медиана длительности ответа на терапию — 15,8 против 7,0 мес ($P < 0,001$), медиана выживаемости без прогрессирования — 11,1 против 4,6 мес ($P < 0,001$), медиана общей выживаемости — 38,0 против 31,6 мес ($P = 0,045$). При этом было отмечено, что низкое содержание β_2 -микроглобулина в

сыворотке и плазматических клеток в костном мозге в момент назначения леналидомида ассоциируется с более продолжительной выживаемостью пациентов.

Дальнейший анализ результатов исследований ММ-009 и ММ-010 позволил показать целесообразность более раннего назначения леналидомида при рецидиве ММ. Так, в работе Stadtmauer [65] сообщалось, что полный и очень хороший частичный ответ на лечение по схеме леналидомид + дексаметазон чаще удавалось достичь у пациентов, которым эти препараты назначали после одной линии предшествующей терапии, по сравнению с теми больными, которым ранее уже было проведено две или более линий терапии: 39,8% против 27,7% ($P = 0,028$). При наблюдении в течение 15,5 мес за больными, у которых был достигнут ответ на терапию, медиана продолжительности этого ответа не была достигнута в когорте больных, ранее получивших одну линию терапии, в то время как в группе больных, ранее получивших две или более линий терапии, медиана продолжительности ответа составила 13 мес. Время до прогрессирования (17,1 против 10,6 мес) и выживаемость без прогрессирования (14,1 против 9,5 мес) также подтверждали преимущества более раннего назначения леналидомида.

Частота рецидивов ММ также отличалась в зависимости от того, насколько рано была назначена схема леналидомид + дексаметазон. Так, рецидивы наблюдались реже у больных, получивших леналидомид сразу после 1-й линии терапии (38,2%), чем у больных, которым этот препарат назначали в качестве «терапии отчаяния» (45,6%).

Предыдущими клиническими исследованиями, сравнивавшими эффективность талидомида и бортезомиба в сочетании с мелфаланом и преднизолоном (схема МРТ: мелфалан + преднизолон + талидомид и схема VMP) с золотым стандартом МР у первичных нелеченных больных ММ, были доказаны достоверные преимущества терапевтических схем, включавших новые препараты [46, 66]. Аналогичное исследование эффективности и переносимости схемы леналидомид + мелфалан + преднизолон (MPR) было предпринято Palumbo с соавт. [67]: 44 пожилым первичным нелеченым больным с ММ назначали леналидомид, 10 мг с 1-го по 21-й день курса; мелфалан, 0,18 мг/кг, и преднизолон, 2 мг/кг, с 1-го по 4-й день. В результате лечения у 81% больных был достигнут частичный ответ, у 47,6% больных — очень хороший частичный ответ и у 23,8% больных — полный иммунохимический ответ. В течение первого года наблюдения выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость составили 92% и 100%. Связанных с лечением ранних летальных исходов не отмечалось. Авторы рассматривают схему MPR, включающую таблетированные формы препаратов, как многообещающую для пожилых пациентов с ММ в качестве 1-й линии терапии.

Большой интерес вызвали результаты нового многоцентрового рандомизированного клинического исследования ММ-015 [68]. Это исследование посвящено изучению эффективности длительного применения леналидомида в качестве поддерживающего лечения после завершения индукционного этапа терапии (MPR-R). В исследование было включено

459 пациентов в возрасте от 65 до 75 лет, не рассматривавшихся в качестве кандидатов на аутологичную трансплантацию. Авторы провели сравнение результатов трех схем лечения: МР, МРR и МРR-R. При этом после индукции, включавшей фиксированное число курсов, равное 9, одна группа пациентов получала леналидомид по 10 мг/сут в виде 21-дневных курсов до прогрессирования заболевания. Оказалось, что поддерживающая терапия леналидомидом позволила снизить риск прогрессирования ММ на 68% и увеличить продолжительность выживаемости без прогрессирования до 31 мес, в то время как в группах больных, получавших лечение по схемам МР и МРR, медиана выживаемости без прогрессирования была вдвое короче — 12 и 15 мес.

Длительная поддерживающая терапия леналидомидом хорошо переносилась пожилыми пациентами, не сопровождалась кумулятивной токсичностью, и только 5% больных прервали лечение в связи с побочными эффектами препарата. Авторы предлагают рассматривать схему МРR-R в качестве стандарта лечения пациентов, не являющихся кандидатами на аутотрансплантацию, поскольку ответ на лечение достигается уже после 2 курсов, а общая выживаемость в течение 3 лет составляет 73% против 65% у больных, получавших лечение по схеме МР.

Новое поколение ингибиторов протеосом и иммуномодуляторов

Противоопухолевая эффективность нового поколения ингибиторов протеосом и иммуномодуляторов (карфилзомиба и помалидомида) изучается в международных клинических исследованиях II—III фазы. На 53-й ежегодной конференции Американского общества гематологов (ASH-2011) были представлены результаты применения этих препаратов как в 1-й линии терапии для нелеченных больных, так и при резистентности опухоли. Обсуждались результаты терапии по таким схемам, как: карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон или карфилзомиб + талидомид + дексаметазон, а также помалидомид + циклофосфамид + преднизолон или помалидомид + дексаметазон.

Настоящие и будущие клинические исследования позволят определить роль и место этих препаратов в лечении ММ.

Трансплантация аллогенных стволовых кроветворных клеток

Несмотря на весьма обнадеживающие результаты аутологичных трансплантаций при ММ, их безопасность и возможность выполнения пациентам старшей возрастной группы (65 лет и более), основной проблемой этого метода лечения остается высокая частота рецидивов. Указанные факты позволили клиническим исследователям перейти к следующему этапу интенсивной терапии ММ — трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток в надежде на повышение противоопухолевого эффекта за счет реакции «трансплантат против опухоли». Первые публикации о применении аллогенной трансплантации у больных с ММ датируются серединой 1990-х гг. В большинстве исследований была показана высокая эффективность данного метода для достижения полных

ремиссий (35—60%). Однако настораживающим моментом явилась высокая летальность, связанная с самой процедурой трансплантации (30—50%), из-за чего общая четырехлетняя выживаемость больных не превышала 30% [69—71].

В настоящее время за счет более совершенной системы выхаживания больных в период тяжелых инфекционных и токсических осложнений, более эффективного контроля реакции «трансплантат против хозяина», тщательного отбора больных, а также использования новых режимов кондиционирования удалось снизить посттрансплантационную летальность. Так, применение предтрансплантационного кондиционирования пониженной интенсивности позволило уменьшить процент летальных исходов в первые 100 дней после аллогенной трансплантации до 5—10% за счет уменьшения частоты тяжелых инфекций, однако 20—25% больных все-таки погибают в последующие сроки от хронической реакции «трансплантат против хозяина» [72, 73].

Таким образом, для больных с ММ аллогенная трансплантация является эффективным, но небезопасным методом лечения. Если есть возможность использовать данный вид терапии (при наличии совместимого донора), необходимо крайне тщательно отбирать больных с учетом возраста (моложе 55 лет), удовлетворительного соматического статуса, а также факторов, ухудшающих прогноз при использовании других лечебных методик.

Алгоритм лечения ММ

1. Мероприятия, необходимые для установления диагноза ММ

1. Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов.
2. Биохимический анализ крови, включающий определение содержания (активности):
 - общего белка;
 - альбумина;
 - креатинина;
 - мочевой кислоты;
 - общего билирубина;
 - аминотрансфераз;
 - калия;
 - кальция;
 - ЛДГ.
3. Иммунохимический анализ крови и мочи (качественное и количественное определение парапротеина):
 - электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки и мочи;
 - определение уровня поликлональных иммуноглобулинов;
 - определение содержания β_2 -микроглобулина в сыворотке;
 - определение содержания криоглобулинов и СРБ;
 - определение свободных легких цепей при «неизмеряемом» заболевании.

4. Пункция костного мозга (подсчет миелограммы).
5. Гистологическое (при необходимости — иммуногистохимическое) исследование трепанобиоптата и/или биоптата пораженного участка кости или мягкотканного образования.
6. Рентгенография скелета — черепа, костей таза, ребер, лопаток, всех отделов позвоночника, проксимальных отделов плечевых и бедренных костей (остальных костей — при наличии клинических показаний).
7. МРТ при подозрении на поражение позвоночника и компрессию спинного мозга.
8. КТ или МРТ при костных и экстрамедуллярных плазмочитомах.
9. Общий анализ мочи.
10. При наличии протеинурии — определение суточной потери белка с мочой.
11. Определение концентрационной способности почек по методу Зимницкого.
12. Определение клиренса креатинина (проба Реберга).
13. Коагулограмма.
14. Маркеры вирусов гепатита В и С, вируса простого герпеса, цитомегаловируса, ВИЧ; реакция Вассермана.
15. ЭКГ.
16. УЗИ почек, печени, селезенки.

Дополнительные методы обследования

17. Цитогенетическое исследование костного мозга (стандартное, FISH).
18. Иммунофенотипическое исследование костного мозга (при несекретирующей ММ обязательно).
19. Определение пролиферативного индекса плазматических клеток.
20. МРТ головного мозга.
21. ЭхоКГ.
22. Биопсия слизистой десны, желудочно-кишечного тракта или аспирация подкожного жира с последующей окраской конго красным на амилоидоз.

II. Схемы терапии, применяемые при лечении ММ

PAD	
Бортезомиб	1,3 мг/м ² в/в струйно в 1, 4, 8 и 11-й дни
Доксорубицин	9 мг/м ² в/в в виде постоянной инфузии или ежедневно болюсно в 1—4-й дни
Дексаметазон	40 мг в/в капельно или внутрь: в 1-м курсе — в 1—4-й и в 8—11-й дни в остальных курсах — только в 1—4-й дни
Начало следующего курса на 22-й день от начала предыдущего	

VCD	
Бортезомиб	1,3 мг/м ² в/в струйно в 1, 4, 8 и 11-й дни
Циклофосфамид	400 мг в/в капельно в 1-й и 8-й дни или 200 мг в/в капельно в 1, 4, 8 и 11-й дни или 50 мг внутрь в 1—14-й дни
Дексаметазон	40 мг в/в капельно или внутрь: в 1-м курсе — в 1—4-й и в 8—11-й дни, в остальных курсах — только в 1—4-й дни или 20 мг в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни
Начало следующего курса на 22-й день от начала предыдущего	

VD	
Бортезомиб	1,3 мг/м ² в/в струйно в 1, 4, 8 и 11-й дни
Дексаметазон	40 мг в/в капельно или внутрь: в 1-м курсе — в 1—4-й и в 8—11-й дни, в остальных курсах — только в 1—4-й дни или 20 мг в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни
Начало следующего курса на 22-й день от начала предыдущего	

Дексаметазон назначают в таблетках или вводят в/в струйно (при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе или появлении диспептических явлений — боли в эпигастрии, тошноты, изжоги, рвоты, диареи). В/в введение осуществляют в виде однократной инфузии утром или в виде двукратной инфузии утром и днем (доза препарата при этом остается прежней — 40 мг/сут).

VMP	
Лечение по этой схеме включает 9 курсов	
Курсы 1—4	
Бортезомиб	1,3 мг/м ² в/в струйно в 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 и 32-й дни каждого курса
Мелфалан	9 мг/м ² внутрь в 1—4-й дни
Преднизолон	60 мг/м ² внутрь в 1—4-й дни
Перерыв между курсами — 10 дней	
Последующие курсы (5—9) проводятся в следующем режиме	
Бортезомиб	1,3 мг/м ² в/в струйно в 1, 8, 22 и 29-й дни каждого курса
Мелфалан	9 мг/м ² внутрь в 1—4-й дни
Преднизолон	60 мг/м ² внутрь в 1—4-й дни
Перерыв между курсами — 14 дней	

RD	
Леналидомид	25 мг ¹ внутрь в 1—21-й дни
Дексаметазон	40 мг внутрь в 1—4-й, 9—12-й и в 17—20-й дни в первых 4 курсах. В последующих курсах дексаметазон применяют только в 1—4-й дни
Начало следующего курса на 29-й день от начала предыдущего	

¹ Доза леналидомида определяется в зависимости от функции почек (учитывается клиренс эндогенного креатинина — табл. 11).

Rd	
Леналидомид	25 мг ¹ внутрь в 1—21-й дни
Дексаметазон	40 мг внутрь в 1, 8, 15 и 22-й дни
Начало следующего курса на 29-й день от начала предыдущего	

¹ Доза леналидомида определяется в зависимости от функции почек (учитывается клиренс эндогенного креатинина — табл. 11).

Таблица 11. Коррекция дозы леналидомида при почечной недостаточности

Тяжесть почечной недостаточности	Дозы и режим введения леналидомида
Клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин	25 мг 1 раз в сутки
Клиренс креатинина от 30 до 50 мл/мин	10 мг 1 раз в сутки ¹
Клиренс креатинина < 30 мл/мин, гемодиализ не требуется	15 мг 1 раз в течение 48 ч
Клиренс креатинина < 30 мл/мин, требуется гемодиализ	15 мг 3 раза в неделю после каждой процедуры гемодиализа

¹ В отсутствие ответа на лечение после 2 циклов доза может быть увеличена до 15 мг 1 раз в сутки.

MPR	
Мелфалан	0,18 мг/кг внутрь в 1—4-й дни
Преднизолон	2 мг/кг внутрь в 1—4-й дни
Леналидомид	10—15 мг ¹ внутрь в 1—21-й дни
Начало следующего курса на 29-й день от начала предыдущего	

¹ Доза леналидомида определяется в зависимости от функции почек (учитывается клиренс эндогенного креатинина — табл. 11).

MPR-R	
Мелфалан	0,18 мг/кг внутрь в 1—4-й дни
Преднизолон	2 мг/кг внутрь в 1—4-й дни
Леналидомид	10—15 мг ¹ внутрь в 1—21-й дни
Начало следующего курса на 29-й день от начала предыдущего. Всего девять 28-дневных курсов MPR с последующим назначением леналидомида в дозе 10 мг/сут с 1-го по 21-й день до прогрессирования заболевания	

¹ Доза леналидомида определяется в зависимости от функции почек (учитывается клиренс эндогенного креатинина — табл. 11).

RCP	
Леналидомид	25 мг ¹ внутрь в 1—21-й дни
Циклофосфамид	50 мг/сут внутрь в 1—14-й дни
Преднизолон	50 мг/сут внутрь в 1—14-й дни
Начало следующего курса на 29-й день от начала предыдущего	

¹ Доза леналидомиди определяется в зависимости от функции почек (учитывается клиренс эндогенного креатинина — табл. 11).

VRD	
Бортезомиб	1,3 мг/м ² в/в струйно в 1, 4, 8 и 11-й дни
Леналидомид	25 мг ¹ внутрь в 1—14-й дни
Дексаметазон	40 мг внутрь в 1, 8 и 15-й дни
Начало очередного курса на 22-й день от начала предыдущего	

¹ Доза леналидомиди определяется в зависимости от функции почек (учитывается клиренс эндогенного креатинина — табл. 11).

VDCR	
Бортезомиб	1,3 мг/м ² в/в струйно в 1, 4, 8 и 11-й дни
Дексаметазон	40 мг внутрь или в/в в 1, 8 и 15-й дни
Циклофосфамид	500 мг/м ² в/в капельно в 1-й и 8-й дни
Леналидомид	15 мг внутрь в 1—14-й дни

VD-PACE

Бортезомиб	1,3 мг/м ² в/в струйно в 1, 4, 8 и 11-й дни
Дексаметазон	40 мг в/в или внутрь в 4—7-й дни
Цисплатин	10 мг/м ² в/в в виде постоянной инфузии в 4—7-й дни
Доксорубин	10 мг/м ² в/в в виде постоянной инфузии в 4—7-й дни
Циклофосфамид	400 мг/м ² в/в в виде постоянной инфузии в 4—7-й дни
Этопозид	40 мг/м ² в/в в виде постоянной инфузии в 4—7-й дни
Начало очередного курса при полном восстановлении показателей крови на 29—36-й дни от начала предыдущего курса	

CAD	
Циклофосфамид	1000—1800 мг в/в капельно в 1-й день
Доксорубин	9 мг/м ² в/в в виде постоянной инфузии или ежедневно болюсно в 1—4-й дни
Дексаметазон	40 мг в/в капельно или внутрь: в 1-м курсе — в 1—4-й и в 8—11-й дни, в остальных курсах — только в 1—4-й дни

МР	
Мелфалан	9 мг/м ² внутрь в 1—4-й дни
Преднизолон	60 мг/м ² внутрь в 1—4-й дни со снижением дозы в 5—8-й дни и полной отменой с 9-го дня
Начало следующего курса на 29—36-й дни от начала предыдущего	

М2	
Винкристин	2 мг в/в струйно в 1-й день
Кармустин	1 мг/кг в/в капельно в 1-й день (или ломустин, 80—120 мг внутрь в 1-й день)
Циклофосфамид	800—1200 мг в/в капельно в 1-й день
Мелфалан	10 мг внутрь в 1—7-й дни
Преднизолон	1 мг/кг внутрь в 1—7-й дни со снижением дозы в 8—21-й дни и полной отменой с 22-го дня
±	
Доксорубицин	30—50 мг/м ² в/в струйно или в виде быстрой инфузии в 1-й день
Начало следующего курса на 43—49-й дни от начала предыдущего	

ВР	
Бендамустин	100 мг/м ² в/в в 1-й и 2-й дни
Преднизолон	60 мг/м ² внутрь или в/в в 1—4-й дни
Начало следующего курса на 29-й день от начала предыдущего	

ДСЕР	
Дексаметазон	40 мг внутрь или в/в в 1—4-й дни
Циклофосфамид	300 мг/м ² /сут в/в в виде постоянной инфузии в 1—4-й дни
Этопозид	30 мг/м ² /сут в/в в виде постоянной инфузии в 1—4-й дни
Цисплатин	15 мг/м ² /сут в/в в виде постоянной инфузии в 1—4-й дни
Начало следующего курса при восстановлении показателей крови на 29-й день от начала предыдущего	

ЕDAP	
Этопозид	100—200 мг/м ² /сут в/в в виде постоянной инфузии в 1—4-й дни
Дексаметазон	40 мг внутрь или в/в в 1—5-й дни
Цитарабин	1000 мг/м ² в/в на 5-й день
Цисплатин	20 мг/м ² /сут в/в в виде постоянной инфузии в 1—4-й дни
Начало следующего курса при восстановлении показателей крови на 29-й день от начала предыдущего	

NOP	
Митоксантрон	4 мг/м ² в/в болюсно в 1—4-й дни
Винкристин	0,4 мг/м ² в/в в виде постоянной инфузии в 1—4-й дни
Преднизолон	250 мг внутрь или в/в в 1—4-й и в 17—20-й дни
Начало следующего курса на 29—35-й дни от начала предыдущего	

Терапевтическая программа ММ включает три основных этапа: индукцию, консолидацию и поддерживающую терапию (рис. 3).

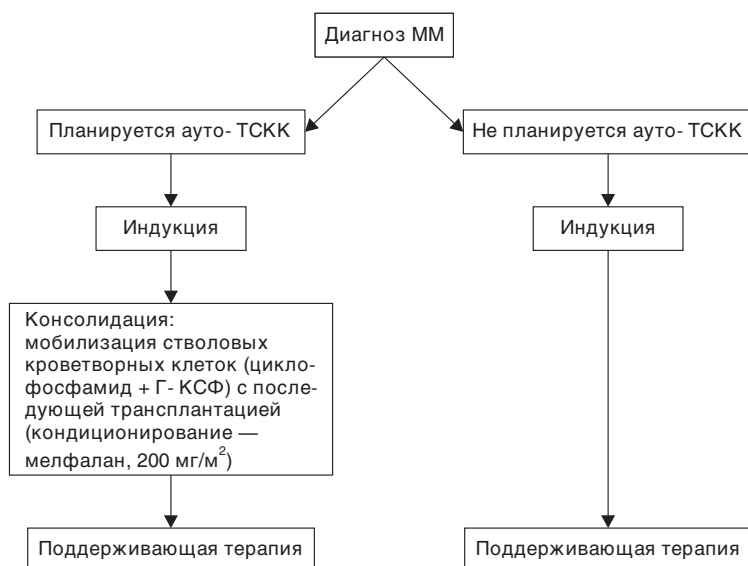


Рисунок 3. Алгоритм лечения больных с ММ. ТСКК — трансплантация стволовых кроветворных клеток крови.

III. Алгоритм принятия решений по терапии 1-й линии

Выбор программы индукционной терапии зависит от возраста пациента, его соматического состояния, наличия тяжелой сопутствующей патологии, характера течения множественной миеломы, а также от желания пациента лечиться по интенсивным программам. Больные в возрасте до 60—65 лет, которым впервые установлен диагноз ММ (секретирующей или несекретирующей формы), исходно могут рассматриваться в качестве кандидатов на высокодозную консолидацию, включающую одну или две трансплантации аутологичных стволовых кроветворных клеток. Пациентам 65—70 лет без тяжелой сопутствующей патологии и в отсутствие выраженных токсических осложнений также в дальнейшем возможно выполнение высокодозной консолидации.

Во всех вышеперечисленных случаях при выборе схем индукционной терапии следует избегать схем, содержащих мелфалан. С учетом планируемой аутологичной трансплантации представляется целесообразным начинать индукционную терапию со схем, включающих 3 препарата, — PAD и VCD. После регистрации леналидомида в качестве препарата 1-й линии возможно использование схемы VRD.

Особенно сложной является категория больных с костными или экстрамедуллярными плазмочитомами, а также больные с плазмоклеточным лейкозом. В этих случаях возможно применение интенсивных схем индукционной терапии, одномоментно включающих 4—5 препаратов (VDCR или VD-PACE).

Схема VD также может применяться на этапе индукции, однако ее противоопухолевая эффективность уступает таковой при использовании 3- или 4-компонентных схем.

При выборе схемы индукционной терапии нужно учитывать особенности заболевания, например степень риска прогрессирования, сопутствующие заболевания, осложнения. При заболеваниях сердца целесообразно исключить из терапии антрациклиновые антибиотики. При нарушении функции почек средством выбора могут быть комбинации, включающие бортезомиб и циклофосфамид. При наличии предсуществующей клинически выраженной периферической нейропатии могут быть полезны комбинации на основе леналидомида, который не оказывает нейротоксического действия. Наличие венозных тромбозов и тромбоэмболий в анамнезе может указывать на необходимость применения бортезомиба.

Если на момент диагностики тяжесть состояния больного была обусловлена не только распространенным опухолевым процессом, но и септическими осложнениями, кровотечениями, сахарным диабетом или гепатитом, то индукционная противоопухолевая терапия проводится сразу после купирования указанных осложнений.

Миеломная нефропатия не является противопоказанием для противоопухолевой терапии и не требует снижения доз лекарственных препаратов в индукционных схемах. Острая почечная недостаточность, требующая гемодиализа, также не является противопоказанием для начала химиотерапии, однако в этом случае дозы химиотерапевтических препаратов снижают на одну треть.

Тяжелая почечная недостаточность, даже требующая гемодиализа, не должна останавливать назначение адекватных индукционных схем терапии, а в дальнейшем и аутологичной трансплантации.

Количество курсов индукционной терапии определяется противоопухолевым ответом на лечение.

PAD (4 курса)

Эффект оценивают после 2-го и 4-го курсов.

Если после 4 курсов достигнута ПР или ОХЧР, больного направляют в трансплантационный центр для решения вопроса о высокодозной консолидации.

Если после 4-го курса не достигнута ОХЧР, доксорубин (Адриа-бластин) заменяют циклофосфамидом и проводят еще 2 курса по схеме VCD.

Если после 4-го курса PAD и после 2 дополнительных курсов VCD не достигнута ЧР, обсуждают возможность проведения терапии по схеме Rd в количестве 4—6 курсов с последующим обсуждением целесообразности аутологичной трансплантации. Необходимо учитывать, что большее количество курсов по схеме, содержащей леналидомид, может оказать отрицательное действие на эффективность мобилизации стволовых кровяных клеток крови.

VCD (6 курсов)

Эффект оценивают после 2, 4 и 6-го курсов.

Если после 4—6 курсов достигнута ПР или ОХЧР, больного направляют в трансплантационный центр для решения вопроса о высокодозной консолидации.

Если после 4-го курса VCD не достигнута ЧР, выполняют еще 3—4 курса по схеме PAD. При недостаточной эффективности терапии по схеме PAD (эффект не превышает ЧР) целесообразен переход на схему Rd.

VD (6—8 курсов)

Эффект оценивают после 2, 4 и 6-го курсов.

Если после 6-го курса достигнута ПР или ОХЧР, больного направляют в трансплантационный центр для решения вопроса о высокодозной консолидации.

Если после 4-го курса эффект не превышает ЧР, схему терапии меняют на VCD или PAD.

Пациентам в возрасте от 65 до 70 лет без тяжелой сопутствующей патологии можно назначать индукционную схему VCD или VD.

Больным, которым в силу возраста и общего соматического состояния не планируется высокодозная химиотерапия с последующей ауто-трансплантацией, можно рекомендовать следующие схемы индукционной терапии: VMP, M2, MP, в ряде случаев — VD или VCD.

У пожилых и очень ослабленных пациентов, а также у больных старческого возраста дозы и частота введения препаратов в схеме VMP должны быть снижены (табл. 12).

Рекомендации по коррекции доз препаратов у пожилых больных при проведении индукционной терапии и при лечении рецидивов множественной миеломы основаны на результатах исследования ECOG-E4A03. Было показано, что снижение дозы дексаметазона сопровождается уменьшением гематологической и негематологической токсичности и снижением ранней летальности (в первые 4 мес), связанной с инфекционными осложнениями, что обеспечивает увеличение медианы общей выживаемости [74].

Таблица 12. Снижение интенсивности терапии у пожилых больных

Препарат	Возраст больных, годы		
	< 65	65—75	> 75
Бортезомиб	1,3 мг/м ² в 1, 4, 8 и 11-й дни	1,3 мг/м ² : 1 цикл — в 1, 4, 8 и 11-й дни, далее — в 1, 8, 15 и 22-й дни	1,0—1,3 мг/м ² в 1, 8, 15 и 22-й дни
Дексаметазон	40 мг в 1—4-й дни	40 мг 1 раз в неделю	20 мг 1 раз в неделю
Мелфалан	0,25 мг/кг	0,25 мг/кг	0,18 мг/кг (далее — 0,13 мг/кг)

Оценка противоопухолевого ответа на фоне проведения курса VMP проводится после 2, 4, 6 и 9-го курсов.

Если после 9-го курса лечения по схеме VMP достигнута ПР или ОХЧР, индукционный этап можно считать завершенным.

В случае достижения фазы плато на уровне ЧР или ОХЧР специфическая терапия может быть приостановлена и больной остается под динамическим наблюдением.

Если после 4-го курса VMP не достигнута ЧР, целесообразно обсуждение вопроса о включении в схему циклофосфида, дексаметазона или леналидомида.

В дальнейшем при регистрации п/к введения бортезомиба возможно включение данного способа введения препарата в схему терапии. Четкое определение показаний для использования п/к введения нуждается в дальнейших многоцентровых исследованиях.

После регистрации леналидомида в качестве препарата 1-й линии для лечения пожилых пациентов с ММ альтернативой схеме VMP могут быть схемы **Rd**, **MPR** и **MPR-R**. В этих схемах начальная доза леналидомида у пожилых больных не снижается, согласно рекомендациям; снижаются дозы дексаметазона или мелфалана.

При выявлении уже в момент диагностики у пожилых больных миеломной (или диабетической) полинейропатии, а также серьезной патологии желудочно-кишечного тракта индукционный этап терапии может быть начат со схемы МР или М2.

IV. Консолидация ремиссии

Этап консолидации включает в себя:

- мобилизацию стволовых кроветворных клеток крови с использованием циклофосфида в дозе 4 г/м² и последующим назначением Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг/сут. Интервал от завершения последнего индукционного курса до введения циклофосфида — не более 4 нед;
- высокие дозы мелфалана (200 мг/м²) с последующей трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток. Интервал от дня введения циклофосфида до начала предтрансплантационного кондиционирования (до дня введения мелфалана) — 4—6 нед.

После завершения индукционного этапа проводится обследование пациента и оценка противоопухолевого эффекта, после чего окончательно решается вопрос о возможности и целесообразности назначения высокодозной терапии, включающей трансплантацию аутологичных стволовых кроветворных клеток (рис. 4).

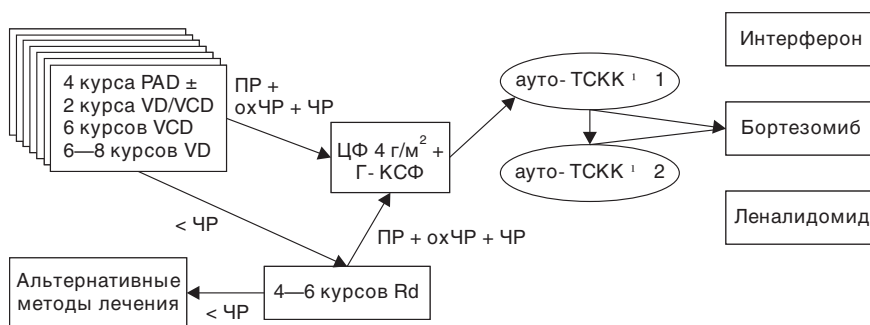


Рисунок 4. Схема индукционной и консолидирующей терапии ММ. На схеме представлены критерии противоопухолевого ответа в соответствии с Едиными критериями IMWG оценки ответа на терапию ММ. охЧР — очень хорошая частичная ремиссия; ПР — полная ремиссия; ТСКК — трансплантация стволовых кроветворных клеток; ЧР — частичная ремиссия.

Пациенты, достигшие ПР или ОХЧР после индукционной терапии, должны рассматриваться в качестве обязательных кандидатов на выполнение аутологичной трансплантации. Именно в этих случаях возможно достижение максимального эффекта от консолидации мелфаланом в высоких дозах и значительного увеличения выживаемости больных без признаков прогрессирования заболевания.

При недостаточной эффективности индукционной терапии (снижение М-компонента в сыворотке и моче менее чем на 50%, уменьшение размера имевшихся исходно плазмочитом менее чем на 50%) больного переводят на терапию 2-й линии (см. «Алгоритм терапии 1-го рецидива множественной миеломы»). При достижении ПР или ОХЧР на фоне терапии 2-й линии возможно повторное обсуждение целесообразности высокодозной терапии.

При резистентном течении заболевания дальнейшая тактика определяется лечащим врачом, высокодозные методы лечения могут быть применены на усмотрение трансплантационного центра.

Мобилизация и сбор аутологичных стволовых кроветворных клеток крови с использованием промежуточных доз циклофосфида и последующим назначением Г-КСФ

Схема мобилизации стволовых кроветворных клеток крови (СКК) при множественной миеломе включает сочетание циклофосфида (ЦФ)

и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). ЦФ в данной схеме применяется как в качестве противоопухолевого средства, так и в качестве усилителя эффекта мобилизации.

Для обеспечения сосудистого доступа всем больным до начала мобилизации СКК устанавливают центральный венозный катетер. При необходимости перед началом процедур сбора СКК центральный венозный катетер меняется на перфузионный.

Мобилизация СКК проводится на фоне постоянного введения гепарина с целью профилактики тромботических осложнений. Гепарин вводят в начальной дозе 12 000 ед/сут, в дальнейшем дозу гепарина корректируют в зависимости от показателей АЧТВ.

После предварительной гидратации в течение 12 ч изотоническим раствором хлорида натрия в дозе не менее 1 л/м² вводят циклофосфамид в суммарной дозе 4 г/м² (по 0,8 г/м², 5 раз в/в в 1-й день). Параллельно введению циклофосфамида проводят инфузионную терапию изотоническим раствором хлорида натрия и 5% раствором глюкозы. Общий объем инфузионной терапии в день введения циклофосфамида и на следующий день — 3 л/м², далее — 1,5 л растворов в сутки.

В первые двое суток мобилизации СКК рекомендуется назначение мочегонных средств (фуросемида, 20 мг 3 раза в сутки), далее — по показаниям.

Для защиты слизистой мочевыводящих путей параллельно с введением циклофосфамида вводят месну в дозе 2,4 г/м² в 1-й день в виде постоянной в/в инфузии в течение суток.

За сутки до начала введения циклофосфамида каждому пациенту назначают аллопуринол в дозе 200 мг/м², который отменяют при развитии миелотоксического агранулоцитоза.

Обязательным является назначение противосудорожных средств (накануне и в день введения циклофосфамида): карбамазепина, 100—200 мг 2 раза в сутки, или фенobarбитала, 100 мг 1 раз в сутки, или диазепам, 5—10 мг 2 раза в сутки.

Введение циклофосфамида у всех больных должно сопровождаться назначением противорвотных средств: 1) ондансетрон, 8 мг в/в или внутрь (максимальная суточная доза 32 мг); 2) метоклопрамид, 5 мг, + дифенгидрамин, 1,0 мл 1% раствора.

С 1-го дня мобилизации рекомендуется назначение препаратов для селективной деконтаминации кишечника. Наиболее приемлемой и доступной является схема, включающая ципрофлоксацин (таблетки по 250 мг, по 1 таблетке 2 раза в сутки). Препарат принимают до завершения периода агранулоцитоза.

Противовирусные препараты (валацикловир, 500 мг/сут) назначают профилактически в тех случаях, когда в анамнезе отмечались инфекции, вызванные вирусами простого герпеса типа 1 и 2.

При появлении лихорадки выше 38°C в период миелотоксического агранулоцитоза целесообразно назначение антибактериальных препаратов. Модификация антибактериальной терапии должна проводиться в соответствии с результатами микробиологических исследований (при

наличии стоматита — посева со слизистой рта, при симптомах инфекции мочевыводящих путей — посева мочи, при признаках некротической энтеропатии — выявления токсина A *Clostridium difficile*, микробиологического исследования кала). Признаками эффективности антибактериальной терапии считаются стойкое снижение температуры тела ниже $37,5^{\circ}\text{C}$, улучшение клинического состояния больного, регрессия очагов инфекции.

При снижении числа тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$ с целью предупреждения геморрагических осложнений назначают трансфузии тромбоконцентрата. При наличии геморрагических осложнений и высокой лихорадки у части больных заместительная терапия тромбоконцентратом проводится и при большем числе тромбоцитов. Трансфузии эритроцитарной массы рекомендуются при уровне гемоглобина менее 70 г/л , числе эритроцитов менее $2 \times 10^{12}/\text{л}$ и при наличии жалоб, указывающих на анемию.

Г-КСФ назначают в дозе 5 мкг/кг/сут п/к , начиная с момента снижения числа лейкоцитов в крови до $1 \times 10^9/\text{л}$. Введение Г-КСФ продолжают в среднем в течение 9—12 дней до завершения сбора стволовых клеток крови. Возможно использование пегилированного Г-КСФ. В этой ситуации препарат назначается однократно п/к в дозе 12 мг при снижении числа лейкоцитов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$.

Сбор СКК начинают после того, как число лейкоцитов в крови достигло уровня $7\text{—}8 \times 10^9/\text{л}$. За 1—2 процедуры лейкафереза на сепараторах непрерывного тока крови обычно удается собрать СКК в количестве $10\text{—}20 \times 10^6 \text{ CD34}^+$ -клеток на 1 кг , что является вполне достаточным для двух трансплантаций.

С целью профилактики гипокальциемии все больные во время лейкафереза должны получать глюконат кальция ($5\text{—}10 \text{ мл } 10\%$ раствора ежедневно, а при проведении лейкафереза большого объема и при выраженной гипокальциемии доза может быть увеличена).

Если к моменту сбора СКК инфекционные осложнения не удалось полностью купировать, но состояние больного стабилизировалось, не следует отказываться от лейкафереза.

Трансплантация аутологичных стволовых кровяных клеток крови

Все пациенты, которым планируется трансплантация аутологичных стволовых кровяных клеток, должны быть госпитализированы в отдельные палаты, желательно оснащенные системой вентиляции с ламинарным потоком воздуха.

С начала предтрансплантационного кондиционирования и до выписки из стационара пациенты должны соблюдать правила личной гигиены, обязательно полоскать рот растворами антисептиков.

Для обеспечения сосудистого доступа перед началом предтрансплантационного кондиционирования устанавливается центральный венозный катетер. В качестве предтрансплантационного кондиционирования при ММ применяется мелфалан в дозе 200 мг/м^2 . Мелфалан вводится в

дозе 100 мг/м²/сут в/в капельно в течение 1 ч в –3-й и –2-й дни предтрансплантационного кондиционирования (табл. 13).

Таблица 13. Схема предтрансплантационного кондиционирования мелфаланом

Дни перед трансплантацией	–3	–2	–1	0
Мелфалан, 100 мг/м ²	×	×		

(–) — дни, предшествующие трансплантации; 0 — день трансплантации.

Пациентам в возрасте 65—70 лет целесообразно снижать дозу мелфалана при предтрансплантационном кондиционировании до 140 мг/м².

У больных с выраженным нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин), не находящихся на программном гемодиализе, возможно снижение дозы мелфалана до 140 мг/м². Необходимо учитывать, что у таких пациентов во время предтрансплантационного кондиционирования или в период цитопении и инфекционных осложнений возможно усугубление почечной недостаточности и им может потребоваться проведение гемодиализа.

Пациенты, находящиеся на программном гемодиализе, получают полную дозу мелфалана — 200 мг/м², гемодиализ проводится в –4-й, –2-й (перед введением мелфалана) и в 0-й день (перед трансфузией лейкоконцентрата).

С целью профилактики тромботических осложнений с –4-го дня проводится постоянное введение гепарина. Гепарин вводят в начальной дозе 12 000 ед/сут, в дальнейшем дозу корректируют в зависимости от показателей АЧТВ. Гепарин отменяют на +14-й день после аутотрансплантации.

На этапе предтрансплантационного кондиционирования объем солевых растворов составляет 2 л/сут, в дальнейшем после трансплантации объем инфузий должен составлять не менее 1,5 л/сут.

В дни кондиционирования рекомендуется назначение мочегонных средств (фуросемид, 20—40 мг/сут).

Введение мелфалана у всех больных должно сопровождаться назначением противорвотных средств: 1) ондансетрон, 8 мг в/в или внутрь (максимальная суточная доза 32 мг); 2) метоклопрамид, 5 мг, + дифенгидрамин, 1,0 мл 1% раствора.

В день переливания лейкоконцентрата объем инфузий увеличивают при появлении признаков внутрисосудистого гемолиза. В таком случае необходимы форсированный диурез, введение бикарбоната натрия, мониторинг биохимических показателей крови (уровней калия, кальция, натрия и креатинина).

С –4-го дня каждому пациенту назначают аллопуринол в дозе 200 мг/м², который отменяют в –1-й день.

С –4-го дня кондиционирования рекомендовано назначение препаратов для селективной деконтаминации кишечника. Наиболее приемле-

мой и доступной является схема, включающая ципрофлоксацин (в таблетках по 250 мг, по 1 таблетке 2 раза в сутки). Препараты принимают до завершения периода агранулоцитоза (число лейкоцитов $> 2,0 \times 10^9/\text{л}$ или число гранулоцитов $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$) или до назначения системной антибактериальной терапии.

Противовирусные препараты (валацикловир, 500 мг/сут) назначают профилактически в тех случаях, когда в анамнезе отмечались инфекции, вызванные вирусами простого герпеса типа 1 и 2.

При появлении лихорадки выше 38°C в период миелотоксического агранулоцитоза целесообразно назначение антибактериальных препаратов 1-й линии. Перед назначением антибактериальных препаратов желательно проводить забор крови для микробиологического исследования. Модификация антибактериальной терапии должна проводиться в соответствии с результатами микробиологических исследований (при наличии стоматита — посева со слизистой рта, при симптомах инфекции мочевыводящих путей — посева мочи, при признаках некротической энтеропатии — выявления токсина A *Clostridium difficile*, микробиологического исследования кала). При некротической энтеропатии исключают энтеральное питание и переводят больного на парентеральное введение питательных веществ.

Признаками эффективности антибактериальной терапии считаются стойкое снижение температуры тела ниже $37,5^\circ\text{C}$, улучшение клинического состояния больного, регрессия очагов инфекции.

Всем больным независимо от наличия биохимических признаков изменения функции почек требуется регулярное исследование уровня клубочковой фильтрации. При ее снижении необходим перерасчет доз антибиотиков.

При снижении числа тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$ с целью предупреждения геморрагических осложнений назначают трансфузии тромбоконцентрата. При наличии геморрагических осложнений и высокой лихорадки заместительная терапия тромбоконцентратами проводится и при большем числе тромбоцитов в крови. Трансфузии эритроцитарной массы рекомендуются при уровне гемоглобина менее 70 г/л, при числе эритроцитов менее $2 \times 10^{12}/\text{л}$ и при наличии жалоб, свидетельствующих об анемии.

Вторая аутотрансплантация выполняется через 3—6 мес после первой (отсчет ведется от даты переливания СКК). Предтрансплантационное кондиционирование и лечебно-профилактические мероприятия проводятся по той же схеме, что и при первой аутотрансплантации.

Оптимальные сроки для второй трансплантации — через 3 мес после первой. Причины **увеличения интервала** до 6 мес (но не более) могут быть следующими:

- длительно сохраняющаяся после первой аутотрансплантации нейтропения или тромбоцитопения;
- острая фаза гепатита (токсического, вирусного);
- инфекционные осложнения (бактериальные, вирусные, грибковые), возникшие через 2—3 мес после первой аутотрансплантации;

- астенический синдром, сохраняющийся после первой аутотрансплантации;
- обострение хронических заболеваний.

Причинами **отказа** от второй аутотрансплантации кроме указанных выше могут быть:

- ранний рецидив (прогрессирование) ММ;
- нежелание больного;
- недостаточное для трансплантации количество клеток CD34⁺.

V. Этап поддерживающей терапии

Поддерживающая терапия направлена на подавление пролиферации остаточного клона опухолевых клеток и выполняется с целью предупреждения рецидива заболевания. В настоящее время достоверно доказано значение поддерживающей терапии, назначаемой после аутологичной трансплантации. Многоцентровые исследования показали повышение общей выживаемости и выживаемости без признаков прогрессирования в результате длительного применения талидомида в посттрансплантационном периоде [30, 75—79]. Ведутся исследования по оценке эффективности леналидомида и бортезомиба в качестве поддерживающей терапии после аутотрансплантации [80—85].

В то же время до сих пор нет единого мнения в отношении целесообразности поддерживающей терапии у пациентов, которым не выполнялась аутотрансплантация, а программа терапии включала только индукционный этап, хотя многоцентровое исследование ММ-015 достоверно подтвердило преимущество проведения длительной поддерживающей терапии леналидомидом в схеме MPR-R [68].

Перед началом поддерживающей терапии целесообразно обследование больного с целью подтверждения сохраняющегося ответа и отсутствия прогрессирования.

После аутотрансплантации поддерживающую терапию назначают через 30—45 дней после переливания аутологичных СКК, когда в гемограмме число лейкоцитов стойко превышает $2,5 \times 10^9/\text{л}$, а число тромбоцитов — $100 \times 10^9/\text{л}$.

Предлагается несколько вариантов посттрансплантационной поддерживающей терапии.

Первый вариант. Интерферон α -2b применяется п/к 3 раза в неделю по 3 000 000 МЕ в течение длительного времени — не менее 5 лет. Этот вид поддерживающей терапии может рассматриваться у больных, которым первая трансплантация выполнялась на фоне полной иммунохимической ремиссии.

Второй вариант. Бортезомиб в дозе $1,3 \text{ мг}/\text{м}^2$ в 1, 8, 15 и 22-й день курса. Перерыв между курсами — 4 нед. Всего проводят 4 курса поддерживающей терапии.

Третий вариант. Если в результате одной-двух трансплантаций не достигнута ПР или ОХЧР, обсуждается целесообразность поддерживающей терапии леналидомидом в дозе $10\text{—}15 \text{ мг}/\text{сут}$ длительно (до появления признаков прогрессирования).

Контрольное обследование больных после трансплантации:

- каждые 3 мес в течение 1—2-го года после трансплантации;
- каждые 6 мес в течение последующих 3—5 лет.

VI. Алгоритм выбора терапевтической тактики при 1-м рецидиве ММ

При выборе программы для лечения рецидива ММ следует учитывать как эффективность предшествующей терапии, так и соматический статус пациента и характеристики рецидива. При рецидиве нужно принять решение о том, повторять ли схему 1-й линии терапии или перейти на другую схему. При продолжительной ремиссии (≥ 12 мес), достигнутой в результате нескольких курсов индукционной терапии, и при нетяжелых нежелательных явлениях можно повторить схему 1-й линии терапии. Если же 1-я линия была длительной и обеспечивала лишь короткую ремиссию (≤ 6 мес), то необходимо перейти на другую схему. Трансплантацию при рецидиве целесообразно проводить только в том случае, если первая трансплантация сопровождалась длительной ремиссией.

Кроме того, при выборе средств лечения рецидива нужно учитывать ранее применявшиеся препараты. Ранний рецидив после использования бортезомиба в 1-й линии терапии может быть показанием для перехода на схемы, включающие иммуномодуляторы. С другой стороны, при хорошем эффекте и длительной ремиссии после начального применения бортезомиба допускается возможность повторного применения этого препарата (рис. 5).

Наличие токсичности влияет на выбор лечения рецидива и может потребовать смены схемы 1-й линии терапии. Например, при периферической нейропатии на фоне 1-й линии терапии может потребоваться пере-

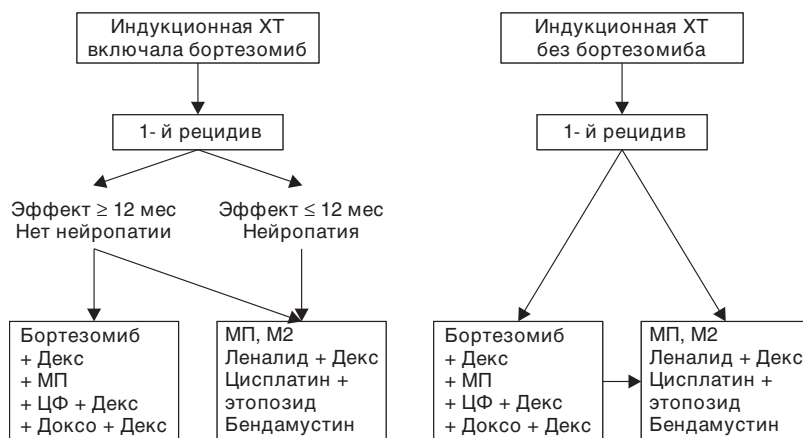


Рисунок 5. Схема алгоритма лечения 1-го рецидива множественной миеломы. Декс — дексаметазон; Доксо — доксорубицин; Леналид — леналидомид; МП — мелфалан + преднизолон; ХТ — химиотерапия; ЦФ — циклофосфамид.

ход на препараты, не оказывающие нейротоксического действия, например на леналидомид. Высокий риск тромбоэмболических осложнений может указывать на необходимость перехода с иммуномодуляторов на бортезомиб и на необходимость назначения низкомолекулярного гепарина для профилактики дальнейших осложнений.

На выбор лечения рецидива влияют также особенности заболевания. Например, при агрессивном рецидиве и наличии цитогенетических факторов неблагоприятного прогноза может быть показано применение схем, включающих одновременно бортезомиб и леналидомид. При наличии нарушений функций почек могут быть рекомендованы схемы, содержащие бортезомиб.

Оптимальная продолжительность терапии леналидомидом в настоящее время не определена. Наибольшая эффективность леналидомидом показана при раннем его назначении (при развитии 1-го рецидива), а не в качестве терапии спасения. Лечение следует проводить в максимальных переносимых дозах, возможно, до развития рецидива или прогрессирования заболевания, но не менее 12 мес.

Выбор оптимальной схемы лечения рецидива должен быть индивидуальным и учитывать особенности течения заболевания у каждого конкретного больного. Критерии выбора препарата представлены в табл. 14.

Таблица 14. Критерии выбора препарата с учетом индивидуальных особенностей больного и течения болезни

Особенности течения ММ	Препарат выбора
Почечная недостаточность	Бортезомиб
Риск венозных тромбозов (тромбоэмболии)	Бортезомиб Использование антикоагулянтов
Цитогенетика высокого риска	Бортезомиб ++ Леналидомид +
Полинейропатия (связанная с лечением)	Леналидомид Бендамустин
Миелосупрессия	Бортезомиб Леналидомид, снижение дозы

Осложнения, возникающие на фоне терапии бортезомибом

Наиболее частыми побочными эффектами бортезомиба (частота более 30%) являются слабость, повышенная утомляемость, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (запоры, диарея, потеря аппетита, тошнота, рвота), лихорадка, периферическая нейропатия (включая болезненность, чувство онемения и покалывания в руках и ногах, которое может не проходить после отмены препарата), тромбоцитопения и анемия.

К очень частым побочным эффектам бортезомиба (частота 10—29%) относят нейтропению, бессонницу, тревогу, зуд и гиперемию кожи, го-

ловную боль, нарушение зрения, изменение вкуса, боль в животе, гриппоподобный синдром (озноб, боль в горле, выделения из носа слизистого характера), боли в мышцах и суставах, снижение АД, задержку жидкости, кашель, одышку, инфекции, вызванные вирусом varicella-zoster.

Частыми побочными эффектами бортезомиба (частота 1—9%) являются нарушения сердечного ритма, нарастание сердечной недостаточности, чувство нехватки воздуха, ортостатическая гипотония, головокружение, геморрагические и различные инфекционные осложнения, гипо- или гипергликемия, депрессия.

К редким побочным эффектам бортезомиба (частота менее 1%) относят нарушение функции печени, кишечную непроходимость, тяжелую сердечную недостаточность, реакции в месте инъекции (боль, гиперемия, отек), нарушение слуха, аллергические реакции.

При применении бортезомиба может наблюдаться периферическая нейропатия, которая носит кумулятивный характер. При развитии нейротоксичности рекомендуется изменение дозы препарата (табл. 15).

Таблица 15. Изменение дозы бортезомиба в зависимости от степени тяжести нейропатии

Тяжесть симптомов и признаков периферической нейропатии	Изменение дозы и режима введения
1-я степень (парестезии и потеря рефлексов) без боли или нарушения функции	Без изменений
1-я степень + боль или 2-я степень (есть некоторое нарушение функции, не ограничивающее повседневную активность)	Снижение дозы до 1 мг/м ²
2-я степень + боль или 3-я степень (нарушения функции, затрудняющие повседневную активность)	Приостановка лечения до уменьшения проявлений токсичности, после чего препарат можно вводить в дозе 0,7 мг/м ² один раз в неделю в течение 2 нед
4-я степень (длительная утрата чувствительности, сопровождающаяся нарушением функции)	Отмена бортезомиба

Периферическая нейропатия в 70% случаев является обратимой, но регрессируют симптомы нейропатии длительно, в течение 2—3 мес. В то же время необходимо помнить, что 30% случаев нейропатии остаются необратимыми, эффективность различных лекарственных средств крайне низка. В связи с этим основным профилактическим средством является своевременная диагностика ранних признаков нейропатии, уточнение степени ее тяжести и строгое соблюдение рекомендаций по коррекции дозы бортезомиба.

С целью профилактики или лечения периферической нейропатии в течение всего периода лечения (как во время курсов терапии, так и в межкурсовые перерывы) рекомендуется назначать пиридоксин (витамин В₆)

внутри два раза в сутки в дозе 50—100 мг. Пациенты не должны получать пиридоксин в дозе, превышающей 200 мг/сут.

При появлении первых признаков **периферической нейропатии** возможно назначение витаминов группы В — В₁, В₆, В₁₂ (по 400 мкг), а также фолиевой кислоты по 1 мг/сут. В последние годы появилась новая активная жирорастворимая форма тиамин — бенфотиамин, активность которого в 8—10 раз выше по сравнению с активностью тиамин. Одним из современных препаратов является Мильгамма композитум, одно драже которой содержит 100 мг бенфотиамин и 100 мг пиридоксин. Раствор «Мильгамма» содержит еще и цианкобаламин. Поскольку длительное применение высоких доз пиридоксин, входящих в состав этого препарата, чревато развитием зависимости и токсической полинейропатии, для длительной терапии можно использовать Бенфогамму 150, содержащую в одной таблетке 150 мг бенфотиамин (табл. 16).

Таблица 16. Основные методы лечения периферической нейропатии [92]

Препарат	Схема применения
Мильгамма композитум	1 таблетка (100 мг) 3 раза в сутки в течение 6—12 нед. При острых болях — 1 инъекция (2 мл) в сутки глубоко в/м. После стихания боли — 1 инъекция 2—3 раза в неделю. В дальнейшем для продолжения лечения — по 1 таблетке (100 мг) ежедневно
Альфа-липоевая кислота	600 мг 1 раз в сутки или 300 мг 2 раза в сутки. При тяжелой полинейропатии — в/в введение в дозе 600 мг в течение 5—10 дней с последующим переходом на пероральный прием той же дозы (курс лечения — от 3 до 12 нед)
Габапентин	Начальная доза — 300 мг на ночь. Дозу наращивают в течение недели до 1800—2400 мг/сут, при необходимости до 3600 мг/сут, которую делят на 3 приема и продолжают принимать в течение 8—16 нед
Прегабалин	Начальная доза — 150 мг/сут. В зависимости от эффекта и переносимости дозу увеличивают до 300 мг/сут через 3—7 дней, а при необходимости — до максимальной дозы (600 мг/сут) еще через 7 дней. Курс лечения 8—12 нед, при отмене препарата дозу необходимо снижать в течение недели

Тромбоцитопения чаще возникает во время 1-го и 2-го курсов лечения бортезомибом. При тромбоцитопении 4-й степени (число тромбоцитов менее $25 \times 10^9/\text{л}$) применение препарата следует приостановить. В этом случае при повышении числа тромбоцитов более $70 \times 10^9/\text{л}$ введение бортезомиба можно возобновить в дозе, составляющей 75% от прежней (дозу $1,3 \text{ мг}/\text{м}^2$ уменьшают до $1,0 \text{ мг}/\text{м}^2$, дозу $1,0 \text{ мг}/\text{м}^2$ — до $0,7 \text{ мг}/\text{м}^2$).

Осложнения, возникающие на фоне терапии леналидомидом

Тромбоцитопения и нейтропения являются наиболее частыми побочными эффектами леналидомида. Анемия и тромбоцитопения 3—4-й

степени встречаются у 13—15% пациентов, тогда как нейтропения 3—4-й степени возникает чуть более чем у 40% пациентов.

При нарушении функции почек цитопения наблюдается чаще, чем при нормальной функции.

Венозные тромбозы 3—4-й степени наблюдаются у 10—15% пациентов, риск увеличивается при сочетанном применении леналидомида и дексаметазона. Следует помнить, что использование рекомбинантного эритропоэтина также увеличивает риск тромботических осложнений. При профилактическом назначении аспирина риск тромбозов не превышает 3%.

Наиболее частыми негематологическими осложнениями являются слабость, запоры или диарея, бессонница и судороги мышц. Эти побочные эффекты обычно не требуют снижения дозы. Кожная сыпь также относится к наиболее частым побочным явлениям и встречается в 15% случаев.

Лечение и профилактика осложнений, возникающих в период индукции ремиссии

В случае высокого риска **синдрома распада опухоли**, обусловленного большой массой опухоли, необходимо проведение гидратации во время 1—2-го курсов терапии, назначение аллопуринола в первые 5—7 дней каждого курса в дозе 300—600 мг/сут. При наличии признаков синдрома распада опухоли необходимо контролировать показатели сердечного ритма и водно-электролитного баланса.

Профилактику **тромботических осложнений** следует начинать одновременно с началом индукционной терапии. Аспирин (в таблетках, покрытых оболочкой, которая растворяется в кишечнике) назначают внутрь один раз в сутки в стандартной профилактической дозе (75—100 мг) на протяжении всей индукционной фазы лечения. При высоком риске тромбоза (наличие центрального венозного катетера, большая опухолевая масса, использование доксорубина (Адриабластина), эритропоэтина, высоких доз дексаметазона, иммобилизация, тромбофилия, коагулопатии и венозные тромбозы в анамнезе) возможно назначение низкомолекулярного гепарина или непрямых антикоагулянтов (варфарина). В случае непереносимости аспирина возможно применение других антиагрегантных средств (клопидогрела).

Профилактика вирусных инфекций (валацикловир, 500 мг/сут внутрь, или аналогичное противовирусное средство) рекомендуется на протяжении всего лечения по схемам, содержащим бортезомиб. При использовании других программ назначение противовирусных препаратов в профилактических целях не требуется, если в анамнезе нет опоясывающего лишая.

Антибактериальная терапия инфекционных осложнений проводится по общим правилам под контролем посевов крови, мочи, с подбором антибактериальных препаратов. Кларитромицин и азитромицин, по данным литературы, усиливают цитостатический эффект химиопрепаратов. При множественной миеломе опасно применение антибактериальных средств, обладающих нефротоксическим действием.

При рецидивирующих инфекциях целесообразно применение иммуноглобулинов в дозе 0,2—0,4 г/кг в/в 1 раз в 3—4 нед.

Для купирования оссалгий и предупреждения переломов костей в настоящее время используют бисфосфонаты. Главное фармакологическое действие бисфосфонатов — ингибирование резорбции костной ткани, механизм которого заключается в предохранении растворения кристаллов оксиапатита и непосредственном снижении активности и числа остеокластов. При гиперкальциемии бисфосфонаты снижают уровень сывороточного кальция. У больных с нормальным содержанием кальция в крови действие, ингибирующее резорбцию кости, проявляется в виде сокращения выделения с мочой кальция и гидроксипролина.

Клодронат динатрия может применяться в виде однократной инфузии по 900—1500 мг/сут, а также в виде пяти ежедневных инфузий по 300 мг/сут или трех последовательных инфузий в дозе 600, 600 и 300 мг/сут. Клодронат динатрия разводится в солевых растворах или 5% растворе глюкозы и после предварительного введения 500 мл физиологического раствора или 5% раствора глюкозы вводится в/в медленно (в течение не менее чем 2—3 ч). При использовании клодроната динатрия для приема внутрь суточную дозу препарата (1600 мг) рекомендуется принимать утром натощак, запивая стаканом воды, после чего следует воздержаться от приема пищи в течение 2 ч.

Памидронат динатрия и памидроновую кислоту обычно назначают однократно в дозе 90 мг ежемесячно. Препарат разводят в 500 мл изотонического раствора хлорида натрия и вводят не менее чем за 2—3 ч.

Золедроновую кислоту назначают в разовой дозе 4 мг. Одно из преимуществ этого препарата перед памидронатом — возможность более быстрого введения (в течение 15 мин). В связи с риском развития такого осложнения, как остеонекроз челюсти, продолжительность применения золедроновой кислоты рекомендуется ограничивать двумя годами.

Клодронат, памидронат или золедронат следует вводить в первый день каждого курса.

Согласно рекомендациям Американского общества по клинической онкологии (ASCO) от 2002 г., при поражении почек, когда уровень креатинина составляет менее 265 мкмоль/л, изменений дозы, длительности инфузии и интервала введения памидроната и золедроновой кислоты не требуется.

При сохраняющихся оссалгиях дополнительно могут быть назначены нестероидные противовоспалительные препараты и ингибитор остеокластов кальцитонин, ингибирующий резорбцию костной ткани благодаря взаимодействию со специфическими рецепторами на остеокластах. Это приводит к значительному подавлению их активности, влияет на скорость образования новых остеобластов и уменьшает объем ткани, подвергающейся ремоделированию.

При гиперкальциемии (уровень кальция в сыворотке более 2,6 ммоль/л) терапевтические мероприятия включают гипергидратацию (введение не менее 3—4 литров жидкости в сутки). Для усиления диуреза, с целью ингибирования канальцевой реабсорбции натрия и кальция и

увеличения экскреции кальция применяют солевые и щелочные растворы с сочетанием с мочегонными препаратами, немедленное начало системного химиотерапии и назначение бисфосфонатов.

Важно помнить, что дополнительной рекомендацией является сохранение активного образа жизни больных, так как длительная иммобилизация обычно усиливает гиперкальциемию.

При синдроме повышенной вязкости крови, особенно в случае парапротеинемической комы, проводят плазмаферез.

Показаниями к плазмаферезу служат:

- парапротеинемическая кома;
- клинические признаки синдрома повышенной вязкости крови (кровоточивость, повышение АД, нарушение зрения, неврологические расстройства);
- повышение уровня общего белка выше 120 г/л.

Плазмаферез проводится ежедневно или через день. В качестве замещающих растворов используют растворы кристаллоидов, при гипоальбуминемии — растворы альбумина.

Литература

1. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues / Eds E Jaffe, N Harris, H Stein et al. — Lyon: IARC Press, 2001.
2. Cancer: Principles and Practice of Oncology / Eds VT DeVita, S Hellnan, SA Rosenberg. — Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997.
3. Ludwig H, Bolejack V, Crowley J et al. Survival and years of life in different age cohorts of patients with multiple myeloma. J Clin Oncol 2010; 28:1599–1605.
4. Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. ВИ Чиссова, ВВ Старинского, ГВ Петровой. — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2009.
5. Schmidlin H, Diehl SA, Nagasawa M et al. Spi-B inhibits human plasma cell differentiation by repressing BLIMP 1 and XBP-1 expression. Blood 2008; 112: 1804–1812.
6. Li ZW, Chen H, Campbell RA et al. NF-kappaB in the pathogenesis and treatment of multiple myeloma. Curr Opin Hematol 2008; 15:391–399.
7. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. Blood 2008; 111:2962–2972.
8. Wilder RB, Ha CS, Cox JD et al. Persistence of myeloma protein for more than one year after radiotherapy is an adverse prognostic factor in solitary plasmacytoma of bone. Cancer 2002; 94:1532–1537.
9. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M et al. Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: impact of tumor size on outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50:113–120.
10. Pellat-Deceunynck C, Barille S, Jegou G et al. The absence of CD56 (NCAM) on malignant plasma cells is a hallmark of plasma cell leukemia and of a special subset of multiple myeloma. Leukemia 1998; 12:1977–1982.
11. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer 1975; 36:842–854.

12. Baur A, Stabler A, Nagel D et al. Magnetic resonance imaging as a supplement for the clinical staging system of Durie and Salmon? *Cancer* 2002; 95:1334–1345.
13. Greipp R, San Miguel J, Durie B et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23:3412–3420.
14. Stewart AK, Bergsagel PL, Greipp PR et al. A practical guide to defining high-risk myeloma for clinical trials, patient counseling and choice of therapy. *Leukemia* 2007; 21:529–534.
15. Chang H, Qi C, Yi QL et al. p53 gene deletion detected by fluorescence in situ hybridization is an adverse prognostic factor for patients with multiple myeloma following autologous stem cell transplantation. *Blood* 2005; 105:358–360.
16. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2011 update of diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2011; 86:57–65.
17. McLaughlin P, Alexanian R. Myeloma protein kinetics following chemotherapy. *Blood* 1982; 60:851–855.
18. Oken MM, Kyle RA, Greipp PR et al. Complete remission induction with combined VBMCP chemotherapy and interferon (rIFN alpha 2b) in patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 1996; 20:447–452.
19. Child JA, Morgan G, Davies F et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348:1875–1883.
20. Attal M, Harousseau JL, Facon T et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349:2495–2502.
21. Blade J, Samson D, Reece D et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol* 1998; 102:1115–1123.
22. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood* 2003; 101:2496–2506.
23. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20:1467–1473.
24. Anderson KC, Kyle RA, Rajkumar SV et al. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia*, 2008; 22:231–239.
25. Anderson KC, Kyle RA, Rajkumar SV et al. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia*, 2008; 22:231–239.
26. Child JA, Morgan GJ, Davies FE et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348:1875–1883.
27. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med* 1996; 335:91–97.
28. O'Shea D, Giles C, Terpos E et al. Predictive factors for survival in myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation: a single-centre experience in 211 patients. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37:731–737.
29. Dingli D, Pacheco JM, Dispenzieri A et al. Serum M-spike and transplant outcome in patients with multiple myeloma. *Cancer Sci* 2007; 98:1035–1040.
30. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol* 2006; 24:929–936.
31. Blade J, Rosinol L, Sureda A et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood* 2005; 106:3755–3759.

32. Fermand JP, Katsahian S, Divine M et al. Highdose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol* 2005; 23:9227–9233.
33. Fermand JP, Ravaud P, Chevret S, et al. Highdose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 1998; 92:3131–3136.
34. Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT et al. Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood* 2004; 104:3052–3057.
35. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111:2516–2520.
36. Baldomero H, Gratwohl M, Gratwohl A et al. The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46:485–501.
37. Van de Velde HJK, Liu X, Chen G et al. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica* 2007; 92:1399–1406.
38. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martinez-Lopez J et al. Influence of pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival. *J Clin Oncol* 2008; 26:5775–5782.
39. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H. The role of complete response in multiple myeloma. *Blood* 2009; 114:3139–3146.
40. Richardson P, Barlogie B, Berenson J et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348:2609–2617.
41. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004; 127:165–172.
42. Richardson P, Sonneveld P, Schuster MW et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352:2487–2498.
43. Popat R, Oakervee HE, Foot N et al. A phase I/II study of bortezomib and low dose intravenous melphalan (BM) for relapse multiple myeloma. *Blood* 2005; 106:2555.
44. Orlowski R, Voorhees PM, Garcia RA et al. Phase 1 trial of the proteasome inhibitor bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced hematologic malignancies. *Blood* 2005; 105:3058–3065.
45. Richardson P, Schlossman R, Munshi N et al. A phase 1 trial of lenalidomide (REV-LIMID(R)) with bortezomib (VELCADE(R)) in relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2005; 106:110a, abstract 365.
46. San Miguel J, Schlag R, Khuageva NK et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359:906–917.
47. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK et al. Continued overall survival benefit after 5 years' follow-up with bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) versus melphalan-prednisone (MP) in patients with previously untreated multiple myeloma, and no increased risk of second primary malignancies: Final results of the phase 3 VISTA trial. *Blood* 2011; 118:221–222, abstract 476.
48. Harrousseau JL, Attal M, Leleu X et al. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Preliminary result of an IFM phase II study. *Haematologica* 2005; 90(Suppl 1):724.

49. Popar R, Oakervee H, Curry N et al. Combination therapy of PS-341 (bortezomib), adriamycin and dexamethasone (PAD) for untreated patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2005; 90(Suppl 1):732.
50. Покровская ОС, Менделеева ЛП, Урнова ЕС и др. Мобилизация аутологических гемопоэтических клеток с использованием высоких доз циклофосфана и Г-КСФ у больных множественной миеломой. *Вестник гематологии* 2009; № 2:33–34.
51. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: A randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011; 12:431–440.
52. Moreau Ph, Karamanesht EI, Domnikova N et al. Pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: Effects of subcutaneous injection site and concentration, and patient characteristics. *Blood* 2011; 118:811–812, abstract 1863.
53. Vacca A, Ribatti D, Roncali L et al. Bone marrow angiogenesis and progression in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1994; 87:503–508.
54. D'Amato R, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:4082–4085.
55. Hideshima T, Chauhan D, Shima Y et al. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood* 2000; 96:2943–2950.
56. Singhal S, Mehta J, Desikan R et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341:1565–1571.
57. Barlogie B, Pineda-Roman M, van Rhee F et al. Thalidomide arm of Total Therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities. *Blood* 2008; 112:3115–3121.
58. Cavo M, Patriarca F, Tacchetti P et al. Bortezomib (Velcade-thalidomide-dexametasone (VTD)) vs thalidomide-dexametasone (TD) in preparation for autologous stem-cell (SC) transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (MM). *Blood* 2007; 110:30A, abstract 73.
59. Weber DM, Chen C, Niesvizky R et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007; 357:2133–2142.
60. Kotla V, Goel S, Nischal S et al. Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *J Hematol Oncol* 2009; 2:36.
61. Gandhi AK, Kang J, Capone L et al. Dexamethasone synergizes with lenalidomide to inhibit multiple myeloma tumor growth, but reduces lenalidomide-induced immunomodulation of T and NK cell function. *Curr Cancer Drug Targets* 2010; 10:155–167.
62. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 357:2123–2132.
63. Weber DM, Chen C, Niesvizky R et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007; 357:2133–2142.
64. Dimopoulos M, Chen C, Spencer A et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23:2147–2152.
65. Stadtmauer E, Weber DM, Niesvizky R et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2009; 82:426–432.
66. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly

- patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367:825–831.
67. Palumbo A, Falco P, Corradini P et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA – Italian Multiple Myeloma Network. *J Clin Oncol* 2007; 25:4459–4465.
68. Palumbo A, Adam Z, Kropff M et al. A phase 3 study evaluating the efficacy and safety of lenalidomide (Len) combined with melphalan and prednisone followed by continuous lenalidomide maintenance (MPR-R) in patients (pts) > 65 years (yrs) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): Updated results for pts aged 65–75 yrs enrolled in MM-015. *Blood* 2011; 118:220, abstract 475.
69. Bensinger W, Buckner C, Anasetti C et al. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. *Blood* 1996; 88:2787–2793.
70. Kyle R. Multiple myeloma: An overview in 1996. *Oncologist* 1996; 1:315–323.
71. Gahrton G. Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. *Pathol Biol* 1999; 47:188–191.
72. Kroger N, Sayer H, Schwerdtfeger R et al. Unrelated stem cell transplantation in multiple myeloma after a reduced-intensity conditioning with pretransplantation antithymocyte globulin is highly effective with low transplantation-related mortality. *Blood* 2002; 100:3919–3924.
73. Slavin S, Nagler A, Naparstek E et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998; 91:756–763.
74. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS et al. Lenalidomide plus high dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: An open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:29–37.
75. Attal M, Harrousseau JL, Leyvras S et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006; 108:3289–3294.
76. Spencer A, Prince HM, Roberts AW et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol* 2009; 27:1788–1793.
77. Barlogie B, Pineda-Roman M, van Rhee F et al. Thalidomide arm of Total Therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities. *Blood* 2008; 112:3115–3121.
78. Lokhost H, van der Holt B, Zweegman S et al. HOVON-50 final analysis of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone (AD) and high dose melphalan (HDM). *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9(Suppl 1):S9, abstract 46.
79. Ludwig H, Zdenek A, Tothova E et al. Thalidomide/interferon versus interferon maintenance after thal/dex versus MP. *Haematologica* 2009; 94(Suppl 2):153, abstract 384.
80. Neben K, Lokhorst HM, Jauch A et al. Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p. *Blood* 2012; 119:940–948.
81. Scott E, Reece D. What is the benefit of maintenance therapy with lenalidomide or bortezomib after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma and what is the risk of developing a secondary primary malignancy? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011:205–207.
82. Gay F, Oliva S, Crippa C et al. Updated results of a phase II study using lenalidomide as post-transplant consolidation-maintenance therapy in elderly multiple myeloma patients. *Haematologica* 2011; 96 (Suppl 2):377, abstract 905.

83. Attal M, Lauwers VC, Marit G et al. Maintenance treatment with lenalidomide after transplantation for myeloma: final analysis of the IFM 2005-02. *Blood* 2010; 116:310 (abstract).
84. Avet-Loiseau H, Caillot D, Marit G et al. Long-term maintenance with lenalidomide improves progression free survival in myeloma patients with high-risk cytogenetics: an IFM study. *Blood* 2010; 116:1944 (abstract).
85. McCarthy PL, Owzar K, Anderson KC et al. Phase III intergroup study of lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: CALGB 100104. *Blood* 2010; 116:37 (abstract).
86. Cavo M, Tacchetti P, Ceccolini M et al. Superior complete response rate and progression-free survival after autologous transplantation with up-front velcade-thalidomide-dexamethasone compared with thalidomide-dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2008; 112:65, abstract 158.
87. Harrousseau J, Mathiot C, Attal M et al. Bortezomib/dexamethasone versus VAD as induction prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in previously untreated multiple myeloma (MM): updated from IFM 2005/01 trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: abstract 8505a.
88. Lokhost H, Schmidt-Wolf I, Sonneveld P et al. Thalidomide in induction treatment increases the very good partial response rate before and after high-dose therapy in previously untreated multiple myeloma. *Haematologica* 2008; 93:124–127.
89. Macro M, Divine M, Uzunhan Y et al. Dexamethasone + thalidomide (Dex/Thal) compared to VAD as a pre-transplant treatment in newly diagnosed multiple myeloma (MM): A randomized trial. *Blood* 2006; 108(11): abstract 57.
90. Morgan GJ, Davine M, Uzunhan Y et al. Thalidomide combinations improve response rates: Results from the MRC IX study. *Blood* 2007; 110:1050A, abstract 3593.
91. Sonneveld P, van der Holt B, Schmidt-Wolf GH et al. First analysis of ho-von-65/GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing bortezomib, adriamycin, dexamethasone (PAD) vs VAD as induction treatment prior to high dose melphalan (HDM) in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM). *Blood* 2008, 112:243–244, abstract 653.
92. Бессмельцев СС, Карягина ЕВ, Стельмашенко ЛВ и др. Частота, характеристика и методы лечения периферической нейропатии у больных множественной миеломой, получающих бортезомиб (Велкейд). *Онкогематология* 2008; № 3:52–62.

**Б. Б. Краси́льникова, Е. Е. Звонков,
С. К. Кравченко**

**Протокол лечения больных
экстранодальной лимфомой
из клеток маргинальной зоны**

Руководитель протокола

С. К. Кравченко
тел. +7 (495) 613-2446
krav@blood.ru

Координаторы

Б. Б. Красильникова
тел. +7 (495) 612-2361
bogdana.krasilnikova@gmail.com

Е. Е. Звонков
тел. +7 (495) 612-2361
dr.zvonkov@gmail.com

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Введение

Лимфома из клеток маргинальной зоны (ЛМЗ) — гетерогенная группа В-клеточных зрелоклеточных опухолей, возникающая из опухолевого эквивалента В-лимфоцитов краевых (маргинальных) зон вторичных лимфоидных фолликулов.

В зависимости от локализации выделяют три разновидности заболевания:

1. Селезеночная лимфома из клеток маргинальной зоны.
2. Нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны.
3. Экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны (MALT-типа).

Патогенез

В происхождении и развитии лимфом из клеток маргинальной зоны большое значение придается длительной антигенной стимуляции — предшествующим аутоиммунным заболеваниям (синдром Шегрена в развитии ЛМЗ слюнных желез и тиреоидит Хашимото при ЛМЗ щитовидной железы), а также хроническим инфекционным процессам. Лучшее всего изучена роль *Helicobacter pylori* в возникновении MALT-лимфомы желудка, *Chlamydia psittaci* — при ЛМЗ орбиты и придаточного аппарата глаза, вируса гепатита С — в развитии селезеночной формы ЛМЗ. Участие в патогенезе ЛМЗ других микроорганизмов (*Borrelia burgdorferi* — в коже, *Campylobacter jejuni* — в двенадцатиперстной кишке) продолжает исследоваться.

Известно, что упомянутые возбудители инфекций имеют склонность к персистенции. Длительная антигенная стимуляция и активация звеньев клеточного и гуморального иммунитета ведет к накоплению реактивной лимфоидной популяции вследствие интенсивного размножения В-клеток. Продолжительная и активная клеточная пролиферация повышает риск возникновения хромосомных aberrаций, приводящих к aberrантной активации ядерного фактора транскрипции NF-κB, что в условиях соответствующего микроокружения приводит к развитию истинной опухоли, уже не зависящей от присутствия инфекционного агента.

ЛМЗ составляют 10—15% всех неходжкинских лимфом, более половины из них — экстранодальные ЛМЗ. Самыми частыми локализациями являются орбита (до 50% в разных исследованиях), желудок (до 40%), легкие (до 12%), кишечник (до 10%), щитовидная железа (до 6%), слюнные железы (до 4%), кожа (до 4%). Описаны случаи поражения оболочек головного и спинного мозга, придатков яичка, носоглотки, тела матки, молочной железы.

Клинические проявления заболевания неспецифичны и зависят от локализации опухоли, но при всем их разнообразии стоит отметить, что течение заболевания, как правило, торпидное, нет симптомов интоксикации, общее состояние больных не страдает, нет повышения уровней ЛДГ и β₂-микроглобулина. Заболевание у большинства больных являет-

ся локальным. Наличие нескольких очагов в пределах одного органа не влияет на прогноз. Мультифокальные очаги поражения выявляются в 10—30% случаях, чаще всего вовлекаются регионарные лимфоузлы и костный мозг.

Морфологическая картина

Вследствие возможной дифференцировки клеток маргинальной зоны по нескольким направлениям цитологическая картина MALT-лимфомы может быть достаточно разнообразной, с преобладанием малых лимфоцитов, моноцитоподобных клеток, плазматических или центроцитоподобных. Гистологическая картина характеризуется распространением опухолевого инфильтрата вокруг относительно сохраненных реактивных лимфоидных фолликулов снаружи от мантийной зоны с формированием широких опухолевых полей. Обычно опухолевый инфильтрат образован центроцитоподобными лимфоидными клетками и/или малыми лимфоцитами без выраженных признаков клеточной атипии. В небольших количествах могут присутствовать отдельные крупные трансформированные лимфоидные клетки типа центробластов и иммунобластов. При наличии выраженных солидных и тяжистых пролифератов из этих трансформированных клеток лимфома в классификации ВОЗ диагностируется как диффузная В-крупноклеточная. Признаки трансформации в крупноклеточную лимфому при небольших размерах биоптата опухоли могут быть не выявлены.

Характерными морфологическими признаками экстранодальной MALT-лимфомы являются:

1. Наличие лимфоэпителиальных повреждений.
2. Колонизация реактивных фолликулов.
3. Плазматическая дифференцировка.

Иммунофенотип

Опухолевые лимфоциты MALT-лимфомы и моноцитоподобные клетки экспрессируют В-ассоциированные антигены (CD19, CD20, CD22 и CD79a), мембранные иммуноглобулины (sIgM⁺; sIgD^{+/-}) и обычно не дают реакции с антителами к CD5, CD43, CD23, CD10 и циклину D1. В случаях с выраженной плазмочитарной дифференцировкой выявляют цитоплазматические иммуноглобулины (cIg) и CD38. BCL10 обнаруживается в 30% случаев. При aberrантной экспрессии проводят дифференциальную диагностику с лимфомой из клеток мантийной зоны (CD5⁺, CD43⁺), фолликулярной лимфомой (CD10⁺, BCL2⁺), лимфомой из малых лимфоцитов (CD23⁺). Число пролиферирующих клеток не превышает 20%.

Молекулярная биология

Все экстранодальные лимфомы из клеток маргинальной зоны имеют признаки завершенной соматической гипермутации генов тяжелых це-

пей иммуноглобулинов, что свидетельствует о постфолликулярном происхождении этих опухолей. При некоторых из них обнаруживается сдвиг изотипа. Наиболее часто соматические гипермутации затрагивают семейства V_{H4} , V_{H3} и V_{H1} . Известно, что гены именно этих регионов заинтересованы в аутоантителообразовании, в частности в синтезе холодовых агглютининов, ревматоидного фактора и антител к нативной ДНК, что может служить свидетельством происхождения экстранодальных лимфом из клеток маргинальной зоны из аутореактивных В-клеток. В германском исследовании по изучению репертуара генов IgV_H MALT-лимфом орбиты соматические мутации были выявлены в 8 случаях из 8, 6 из них — с участием семейства V_{H3} , причем в половине случаев был задействован сегмент V_{H3} -23 с признаками внутриклоновой гетерогенности [1]. Хотя антигенная специфичность сегмента V_{H3} -23 в отношении MALT-лимфомы орбиты неизвестна, V_{H3} -23 часто вовлечен в процесс соматической гипермутации аутореактивных В-клеток при ревматоидном артрите и гранулематозе Вегенера. Внутриклоновая гетерогенность свидетельствует о продолжающемся процессе гипермутации. Предполагают, что этот процесс идет в ходе рециркуляции В-клеток в герминативных центрах, аналогично происходящему при нормальных иммунологических реакциях. Этот факт рассматривается как косвенное доказательство участия антигенной стимуляции в развитии MALT-лимфом.

Цитогенетика

Цитогенетические нарушения, характерные для экстранодальной лимфомы из клеток маргинальной зоны, включают как структурные, так и количественные хромосомные aberrации. В структурные перестройки чаще всего вовлекаются локусы генов *MALT1*, *API2*, *BCL10*, *FOXP1*, тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов. Результатом большинства таких перестроек является активация NF- κ B — ядерного транскрипционного фактора, играющего центральную роль в реакциях иммунного ответа, клеточной пролиферации и дифференцировки. В физиологических условиях активация NF- κ B происходит после контакта с антигеном при непосредственном участии *MALT1* и *BCL10*. Патогенетический механизм транслокаций, выявляемых при экстранодальных ЛМЗ, таких как $t(11;18)$, $t(1;14)$, $t(14;18)$, и, вероятно, трисомии по 18-й хромосоме связан с физиологической ролью *BCL10* и *MALT1* в антигензависимой активации NF- κ B.

Транслокация $t(11;18)(q21;q21)/API2-MALT1$ специфична для экстранодальной MALT-лимфомы и не обнаруживается при других видах лимфом из клеток маргинальной зоны — селезеночной и нодальной. Эта перестройка с высокой частотой выявляется при локализации опухоли в желудке (22%), легочной ткани (42%), кишечнике (15%), реже — при поражении орбиты (до 10%) [2]. Прогностическое значение транслокации $t(11;18)(q21;q21)$ при MALT-лимфомах различных локализаций, несущих эту хромосомную перестройку, точно не установлено, но в $t(11;18)$ -позитивных MALT-лимфомах гораздо реже выявляются микро-

сателлитные альтерации, часто встречающиеся в негативных по этой транслокации случаях. Отсутствие дополнительных хромосомных aberrаций может отчасти объяснить тот факт, что $t(11;18)$ -позитивные MALT-лимфомы характеризуются меньшей частотой крупноклеточной трансформации. Вместе с тем наличие транслокации ассоциируется с далеко зашедшими стадиями и неэффективностью антибактериальной терапии.

Частота выявления транслокации $t(14;18)(q32;q21)/IGH-MALT1$ в экстранодальной ЛМЗ составляет от 3 до 40% [3]. Прогностическое значение не установлено.

Транслокация $t(1;14)(p22;q32)/BCL10-IGH$ и ее вариант $t(1;2)(p22;p12)$ встречаются в 1—2% MALT-лимфом с локализацией преимущественно в желудке, легких, коже, слюнных железах, крайне редко — в орбите. В случаях с этой транслокацией нередко выявляются дополнительные хромосомные aberrации, а стадия заболевания обычно более IE [4].

Трисомия по 18-й хромосоме при MALT-лимфомах орбиты встречается в 37—56% случаев. Основным патогенетическим механизмом при этой aberrации считается гиперэкспрессия MALT1 за счет увеличения количества копий гена с последующей активацией NF-κB. Косвенным подтверждением этому могут служить случаи выявления MALT-лимфомы с двумя хромосомами 18, но тремя копиями локуса 18q21. Появление трисомии по 18-й хромосоме на более поздних этапах развития лимфомы согласуется с менее благоприятным прогнозом у этих больных и отражает трансформацию опухоли, морфологически проявляющуюся увеличением количества крупных опухолевых клеток [5].

Трисомия по 3-й хромосоме — одна из самых частых хромосомных aberrаций, выявляемых при экстранодальных лимфомах из клеток маргинальной зоны. В частности, при первичном поражении орбиты трисомия по 3-й хромосоме обнаруживается в 12—68% случаев [5]. На сегодняшний день существуют только теоретические предположения относительно участия в лимфогенезе некоторых генов, расположенных на 3-й хромосоме и участвующих в активации лимфоцитов и реакциях иммунного ответа. Точные патогенетические механизмы онкогенеза при этой хромосомной aberrации пока неизвестны. Прогностическое значение трисомии по 3-й хромосоме также не определено.

Транслокация $t(3;14)(p14.1;q32)/FOXPI-IgH$ выявлена недавно Streubel с соавт. в 20% MALT-лимфом орбиты [6]. *FOXPI* входит в семейство генов, кодирующих транскрипционные факторы, выполняющих в клетках различные функции в зависимости от их тканевой принадлежности. В В-лимфоцитах он регулирует экспрессию рекомбиназ Rag1 и Rag2, инициирующих рекомбинации V(D)J. Тем не менее его роль в лимфогенезе пока точно не определена. Продукт этого гена, белок FOXPI (fork head box protein P1), при иммуногистохимическом исследовании выявляется как при MALT-лимфомах, так и при экстранодальных диффузных В-крупноклеточных лимфомах с полисомией. Есть данные, свидетельствующие о низкой выживаемости больных крупноклеточной лимфомой, гиперэкспрессирующей FOXPI [7].

Лечение

Начальные стадии заболевания трудноотличимы от реактивной гиперплазии лимфоидной ткани, вызванной хронической антигенной стимуляцией. Дополнительным дифференциально-диагностическим критерием является эффективность эмпирической антибактериальной терапии, назначаемой с учетом выделенного возбудителя или локализации процесса.

В случаях неэффективности антибактериальной терапии, а также при антигеннезависимых ЛМЗ унифицированного подхода к лечению в настоящее время не существует. При локальных стадиях чаще всего используется лучевая терапия, а при мультифокальном поражении — различные программы химиотерапии.

Локальные методы воздействия

Хирургическое лечение. Хирургический метод при экстранодальных лимфомах редко используется с лечебной целью. Большинство авторов отмечается высокая частота рецидивов при отсутствии дополнительного лечения после иссечения опухоли. Поэтому оперативное вмешательство необходимо только для биопсии и не имеет целью радикальное удаление опухоли.

Локальная лучевая терапия может использоваться у пациентов с I стадией заболевания. Эффективность этого вида терапии довольно высокая — пятилетняя безрецидивная выживаемость достигает 80%. Однако при ее выборе необходимо учитывать вероятность развития постлучевых реакций и осложнений, а также вовлечение в зону облучения соседних органов с нарушением их функций. Так, при первичном локальном поражении орбиты лучевая терапия (дистанционная гамма-терапия) сопровождается развитием различных видов постлучевых реакций и осложнений у 50—70% больных; некоторые из них значительно снижают качество жизни (катаракта, ксерофтальмия, постлучевая ретинопатия и др.). В то же время метод аппликационной бета-терапии позволяет облучать пораженные участки конъюнктивы с минимальной лучевой нагрузкой на соседние здоровые структуры глаза и орбиты: на глубине 3 мм суммарная доза составляет 25% от поверхностной, а на глубине 5 мм — только 1%. При проведении дистанционной гамма-терапии в случаях ЛМЗ желудка в зону облучения попадает левая почка, что чревато развитием радиационного нефрита или гипертонии почечной этиологии. Облучение легких сопровождается возникновением лучевого пульмонита, головного мозга (при ЛМЗ мозговых оболочек) — отеком и лучевым некрозом ткани мозга, органов малого таза (при ЛМЗ кишечника, репродуктивных органов) — постлучевыми циститами, проктитами, формированием мочеточниково-влагалищных и мочеточниково-абдоминальных свищей и др. В то же время при ЛМЗ кожи или мягких тканей возникающие в процессе облучения реакции не приводят к формированию серьезных осложнений, и локальное облучение очага в этих случаях может рассматриваться в качестве терапии выбора.

Мультифокальная ЛМЗ или локальная ЛМЗ, при которой локальная лучевая терапия сопряжена с высоким риском постлучевых осложнений, требует проведения системной терапии.

Химиотерапия

Исследований, оценивающих эффективность химиотерапии при первичных экстранодальных лимфомах из клеток маргинальной зоны, крайне мало. Они преимущественно посвящены использованию алкилирующих агентов или аналогов пуриновых оснований в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами. На монотерапии хлорамбуцилом общий ответ достигает 100%, частота полных ремиссий — 79% при пятилетней безрецидивной выживаемости 60% [8]. Похожие результаты получены при использовании аналогов пуриновых оснований в терапии экстранодальных ЛМЗ различных локализаций — в частности, при лечении кладрибином частота полных ремиссий составляет 84% [9]. Ритуксимаб в монорежиме малоэффективен — получаемые ремиссии обычно неполные, а рецидивы возникают в короткие сроки.

Комбинированная терапия позволяет улучшить результаты, при этом эффективность программ химиотерапии, базирующихся на алкилирующих препаратах, значительно уступает курсам ПХТ, включающим аналоги пуринов. В частности, использование хлорамбуцила совместно с ритуксимабом позволяет получить полные ремиссии у 8 из 9 пациентов [10]; комбинация циклофосамида, винкристина и преднизолона (CVP) обеспечивает только 76,2% полных ремиссий [11]. В то же время Zinzani с соавт. показано преимущество флударабин-содержащих курсов FM (флударабин + митоксантрон) перед химиотерапией по программе CVP в лечении экстранодальных MALT-лимфом [12].

В Гематологическом научном центре лечение пациентов с экстранодальной лимфомой из клеток маргинальной зоны с 2004 г. проводится по программе FMC (с ритуксимабом или без него). Большинство случаев представлено ЛМЗ мягких тканей орбиты и конъюнктивы (52 пациента), 2 случая — ЛМЗ легких, 2 случая — сочетанным поражением мягких тканей орбиты и легких, 1 случай — ЛМЗ молочной железы. Трем пациентам (двум с поражением кожи и одному с поражением мягких тканей) проведена локальная лучевая терапия. У большинства пациентов получен полный ответ и сохраняются ремиссии заболевания (сроки наблюдения от 3 месяцев до 10 лет). У трех больных с ЛМЗ конъюнктивы после терапии по программе FMC (без ритуксимаба) отмечено развитие локального рецидива. В двух случаях получены повторные ремиссии на брахитерапии, в третьем — полный ответ на монотерапии ритуксимабом. Полученные данные свидетельствуют о необходимости особого подхода к лечению больных ЛМЗ конъюнктивы. Использование высокоэффективной и малотоксичной аппликационной бета-терапии (брахитерапии) представляется наиболее разумной и рациональной терапией первой линии больных ЛМЗ этой локализации. Применение химиотерапии при ЛМЗ конъюнктивы оправдано при мультифокальном поражении и в случаях развития рецидива.

Несмотря на высокую эффективность программы FMC, высокая вероятность развития вторичных миелодисплазий и острых лейкозов вследствие комбинированной терапии лейкозогенными цитостатическими препаратами ограничивает ее применение, особенно у молодых больных. В этой связи представляется необходимым дальнейший поиск высокоэффективной и малотоксичной терапии лимфом из клеток маргинальной зоны. Для реализации этой задачи работа может вестись по двум направлениям. Первым является изучение возможности снижения токсичности лечения за счет уменьшения количества противоопухолевых препаратов (исключение митоксантрона из курса FMC) и длительная поддерживающая иммунотерапия моноклональными антителами к CD20 (ритуксимаб). Второе направление — использование препаратов с принципиально новым механизмом действия, обладающих низкой токсичностью. Среди таких препаратов рассматривается бендамустин, представляющий собой гибрид пуринового аналога и алкилирующих препаратов. Многими исследованиями продемонстрирован синергизм бендамустина и ритуксимаба в лечении не только первичных, но и рефрактерных и рецидивных зрелоклеточных лимфом [13, 14].

С целью повышения эффективности терапии и уменьшения ее местных и системных токсических эффектов предлагается протокол лечения больных экстранодальной лимфомой из клеток маргинальной зоны.

Протокол лечения больных экстранодальной лимфомой из клеток маргинальной зоны

Критерии диагноза экстранодальной лимфомы из клеток маргинальной зоны

1. Клинические данные: наличие опухолевого поражения любого не-лимфоидного органа.
2. Гистологическое строение, характеризующееся инфильтратом из centrocytopodобных лимфоидных клеток и/или малых лимфоцитов без выраженных признаков клеточной атипии с наличием лимфоэпителиальных повреждений, колонизацией реактивных фолликулов и плазматической дифференцировкой. Однако отсутствие среди гистологических признаков опухоли лимфоэпителиальных повреждений и реактивных лимфоидных фолликулов не противоречит диагнозу MALT-лимфомы.
3. Экспрессия В-ассоциированных антигенов CD20, CD79a с отсутствием экспрессии дифференциально-диагностических маркеров CD5, CD10, CD23, CD43 в типичных случаях. Индекс пролиферативной активности не превышает 20%. Иногда может встречаться экспрессия CD5, CD10 или CD23, при этом проводится цитогенетическое исследование для исключения лимфомы из клеток мантийной зоны, фолликулярной лимфомы и лимфомы из малых лимфоцитов.

4. Отсутствие генерализованной лимфаденопатии и спленомегалии, допускается вовлечение регионарных лимфоузлов.

Критерии включения в протокол

1. Диагноз первичной экстранодальной лимфомы из клеток маргинальной зоны независимо от количества первичных очагов поражения и вовлечения костного мозга.
2. Возраст 18—70 лет.

Критерии исключения из протокола

1. Трансформация в диффузную В-крупноклеточную лимфому.
2. Тяжелая сопутствующая патология, не связанная со специфическим поражением органов:
 - почечная недостаточность (уровень сывороточного креатинина более 200 мкмоль/л);
 - печеночная недостаточность и острый гепатит (с признаками цитолиза и белково-синтетической недостаточности: уровень сывороточного билирубина более 1,5 нормы, активность аминотрансфераз более 3 норм, протромбиновый индекс менее 70%, альбумин менее 30 г/л);
 - легочная патология (ХОБЛ, пневмония), сопровождающаяся дыхательной недостаточностью (одышка более 26 в минуту, гипоксемия — P_aO_2 менее 80 мм рт. ст.).
3. Тяжелые психические нарушения.
4. Декомпенсированный сахарный диабет.

Если в ходе симптоматической терапии удалось купировать указанные состояния, то пациент может быть включен в исследование по протоколу.

Дизайн протокола (рис. 1)

1. При локальных стадиях в случаях предполагаемого антигензависимого механизма развития опухоли проводится курс эрадикационной антибактериальной терапии:

При ЛМЗ желудка — четырехкомпонентная схема эрадикации *Helicobacter pylori*:

- ингибитор протонного насоса 2 раза в сутки (омепразол, 40 мг/сут, или рабепразол, 20 мг/сут);
- висмута трикалия дицитрат (Де-Нол), по 1 таблетке (120 мг) за 30 минут до еды 4 раза в сутки;
- кларитромицин, 500 мг 2 раза в сутки;
- амоксициллин, 1000 мг 2 раза в сутки, или метронидазол, 500 мг 2 раза в сутки.

Продолжительность лечения 7—10 дней.

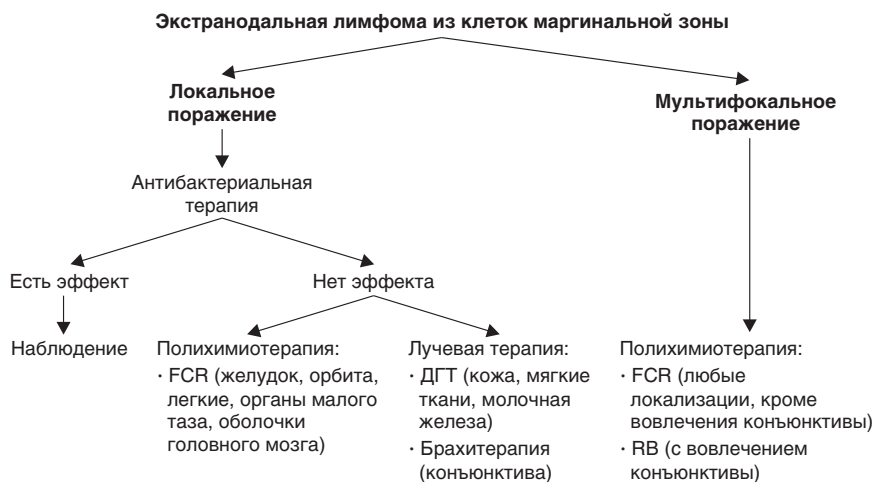


Рисунок 1. Дизайн протокола. ДГТ — дистанционная гамма-терапия.

При ЛМЗ конъюнктивы — лечение хламидийной инфекции (*Chlamidia psittaci*):

- азитромицин, 250 мг/сут в течение 7 дней;
- доксициклин, 100 мг/сут в течение 21 дня.

При ЛМЗ кожи — эрадикация *Borrelia burgdorferi*:

- цефтриаксон, 1000—2000 мг/сут, или доксициклин, 100 мг/сут, или амоксициллин, 1000—2000 мг/сут.

Продолжительность лечения 2—3 недели.

2. При неэффективности антибактериальной терапии проводится локальная лучевая терапия в тех случаях, когда риск развития постлучевых осложнений невысокий (дистанционная гамма-терапия при поражении кожи, мягких тканей, молочной железы и аппликационная бета-терапия при поражении конъюнктивы).
3. Полихимиотерапия по программе FCR (6 курсов) с поддерживающей терапией ритуксимабом проводится в случаях экстранодальной ЛМЗ тех локализаций, облучение которых сопряжено с высоким риском развития осложнений (желудок, мягкие ткани орбиты (не конъюнктивы!), органы малого таза, оболочки головного мозга, легкие и др.).
4. При мультифокальном поражении проводится полихимиотерапия по программе FCR — 6 курсов (любые локализации, кроме конъюнктивы) с поддерживающей терапией ритуксимабом. В случаях вовлечения конъюнктивы проводится иммунохимиотерапия с бендамустином (RB, 6 курсов) с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом.
5. В случае развития рецидива после флударабин-содержащей полихимиотерапии или лучевой терапии проводится иммунохимиотерапия с

бендамустином (RB, 6 курсов) с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом.

Программы химиотерапии

FCR № 6

- флударабин, 25 мг/м² внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 1 часа, в дни 1—3;
- циклофосамид, 300 мг/м² внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 2 часов, в дни 1—3;
- ритуксимаб, 375 мг/м² внутривенно капельно 1 раз в сутки, в день 0. Межкурсовой перерыв 25 дней.

RB № 6

- ритуксимаб, 375 мг/м² внутривенно капельно 1 раз в сутки, в день 0;
- бендамустин, 90 мг/м² внутривенно капельно 1 раз в сутки, в дни 1—2. Межкурсовой перерыв 28 дней.

Поддерживающая терапия

Поддерживающая терапия ритуксимабом осуществляется в дозе 375 мг/м² внутривенно капельно 1 раз в 3 месяца на протяжении 2 лет после окончания химиотерапии.

Сопроводительная терапия

- Противорвотная: 1) антагонисты серотониновых 5-НТ₃-рецепторов — ондансетрон (Латран, Зофран), по 8 мг, или трописетрон (Навобан), по 5 мг, внутривенно струйно или капельно за 30 минут до введения цитостатиков; 2) при отложенной рвоте, возникающей позднее 24 часов после введения цитостатиков, применяется комбинация антагониста серотониновых 5-НТ₃-рецепторов с дексаметазоном (4 мг) или метоклопрамида (10—20 мг) с дексаметазоном (4 мг) в течение 2—4 дней.
- Гидратирующая терапия: до 2000 мл/сут.
- Аллопуринол в дозе 200 мг/м² в сутки внутрь в 3 приема.
- Женщинам моложе 40 лет с целью овариопротекции с 1-го дня цикла назначают монофазные эстроген-прогестероновые контрацептивы на весь период химиотерапии.
- Препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора назначаются при снижении количества лейкоцитов ниже $1,5 \times 10^9/\text{л}$ (или гранулоцитов ниже $0,7 \times 10^9/\text{л}$) в дозе 5 мкг/кг до восстановления количества лейкоцитов до $1,5 \times 10^9/\text{л}$.
- Профилактика инфекционных осложнений и грибковой инфекции осуществляется по протоколу, разработанному в ГНЦ.
- Профилактика нейтролейкемии у больных с экстранодальной ЛМЗ не проводится.

Необходимые исследования

До начала лечения

1. Общие исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, иммунохимическое исследование белков сыворотки и мочи, исследование крови на гепатиты, ВИЧ-инфекцию и сифилис, группа крови и резус-фактор, электрокардиография).
2. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, органов малого таза.
3. Ультразвуковое исследование средостения, эхокардиография.
4. Компьютерная томография лицевого скелета (орбиты, придаточные пазухи носа), головного мозга, органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза.
5. Трепанобиопсия и миелограмма; при поражении костного мозга — иммунофенотипирование, цитогенетическое и молекулярно-биологическое исследование.
6. Эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия с множественной биопсией; при отсутствии видимых изменений слизистой — множественная слепая биопсия.
7. Биопсия опухоли с проведением:
 - цитологического исследования;
 - гистологического и иммуногистохимического исследований;
 - цитогенетического исследования;
 - молекулярно-биологического исследования.
8. Люмбальная пункция с цитологическим исследованием СМЖ.

Во время лечения

1. Измерение АД, ЧСС, баланса вводимой и выделяемой жидкости — ежедневно.
2. Гемограмма, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма — еженедельно.
3. ЭКГ — перед каждым курсом химиотерапии.
4. ЭхоКГ, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства — после каждого четного курса химиотерапии.
5. Контрольное обследование с целью оценки динамики размеров опухоли — после каждого четного курса (2, 4, 6-го), а также после любого курса в случае прогрессирования заболевания. В случае достижения полной ремиссии контрольное обследование проводится через месяц после окончания лечения, в дальнейшем каждые 3 месяца в течение первого года, каждые 6 месяцев в течение второго года и далее 1 раз в год. Контрольное обследование включает общеклинические (гемограмма, биохимический анализ крови, коагулограмма) и инструментальные исследования, позволяющие оценить динамику размеров опухоли (КТ, МРТ, УЗИ).

Критерии эффективности терапии

Полная ремиссия констатируется на основании исчезновения всех клинических признаков заболевания и исчезновения всех обусловленных заболеванием симптомов, сокращения размеров опухолевых масс более чем на 75% от суммы произведений наибольших диаметров, отсутствия инфильтрации костного мозга в трепанобиоптате в случае его исходного вовлечения.

Частичная ремиссия констатируется на основании сокращения размеров опухолевых масс на 50—75% от суммы произведений наибольших диаметров.

Стабилизация заболевания определяется как эффект меньший, чем частичная ремиссия, но не являющийся прогрессированием заболевания.

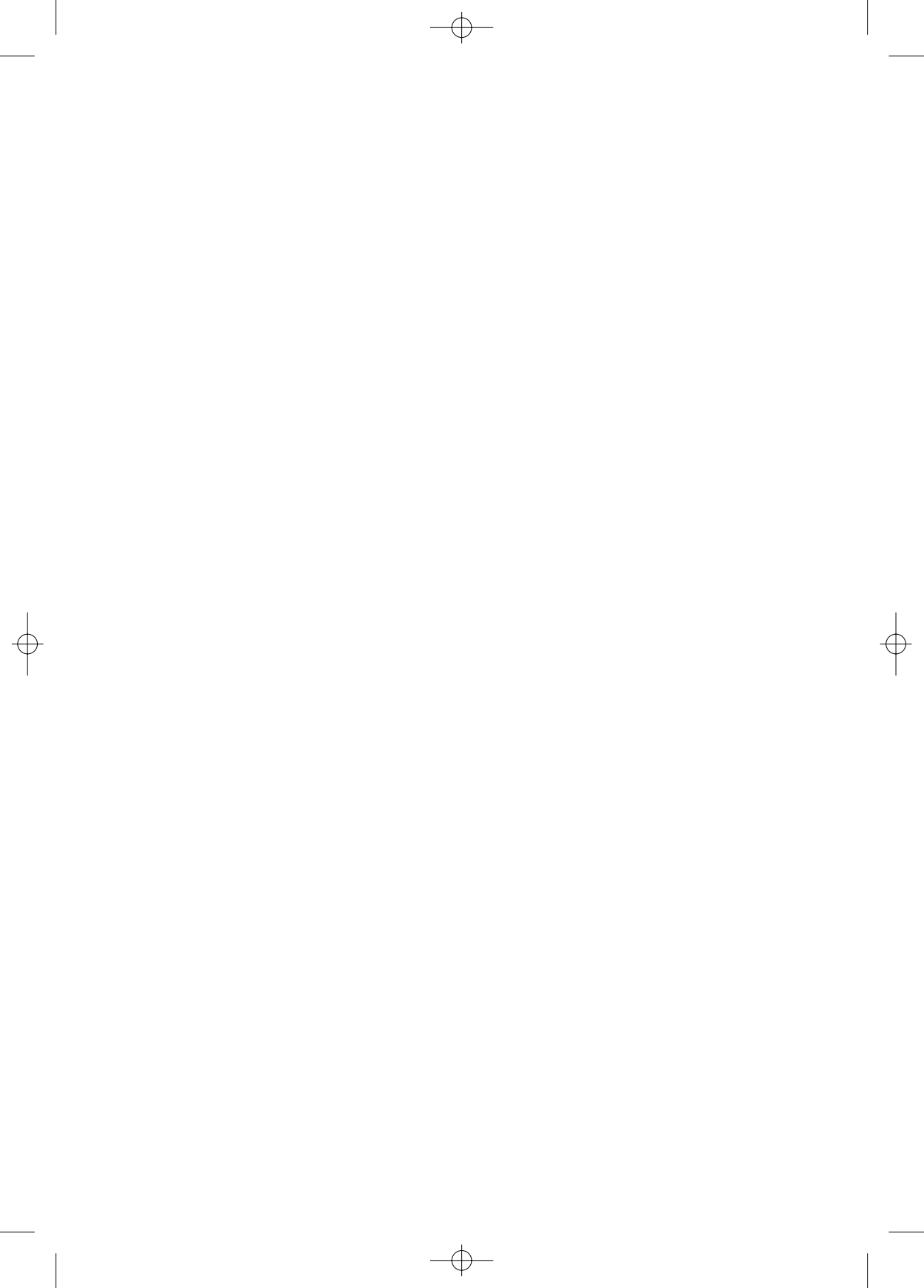
Прогрессирование констатируется при увеличении более чем на 50% суммы произведений наибольших диаметров любого ранее определяемого опухолевого очага у больных с частичной ремиссией и у больных, не имевших эффекта, или при появлении любого нового очага во время терапии или после ее окончания.

К критериям рецидива относят появление любого нового очага (после полной ремиссии) либо увеличение более чем на 50% размеров ранее существующих очагов.

Литература

1. Adam P, Haralambieva E, Hartmann M et al. Rare occurrence of IgVH gene translocations and restricted IgVH gene repertoire in ocular MALT-type lymphoma. *Haematologica* 2008; 93:319—320.
2. Farinha P, Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23:6370—6378.
3. Streubel B, Simonitsch-Klupp I, Mullauer L et al. Variable frequencies of MALT lymphoma-associated genetic aberration in MALT lymphomas of different sites. *Leukemia* 2004; 18:1722—1726.
4. Ye H, Dogan A, Karran L et al. BCL10 expression in normal and neoplastic lymphoid tissue: Nuclear localization in MALT lymphoma. *Am J Pathol* 2000; 157:1147—1154.
5. Schiby G, Polak-Charcon S, Mardoukh C et al. Orbital marginal zone lymphomas: an immunohistochemical, polymerase chain reaction, and fluorescence in situ hybridization study. *Hum Pathol* 2007; 38:435—442.
6. Streubel B, Vinatzer U, Lamprecht A et al. T(3;14)(p14.1;q32) involving IgH and FOXP1 is a novel recurrent chromosomal aberration in MALT lymphoma. *Leukemia* 2005; 19:652—658.
7. Barrans SL, Fenton JA, Banham A et al. Strong expression of FOXP1 identifies a distinct subset of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients with poor outcome. *Blood* 2004; 104:2933—2935.
8. Ben Simon GJ, Cheung N, McCelvie P et al. Oral chlorambucil for extranodal, marginal zone, B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the orbit. *Ophthalmology* 2006; 113:1209—1213.

9. Jager G, Neumeister P, Brezinschek R et al. Treatment of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type with cladribine: A phase II study. *J Clin Oncol* 2002; 20:3872–3877.
10. Rigacci L, Nassi L, Puccioni M et al. Rituximab and chlorambucil as first-line treatment for low-grade ocular adnexal lymphomas. *Ann Hematol* 2007; 86:565–568.
11. Song EK, Kim SY, Kim TM et al. Efficacy of chemotherapy as a first-line treatment in ocular adnexal extranodal marginal zone B-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2008; 19:242–246.
12. Zinzani PL, Stefoni V, Musuraca G et al. Fludarabine-containing chemotherapy as frontline treatment of nongastrointestinal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Cancer* 2004; 100:2190–2194.
13. Kahl BS, Bartlett NL, Leonard JP et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a Multicenter Study. *Cancer* 2010; 116:106–114.
14. Tajeja N. Bendamustine: safety and efficacy in the management of indolent non-Hodgkins lymphoma. *Clin Med Insights Oncol* 2011; 5:145–156.



**С. К. Кравченко, Е. С. Нестерова,
Е. А. Барях**

**Протокол лечения
фолликулярной лимфомы
у больных из группы
высокого риска**

Руководитель протокола

С. К. Кравченко
тел. +7 (495) 613-2446
krav@blood.ru

Координаторы

Е. С. Нестерова
тел. +7 (495) 612-2361
nest.ek@yandex.ru

Е. А. Барях
тел. +7 (495) 612-2361
ebaryakh@gmail.com

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Фолликулярная лимфома: введение и критерии диагностики заболевания

Фолликулярная лимфома (ФЛ) представляет собой группу лимфоидных опухолей, субстратом которых являются В-лимфоидные клетки центра фолликула (герминативного центра) — центроциты и центробласты, имеющие хотя бы частично тенденцию к фолликулярному росту (классификация ВОЗ, 2008).

Выделяют фолликулярный, фолликулярно-диффузный и диффузный характер пролиферации опухолю.

В зависимости от доли центробластов в гистологическом препарате биоптата опухолевого лимфатического узла ФЛ подразделяют на градации (типы):

- I—II градации: менее 150 центробластов на площади среза, равной $1,6 \text{ мм}^2$ (10 полей зрения большого увеличения площадью $0,159 \text{ мм}^2$);
- III градация — более 150 центробластов на площади среза, равной $1,6 \text{ мм}^2$;
 - IIIA — встречаются зрелые клетки (центроциты);
 - IIIB — центробласты образуют пласты.

Опухолевые клетки ФЛ экспрессируют В-клеточные антигены CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺, CD79a⁺, поверхностные иммуноглобулины (sIgM^{+/−}, sIgD > IgG > IgA), CD10⁺, BCL-2⁺ в центре фолликула. Маркер Ki-67 определяет пролиферирующий клеточный пул. Процент пролиферативной активности, как правило, низкий.

Ключевой механизм патогенеза ФЛ заключается в активировании гена *BCL-2*, что приводит к гиперэкспрессии одноименного антиапоптотического белка. Ген *BCL-2* активируется под влиянием генов тяжелых или легких цепей иммуноглобулинов в результате транслокаций, например t(14;18)(q32;q21) (встречается в 90% случаев ФЛ: участок хромосомы 18, содержащий ген, переносится на хромосому 14) или вариантных транслокаций t(2;18)(p12;q21) и t(18;22)(q21;q11).

Эпидемиология

ФЛ составляют 35% случаев всех лимфом в США, 22% случаев в мире и 70% случаев среди всех зрелоклеточных лимфом. Медиана возраста для женщин составляет 54 года, для мужчин — 52 года. Соотношение мужчин и женщин — 1:1,5.

Прогноз

В качестве прогностической модели применяют Международный прогностический индекс для ФЛ (FLIPI) [30]. К прогностически неблагоприятным признакам, предрасполагающим к раннему прогрессированию заболевания, относят возраст старше 60 лет; III, IV стадии по Анн-Арборской классификации; уровень гемоглобина менее 120 г/л; число вовлеченных нодальных областей более четырех; повышение уровня ЛДГ. По количеству неблагоприятных признаков формируются

три прогностические группы: низкого риска (0—1 признак неблагоприятного прогноза), промежуточного риска (2 признака), высокого риска (3 и более признака). Наиболее прогностически неблагоприятную группу составляют больные ФЛ с прогностическим индексом более 4.

Стадирование ФЛ осуществляют по Анн-Арборской классификации.

Обследование пациента включает биопсию лимфатического узла, гистологическое, иммунофенотипическое и кариологическое исследования биоптата, приготовление отпечатков биоптата и их цитологическое исследование; двустороннюю трепанобиопсию костного мозга; УЗИ органов брюшной полости, периферических лимфоузлов, органов малого таза; КТ области шеи, грудной клетки, брюшной полости, малого таза; общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы; рутинный биохимический анализ крови с исследованием уровня ЛДГ, мочевой кислоты; скрининговые тесты на вирусы иммунодефицита человека, гепатитов В и С.

В установлении стадии заболевания ПЭТ или ПЭТ-КТ не имеет преимуществ перед КТ и целесообразна лишь в сложных случаях для подтверждения полноты достижения ремиссии в качестве дополнительного метода исследования.

Наиболее целесообразно использование ПЭТ для выявления больных с высоким риском рецидива ФЛ, что подтверждают работы К. Спирера и соавт. [1], проанализировавших течение заболевания у 96 больных с лимфомами высокой и промежуточной степени злокачественности в зависимости от результатов ПЭТ по окончании лечения. Среди 67 больных, которые получили химиотерапию и у которых контрольная ПЭТ не выявила остаточную опухоль, 80% длительное время находились в ремиссии, а у 20% наблюдался рецидив, и медиана времени до его развития составляла около 2 лет. Среди 29 больных с позитивным результатом ПЭТ, проведенного после окончания химиотерапии, рецидив наблюдался в 100% случаев при медиане наблюдения около 4 месяцев. Данное исследование имеет большую прогностическую значимость, если проводится на раннем этапе, после 2 или 4 курсов химиотерапии [2]. ПЭТ позволяет дифференцировать остаточное образование и опухолевую ткань и определить дальнейшую тактику ведения пациента.

Лечение

В лечении ФЛ применяют лучевую терапию, иммунотерапию интерфероном α , моноклональными антителами, радиоиммунотерапию, моно- и полихимиотерапию с трансплантацией аутологичных стволовых клеток периферической крови и аллогенной трансплантацией костного мозга.

В связи с вариабельностью течения ФЛ и отсутствием надежных прогностических критериев стандартов в лечении заболевания нет. Окончательный выбор тактики терапии в каждом конкретном случае делает врач, учитывая рекомендации, основанные на опыте и результатах международных исследований, в том числе рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO).

Основные принципы лечения по критериям ESMO

Терапия первой линии: стадия I—II

Некоторым больным при малой массе опухоли возможно проведение лучевой терапии на вовлеченные зоны в суммарной очаговой дозе 30—40 Гр.

При наличии большой массы опухоли системная химиотерапия (применяемая по принципам лечения распространенных стадий) имеет преимущество перед лучевой терапией.

Терапия первой линии: стадия III—IV (индукция ремиссии)

Выбор лечения и времени начала терапии осуществляют индивидуально для каждого больного. Учитывают, что даже при распространенных стадиях заболевания до 25% ФЛ имеют тенденцию к временной спонтанной регрессии размеров лимфатических узлов и заболевание протекает волнообразно.

Химиотерапия показана при большой массе опухоли, быстрой прогрессии опухоли, наличии В-симптомов, снижении показателей крови. Наиболее часто применяют курсы СНОР, CVP, химиотерапию с аналогами пуринов (флударабином) — F(M)C. Во всех случаях показано проведение полихимиотерапии в сочетании с ритуксимабом [3, 4].

Проведение монотерапии ритуксимабом, монохимиотерапии, например мелфаланом, или радиоиммунотерапии возможно больным из группы низкого риска (по FLIPI) либо пациентам, у которых более интенсивное лечение сопряжено с высоким риском осложнений.

Терапия первой линии: стадия III—IV (консолидация ремиссии)

Метаанализ подтверждает небольшие преимущества поддерживающей терапии интерфероном α , что связано с высокой токсичностью препарата.

Решение о применении ритуксимаба в качестве поддерживающей терапии, как правило, определяется его эффективностью в терапии первой линии.

Радиоиммунотерапия, применяемая в качестве поддерживающей после химиотерапии, увеличивает беспрогрессивную выживаемость. Преимущество радиоиммунотерапии перед ритуксимабом не доказано.

Миелоаблативная радиохимиотерапия с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток крови (ауто-ТСКК) увеличивает беспрогрессивную выживаемость. Требуются исследования, посвященные применению подобного лечения в качестве терапии первой линии.

Лечение рецидивов

При рецидиве показана повторная биопсия лимфатического узла с целью подтверждения диагноза и исключения трансформации ФЛ в диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДБККЛ).

Выбор химиотерапии зависит от времени наступления рецидива и эффективности ранее проведенных курсов.

При ранних рецидивах (продолжительность ремиссии менее 12 месяцев) показана химиотерапия, включающая препараты, к которым не возникает перекрестная резистентность после ранее проведенных курсов, например, после СНОР используют флударабин.

Ритуксимаб включают в терапию рецидивов только в том случае, если ранее проведенное лечение, включающее Мабтеру, обеспечило ремиссию продолжительностью более 12 месяцев.

Поддерживающая терапия ритуксимабом, назначаемым после достижения второй ремиссии, увеличивает беспрогрессивную выживаемость и, вероятно, общую выживаемость при постоянно рецидивирующем течении. Препарат обладает невысокой токсичностью.

Миелоаблативные режимы химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток крови увеличивают беспрогрессивную и общую выживаемость. В случае применения ритуксимаба показания к проведению высокодозной терапии с ауто-ТСКК нуждаются в уточнении.

При рецидиве ФЛ в качестве варианта лечения может обсуждаться применение радиоиммунотерапии (для консолидации) с последующей аллогенной трансплантацией костного мозга (предпочтение следует отдавать режимам кондиционирования в редуцированных дозах).

Сочетание полихимиотерапии с ритуксимабом способствует увеличению частоты ремиссий, общей и безрецидивной выживаемости [3—5, 8]. При включении ритуксимаба в индукционную терапию по схеме СНОР частота полных ремиссий увеличивается с 15,6 до 29,5%, общая трехлетняя выживаемость — с 72 до 79%, беспрогрессивная трехлетняя выживаемость — с 30 до 48%.

Однако при увеличении сроков наблюдения различия в общей и беспрогрессивной выживаемости становятся меньше и оказываются статистически незначимыми. Так, общая пятилетняя выживаемость, полученная при терапии по схеме R-СНОР, составляет 57%, по схеме СНОР — 58%, а пятилетняя беспрогрессивная выживаемость составляет соответственно 24 и 22%.

У 40% больных ФЛ рецидивы развиваются в первые три года после полихимиотерапии, поэтому поддерживающую терапию ритуксимабом целесообразно проводить не менее двух лет после окончания химиотерапии [5].

Сравнительные исследования эффективности полихимиотерапии по схемам R-CVP и R-СНОР не выявили преимуществ в плане общего ответа на терапию (R-СНОР — 96%, R-CVP — 81,9%) [7]. С другой стороны, общая и безрецидивная выживаемость больных, получавших терапию по схемам, содержащим антрациклины, выше, чем у больных, получавших R-CVP [9]. Исключение составляют больные с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы.

Общий ответ на терапию по схеме R-FMC составляет 94%: частота полных ремиссий — 40%, частичных ремиссий — 54%, общая трехлетняя и беспрогрессивная выживаемость — 90 и 35% (при FMC без ритуксимаба: общий ответ — 70%, частота полных ремиссий — 23%, частичных ре-

миссий — 47%, общая трехлетняя и беспрогрессивная выживаемость — 70 и 12%). Однако в связи с высоким риском угнетения кроветворения после флударабинсодержащих курсов и рецидивирующим течением ФЛ применение курсов с флударабином в первой линии терапии не целесообразно [10].

Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных или аллогенных стволовых кроветворных клеток проводится при прогностически неблагоприятных формах ФЛ во второй и последующих ремиссиях [11—17]. Опыта проведения ауто-ТСКК в первой ремиссии в России и за рубежом нет.

Протоколы высокодозной химиотерапии различны. В качестве консолидирующей терапии применяют схемы НАМ, Dexamethasone-BEAM, ESHAP, DHAP, TBI и другие в сочетании с моноклональными антителами [9, 18, 30].

Сравнительные результаты применения R-CHOP с ауто-ТСКК и высокодозной терапии с ауто-ТСКК неоднозначны. Например, по данным Ladetto с соавт., четырехлетняя общая выживаемость пациентов с прогностически неблагоприятными факторами после R-CHOP и ауто-ТСКК при первом рецидиве составляет 80%, а при проведении последовательной высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТСКК — 81%; четырехлетняя безрецидивная выживаемость составляет 31 и 68% соответственно [14]. Schouten с соавт. [6] и Sebban с соавт. [31] показали значимые преимущества последовательной высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТСКК, заключающиеся в существенном увеличении общей (76 против 46%; 92 против 63%) и безрецидивной (55 против 26%; 72 против 31%) выживаемости в сравнении со стандартными схемами полихимиотерапии.

Высокодозную химиотерапию комбинируют с моноклональными антителами к антигенам лимфомы с целью дополнительного «очищения» трансплантата [17].

Таким образом, современные стратегии лечения ФЛ основаны на применении в качестве терапии первой линии схемы R-CHOP, позволяющей достичь общей шестилетней выживаемости 57%. Высокодозная химиотерапия с ауто-ТСКК наиболее эффективна во второй ремиссии. Эффективность ауто-ТСКК снижается по мере прогрессирования заболевания, то есть в третьей и последующих ремиссиях: общая двенадцатилетняя выживаемость в первом рецидиве составляет 65%, во втором — 50%, в последующих — 30% [18].

Высокодозная терапия обладает высокой токсичностью. В связи с этим актуален выбор прогностических критериев, позволяющих обосновать целесообразность высокодозных режимов.

Работами Kornacker с соавт. [19] доказано, что значимым фактором неблагоприятного прогноза является время развития рецидива после химиотерапии: чем оно короче, тем хуже прогноз в отношении общей выживаемости. Эти данные легли в основу идеи исследовательского протокола — формировать тактику лечения ФЛ в зависимости от ответа на терапию R-CHOP и интенсифицировать химиотерапию, применяя

высокодозные режимы с ауто-ТСКК, в случае малой эффективности индукционных курсов, а также при быстром развитии рецидива.

Собственные данные как основа протокола

По данным ГНЦ (Москва), около 20% пациентов с прогностически неблагоприятными формами ФЛ умерли в результате прогрессии заболевания в течение первых двух лет. Был проведен ретроспективный анализ результатов лечения больных в ГНЦ за период с 2001 по 2011 г. Общее количество больных, включенных в анализ, было 82: 34 мужчины (41%) и 48 женщин (59%) в возрасте от 27 до 83 лет, медиана возраста — 53 года. По критериям FLIPi всех пациентов разделили на три группы: в I группе риска оказалось 28 больных (34%), во II — 15 (18%), в III — 39 (48%). У 14 пациентов (17%) была I гистологическая градация ФЛ, у 40 (49%) — II, у 28 (34%) — IIIA/B. Индукционные курсы проводились по программам R-CHOP, R-CVP, R-F(M)C. В работе использовали анализ выживаемости по методу Каплана—Мейера. При расчете общей и бессобытийной выживаемостей (в последнем случае в качестве события взяты рецидив, прогрессия или смерть от любой причины) время отсчитывалось от начала лечения. Результаты считались статистически значимыми при $P < 0,05$.

Большинству пациентов назначали в качестве индукционной терапии антрациклинсодержащие курсы: R-CHOP (32 пациента) и CHOP (9 пациентов). Флударабин-содержащие курсы были проведены тринадцати пациентам: по программам FMC (1 пациент) и R-FMC (12 пациентам). Курсы CVP проводили 3 пациентам, R-CVP — 3 пациентам. Непрограммные курсы были проведены 15 пациентам. Под наблюдением без терапии находились 7 больных (медиана длительности наблюдения — 35 месяцев). При первом рецидиве после R-CVP пациентам назначали R-CHOP, при втором рецидиве — R-FMC. При первом рецидиве после R-CHOP назначали R-FMC, при втором и последующих проводили сдерживающее непрограммное лечение. Общая пятилетняя выживаемость при лечении по программам R-CVP, R-CHOP, R-FMC составила соответственно 71, 63 и 99%; различия статистически значимы ($P = 0,05$) (рис. 1).

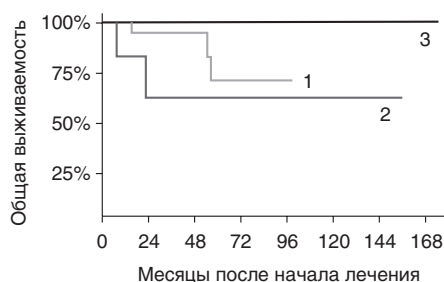


Рисунок 1. Общая выживаемость после курсов R-CVP (1), R-CHOP (2), R-FMC (3).

У пациентов, которым в качестве индукционной терапии было проведено лечение по программе (R)-F(M)C (13 больных), имело место преимущественно генерализованное поражение, но отсутствовали опухолевые конгломераты размером более 7 см («bulky») — 10 пациентов (77%). Генерализованное поражение и «bulky» были у 1 пациента (8%), генерализованное поражение и «bulky» в сочетании с одним или несколькими экстра-нодальными очагами — у 2 больных (15%). По критериям FLIPI в группу низкого риска вошло 4 пациента (31%), среднего риска — 2 (16%), высокого риска — 7 (53%). У большинства больных (10 пациентов, 77%) выявлена ФЛ II гистологической градации, у 2 (15%) — I, у 1 (8%) — III. Тип пролиферации опухоли был фолликулярным у 1 пациента (8%), нодулярным — у 4 (31%), нодулярно-диффузным — у 5 (38%), диффузным — у 3 (23%). Пятилетняя бессобытийная выживаемость при лечении курсами R-CVP составила 42% (медиана 56 месяцев), R-CHOP — 21% (медиана 39 месяцев). Трехлетняя бессобытийная выживаемость после терапии по программе R-FMC составила 38% (медиана 32 месяца) ($P = 0,05$) (рис. 2).

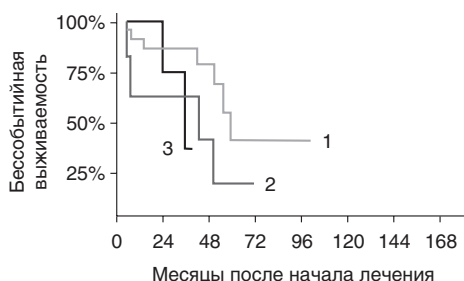


Рисунок 2. Бессобытийная выживаемость после курсов R-CVP (1), R-CHOP (2), R-FMC (3).

Пациентам с ФЛ I и II гистологической градации в качестве индукционной терапии назначали курсы R-CHOP и R-FMC в равном соотношении. Для пациентов с ФЛ III гистологической градации были выбраны преимущественно антрациклин-содержащие курсы. Летальный исход был в 21 случае (26%) (медиана 24 месяца; 80% случаев в III—IV группах риска по критериям FLIPI). Десять больных (53% случаев с «bulky» в забрюшинном пространстве) умерли в результате прогрессии опухоли в забрюшинном пространстве в первые 4 года от установления диагноза (медиана 47 месяцев). Летальность вследствие прогрессии опухоли не зависела от гистологической градации: II гистологическая градация была у 5 пациентов (50%), IIIA/B — у 5 пациентов (50%). Пятилетняя общая выживаемость в группе с генерализованным поражением без «bulky» составила 98%, в группе с генерализованным поражением и «bulky» — 50% (медиана выживаемости 56 месяцев); различия в выживаемости между этими двумя группами статистически значимы ($P = 0,001$) (рис. 3).

Вероятность летального исхода в первые 4 года от окончания лечения во второй группе оказалась в среднем в 10 раз выше, чем в первой ($P = 0,01$).

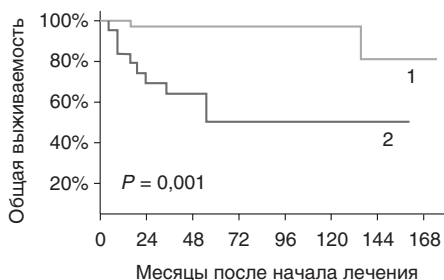


Рисунок 3. Общая выживаемость в группах с генерализованным поражением без «bulky» (1) и с генерализованным поражением и «bulky» в забрюшинном пространстве (2).

Все летальные исходы во второй группе произошли в течение первых 4 лет от окончания лечения (среднее время до летального исхода равно 42 месяцам). Пятилетняя бессобытийная выживаемость составила 58% (медиана 72 месяца) и 42% (медиана 48 месяцев) соответственно ($P = 0,05$).

Полученные результаты позволяют предположить, что III FLIPI для ФЛ в сочетании с «bulky» в забрюшинном пространстве являются независимыми факторами неблагоприятного прогноза. Возможно, эта группа больных нуждается в ранней интенсификации лечения. Пятилетняя общая выживаемость пациентов, получивших в качестве индукционных курсов R-FMC, высока — 99%. Полученные результаты превышают данные зарубежных авторов [10]. Возможно, высокая общая выживаемость связана с тем, что у большинства больных (77%), несмотря на распространенный процесс, не было «bulky». Генерализованное поражение и «bulky» отмечались в 8% случаев. В 15% случаев имело место генерализованное поражение и «bulky» в сочетании с экстранодальными очагами (легкие, поджелудочная железа). Возможно, экстранодальные опухоли прогностически благоприятны.

Протокол

Описание

Дизайн нашего протокола предполагает проведение индукционной терапии курсами R-CHOP, а в случае их недостаточной эффективности — интенсификацию лечения курсами второй линии (DHAP), далее последовательную терапию высокими дозами циклофосфида и этопозида со сбором аутологичных стволовых клеток периферической крови, кондиционирование в режиме BEAM и ауто-ТСКК.

В качестве факторов, определяющих показания к интенсификации химиотерапии, предлагается включить факторы неблагоприятного прогноза по критериям FLIPI (III группа риска), а также клинический фактор — эффективность курсов R-CHOP, оцениваемую по объему сокращения опухоли.

Режим кондиционирования BEAM выбран в связи с его высокой эффективностью (двухлетняя общая выживаемость — 74%, безрецидивная выживаемость — 69%) [20].

Итак, предлагаемая в протоколе высокодозная терапия предполагает две фазы: I фаза — два курса R-DHAP, включающие дексаметазон, 40 мг в 1–4-й дни курса, цитарабин, 2000 мг/м² во 2-й день, и цисплатин, 100 мг/м² в 1-й день, с применением филграстима. Режим R-DHAP заимствован из протокола последовательной высокодозной терапии и эффективен как при быстро, так и при медленно пролиферирующих опухолях.

Применение препаратов платины обеспечивает блокирование ряда механизмов лекарственной устойчивости, поэтому платиносодержащие курсы используются в качестве второй линии химиотерапии лимфом [21–22].

Два цикла индукционной терапии позволяют оценить химиочувствительность опухоли, которая является важным прогностическим фактором [23].

Применение филграстима (препарата Г-КСФ) обеспечивает сокращение периодов цитопении, что позволяет увеличивать дозоинтенсивность индукции [24].

Двойная индукция имеет преимущество перед первым сбором стволовых клеток периферической крови — применяются основные цитостатики, к которым не возникает перекрестная резистентность в короткий промежуток времени [25].

Высокодозная терапия открывает возможности для интенсификации дозы с укорочением перерывов. На этом этапе в периферической крови определяются злокачественные, клоногенные клетки [26]. После введения высоких доз циклофосфида возможен сбор CD34-позитивных клеток [27].

Циклофосфамид обладает высокой эффективностью в терапии рецидивных и рефрактерных лимфом [28], строгая циклоспецифическая цитотоксичность отсутствует. In vitro препарату свойственна строгая дозозависимость по отношению к лимфомным клеткам [29]. У пациентов с недостаточным количеством собранных после введения высоких доз циклофосфида CD34-позитивных клеток проводятся цитаферезы после введения высоких доз этопозида.

На последнем этапе химиотерапии проводится миелоаблативная терапия с кармустином, этопозидом, цитарабином и мелфаланом (BEAM). Курс BEAM показал хорошую эффективность при фолликулярной лимфоме [21, 23, 29].

После окончания лечения пациентам показана поддерживающая терапия ритуксимабом. Минимальный срок поддерживающей терапии — 2 года от окончания химиотерапии.

Критерии включения в протокол

- Возраст старше 18 лет.
- Верифицированный диагноз ФЛ.
- I–III градации (типы).
- II–IV стадии ФЛ по Анн-Арборской классификации (1971 г.).
- Информированное согласие больного.

Критерии исключения из протокола

- Застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, тяжелые нарушения ритма и проводимости, инфаркт миокарда.
- Почечная недостаточность (уровень сывороточного креатинина более 0,2 ммоль/л), кроме случаев специфического поражения почек.
- Печеночная недостаточность (кроме случаев специфического поражения, обусловленного лейкемической инфильтрацией органа), острый гепатит или активная фаза хронического гепатита (сывороточный билирубин более 1,5 нормы, АЛТ и АСТ более 3 норм, протромбиновый индекс менее 70%).
- Тяжелая пневмония (дыхательная недостаточность — одышка более 30 дыхательных движений в минуту, артериальная гипоксемия — P_aO_2 менее 70 мм рт. ст.) при невозможности скомпенсировать ситуацию в течение 2—3 дней.
- Сепсис (септикопиемические очаги, нестабильность гемодинамики); высокая лихорадка не должна служить поводом для задержки начала химиотерапии, так как может носить специфический характер.
- Угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечные, кровоизлияние в мозг), за исключением желудочно-кишечных кровотечений на фоне специфического поражения органов при успешном консервативном лечении.
- Тяжелые психические нарушения (бред, тяжелый депрессивный синдром, другая продуктивная симптоматика).
- Кахексия (уровень общего белка ниже 35 г/л), кроме случаев специфического поражения печени.
- Декомпенсированный сахарный диабет.
- Беременность.

Факторы неблагоприятного прогноза

В перечень включены следующие факторы неблагоприятного прогноза.

1. Быстрое (в течение 1—3 месяцев) увеличение объема опухоли.
2. В-симптомы: лихорадка, потливость, не связанные с инфекцией.
3. Признаки трансформации в ДБККЛ, выражающиеся в преобладании крупных атипических клеток в отпечатках биоптата и биоптате опухоли, нодулярно-диффузном и диффузном характере пролиферации опухоли в биоптате.
4. Отсутствие ответа на индукционные курсы либо уменьшение размеров опухоли менее чем на 50% (недостаточная эффективность первой линии терапии по программе R-CHOP).
5. Быстрое увеличение размеров опухоли в межкурсовом перерыве, после кратковременного эффекта, развившегося во время полихимиотерапии.

Основной идеей предлагаемого в данном протоколе алгоритма терапии является раннее применение высокодозной терапии с последующей

ауто-ТСКК у больных из группы высокого риска. Выбор сроков начала высокодозной терапии определяется эффективностью курсов R-CHOP.

В случае прогрессии опухоли после проведения 1—2 индукционных курсов R-CHOP показана терапия по программе mNHL-BFM-90, как при диффузной В-крупноклеточной лимфоме.

Схема протокола (рис. 4)

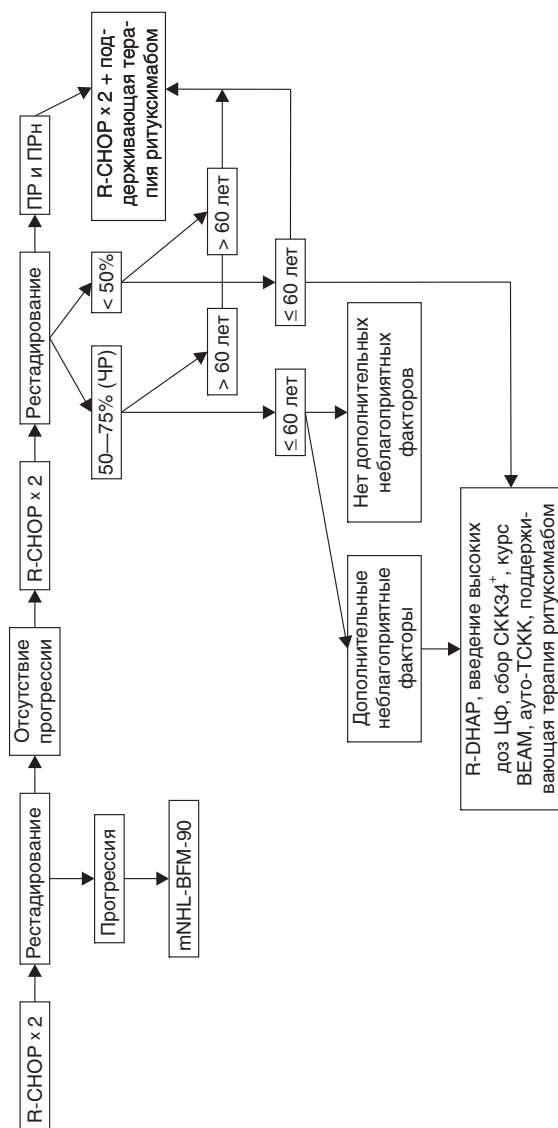


Рисунок 4. Схема протокола. ПР — полная ремиссия; ПРн — недоканная полная ремиссия; СКК — стволовые кроветворные клетки; Цф — циклофосфамид; ЧР — частичная ремиссия.

Критерии эффективности терапии при фолликулярной лимфоме (International Working Group to Standardize Response Criteria in NHL, 1999) и определение понятий

Полная ремиссия (ПР, CR)

- Отсутствие проявлений болезни (клинически и по данным обследования).
- Отсутствие обусловленных болезнью В-симптомов (снижение массы тела, повышенная потливость, выраженная общая слабость, повышение температуры тела без видимых очагов инфекции), нормализация уровня ЛДГ.
- Сокращение размеров лимфоузлов и конгломератов лимфоузлов до «нормальных»: при исходных размерах $> 1,5$ см сокращение до 1,5 см, при исходных размерах $> 1,1-1,5$ см — сокращение до 1,0 см (или более чем на 75% общей массы).
- Уменьшение размеров всех ранее увеличенных органов.
- Отсутствие специфического поражения костного мозга при повторном исследовании биоптата/аспирата (цитология, гистология, иммуногистохимия, отсутствие В-клеточной клональности).

Недоказанная полная ремиссия (ПРн, CRu — unconfirmed)

- Отсутствие признаков болезни, определяемых клинически и объективными методами обследования.
- Остаточные лимфоузлы размером 1,5 см в максимальном диаметре должны быть результатом регрессии более чем на 75%.
- Конгломераты лимфоузлов должны сократиться более чем на 75% (сокращение объема опухолевой массы).
- Уменьшение размеров всех ранее увеличенных органов.
- Данные исследования костного мозга интерпретируются как «неопределенные» («indeterminate»).

Частичная ремиссия (ЧР, PR)

- Уменьшение объема опухоли одной из локализаций более чем на 50% и/или отсутствие костномозговой ремиссии по данным исследования трепанобиоптата.
- Отсутствие увеличения размеров других лимфоузлов и ранее увеличенных органов.
- Отсутствие новых признаков болезни.

Стабилизация (SD)

Рецидив (RD)

Прогрессирование (Пр, PD)

Минимальная остаточная болезнь (МОБ) при поражении костного мозга — постоянно определяемая остаточная популяция опухолевых клеток, выявить которую можно лишь с помощью новых высокочувствительных мо-

лекулярно-генетических методов: определение В-клеточной клональности методом ПЦР и определение t(14;18).

Остаточная опухоль — постоянно определяемое остаточное образование, не сокращающееся в размерах от курса к курсу, не накапливающее контрастное вещество при проведении КТ и аваскулярное по данным УЗИ.

Основной метод оценки полноты достижения ремиссии — КТ. В сложных случаях предполагается (не строго обязательно) проведение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

Обследование перед началом терапии

В течение 14 дней

- Вирусы гепатитов и их репликация, ВИЧ.
- Иммунохимический анализ сыворотки и мочи.
- Биопсия лимфоузла (и/или органа при экстранодальном поражении) с гистологическим, цитологическим, иммунофенотипическим (иммуногистохимическим), цитогенетическим, молекулярно-биологическим исследованиями. При поступлении пациента после операции (биопсии) со стеклами и блоками диагноз устанавливается на основании гистологического и иммуногистохимического исследований биопсийного материала, возможно проведение FISH на гистологических срезах парафиновых блоков. В случае наличия асцита и/или плеврита при общем крайне тяжелом состоянии больного в отсутствие периферической лимфаденопатии возможна постановка диагноза на основании цитологического, иммунофенотипического, цитогенетического исследований асцитической (плевральной) жидкости.
- ЭКГ.
- Эхокардиография.
- Рентгенография грудной клетки.
- Консультация гинеколога.
- Криоконсервирование спермы.
-

В течение 7 дней

- УЗИ брюшной полости, почек, малого таза.
- КТ области шеи, грудной клетки, брюшной полости, полости таза.
- Фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФГДС), фиброколоноскопия (ФКС) при появлении клинической симптоматики или выявлении патологии при КТ брюшной полости; всем пациентам старше 50 лет.

В случае невозможности проведения эндоскопических исследований (тяжесть состояния пациента или другие причины) — связаться с исследователем.

В течение 3 дней

- Общий анализ крови: лейкоцитарная формула, СОЭ, ретикулоциты, цитология.

- Биохимический анализ крови: общий белок и фракции, креатинин, мочеви́на, мочева́я кислота, билирубин, аминотрансферазы, ЩФ, ЛДГ, обмен железа, обмен электролитов.
- Коагулограмма: АЧТВ, протромбин, тромбиновое время, фибриноген.
- Трепанобиопсия с аспирацией костного мозга. Иммунофенотипирование и кариотипирование клеток костного мозга при его поражении.
- Общий анализ мочи.
- Проба Реберга.

Терапевтическая тактика в ходе терапии по программе R-СНОР с последующей высокодозной полихимиотерапией

Курс R-СНОР проводится в течение пяти дней.

В день 0 вводится ритуксимаб (Мабтера). Доза препарата для взрослых больных составляет 375 мг/м^2 . Необходимое количество препарата набирают в асептических условиях и разводят до расчетной концентрации ($1\text{--}4 \text{ мг/мл}$) в инфузионном контейнере с 0,9% раствором натрия хлорида для инфузий или 5% раствором глюкозы (растворы должны быть стерильными и апиrogenными). Перемешивают содержимое флакона, аккуратно переворачивая контейнер во избежание пенообразования. Так как Мабтера не содержит консервантов, приготовленный раствор необходимо использовать немедленно. Мабтеру вводят внутривенно, капельно, медленно, через отдельный катетер.

Нельзя вводить в/в болюсно или в виде в/в инъекций.

Рекомендуемая начальная скорость первой инфузии — 50 мг/ч , в дальнейшем ее можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч . Последующие инфузии можно начинать со скорости 100 мг/ч и увеличивать ее на 100 мг/ч каждые 30 мин до максимальной скорости 400 мг/ч .

Перед каждой инфузией Мабтеры необходимо проводить премедикацию (анальгетик/антипиретик, например кетопрофен; антигистаминный препарат, например клемастин или дифенгидрамин). Если Мабтера не применяется в комбинации с химиотерапией, содержащей глюкокортикоиды, то в состав премедикации также входят дексаметазон или преднизолон.

С 1-го по 5-й дни проводится курс СНОР:

- Циклофосфамид, 750 мг/м^2 в/в капельно, день 1.
- Доксорубицин, 50 мг/м^2 в/в капельно, день 1.
- Винкристи́н, 2 мг в/в струйно, день 1.
- Преднизолон, 100 мг в сутки внутрь, дни 1—5. При наличии гастрита, язв в ЖКТ или трудностей, сопряженных с необходимостью приема большого количества таблеток, преднизолон можно вводить внутривенно в той же дозе.

Начало очередного курса — на 21—22-й день от начала предыдущего.

Последовательная высокодозная полихимиотерапия:

Дни 1—4	Дексаметазон Цитарабин Цисплатин	40 мг всего (дни 1—4) 2000 мг/м ² (2 раза в сутки через 12 часов, день 2) 100 мг/м ² (24-часовая инфузия, день 1)
Дни 15—18	Дексаметазон Цитарабин Цисплатин	40 мг всего (дни 1—4) 2000 мг/м ² (2 раза в сутки через 12 часов, день 2) 100 мг/м ² (24-часовая инфузия, день 1)



Рестадирование (КТ, УЗИ, контрольная трепанобиопсия при первичном вовлечении костного мозга с определением В-клеточной клональности методом ПЦР).
Без изменений или прогрессия: снятие с протокола



День 37	Циклофосамид	4000 мг/м ² (8-часовая инфузия)
	Сбор CD34 ⁺ Минимальное количество 2×10^6 /кг	



Дни 58—63	Кармустин Этопозид Цитарабин Мелфалан	300 мг/м ² (день 58) 150 мг/м ² (каждые 12 часов, дни 59—62) 200 мг/м ² (каждые 12 часов, дни 59—62) 140 мг/м ² (день 63)
	День 64: ТКМ — CD34 ⁺ , минимум 2×10^6 /кг	

В случае если после введения высоких доз циклофосамида собрано недостаточное количество CD34-позитивных клеток периферической крови, то, в отсутствие цитопении в периферической крови и выраженной гипоплазии костного мозга в трепанобиоптате, показана терапия большими дозами этопозида с повторной процедурой сбора аутологичных СКК:

Дни 58—61	Этопозид	500 мг/м ² (дни 58—61)
	Сбор CD34 ⁺ Минимальное количество 2×10^6 /кг	



Дни 80—85	Кармустин Этопозид Цитарабин Мелфалан	300 мг/м ² (день 80) 150 мг/м ² (каждые 12 часов, дни 81—84) 200 мг/м ² (каждые 12 часов, дни 81—84) 140 мг/м ² (день 85)
	День 86: ТКМ — CD34 ⁺ , минимум 2×10^6 /кг	

Сопроводительная терапия

Под термином «сопроводительная терапия» подразумевается комплекс терапевтических мероприятий, позволяющий предотвратить или уменьшить осложнения, вызываемые цитостатической терапией.

Профилактика синдрома распада опухоли

Синдром распада опухоли — сложный патогенетический комплекс, включающий электролитные, метаболические нарушения, мочекислую канальцевую нефропатию. При массивном распаде опухолевых клеток происходит высвобождение калия, фосфора, продуктов распада пуринов (ксантина, гипоксантина и мочевой кислоты), что приводит к развитию гиперкалиемии, гиперфосфатемии, гиперурикемии и гипокальциемии, а также возникновению и прогрессированию метаболического ацидоза. При проведении курса R-СНОР данные осложнения встречаются редко, однако нужно соблюдать ряд правил.

Аллопуринол тормозит распад ксантина и гипоксантина до мочевой кислоты, ингибируя ксантиноксидазу и снижая образование уратов в сыноворотке. Аллопуринол назначается внутрь в дозе 300 мг в сутки в течение 5 дней химиотерапии на каждом курсе.

Контроль электролитов (особенно калия и кальция), креатинина, мочевины, мочевой кислоты, общего белка, альбуминов, фосфатов, pH мочи — до полихимиотерапии и на второй день после нее.

Контроль диуреза, баланса жидкости. При недостаточном мочевыделении — стимуляция фуросемидом в дозе 1—10 мг/кг, при гипоальбуминемии — нормализация уровня альбумина.

Взвешивание пациента до начала терапии и перед началом каждого курса.

Прием преднизолона

С целью профилактики ulcerогенного действия глюкокортикоидов на весь период терапии глюкокортикоидами назначают перорально H_2 -блокаторы (ранитидин, 150 мг 2 раза в день, или фамотидин, 20 мг 2 раза в день или 40 мг 1 раз в день) либо ингибиторы протонного насоса (омепразол, 20 мг 2 раза в день, или эзомепразол, 40 мг 1 раз в день, или рабепразол, 20 мг 1 раз в день), а также антациды (Маалокс, по 1 пакетику 3 раза в день, или Алмагель, по 1 столовой ложке 3 раза в день, или Фосфалюгель, по 1 пакетику 3 раза в день).

При доказанном специфическом поражении желудка, а также при наличии в анамнезе осложненной язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки (кровотечение, перфорация, пенетрация) показано внутривенное введение преднизолона. В этом случае назначаются вместе и H_2 -блокаторы (фамотидин, 20 мг в/в капельно в 250 мл физиологического раствора за 30 мин), и ингибиторы протонного насоса (омепразол, 20 мг в/в капельно в 250 мл физиологического раствора за 30 мин или в/в струйно), желателен их внутривенное введение.

Обязателен контроль уровня глюкозы крови до начала приема глюкокортикоидов. Если отмечено повышение показателей — ежедневный

контроль (гликемический профиль), консультация эндокринолога и введение сахароснижающих препаратов (инсулин короткого и/или пролонгированного действия).

Противорвотная терапия

Введение в клиническую практику антагонистов серотониновых 5-НТ₃-рецепторов позволило значительно снизить эметогенный эффект цитостатиков. Противорвотные средства нового поколения — ондансетрон (Латран, Зофран), трописетрон (Навобан), гранисетрон (Китрил) — применяют в следующем режиме: за 30 минут до начала химиотерапии назначают в/в инфузию Латрана (Зофрана), 8 мг, Китрила, 1 мг, или Навобана, 5 мг. Возможно повторное болюсное введение этих препаратов каждые 6—8 часов или применение таблетированных форм. При введении ритуксимаба назначение противорвотных средств нецелесообразно.

Овариопротекция

Для сохранения функции яичников на время проведения химиотерапии назначается гормональная контрацепция. Овариопротекторы используются у женщин фертильного возраста до 35—37 лет без органических поражений внутренних половых органов, после осмотра гинеколога и УЗИ. Монофазные препараты: Регулон, Мерсилон, Марвелон назначают со 2—3-го дня менструального цикла, по 1 таблетке в день вечером; в начале химиотерапии — непрерывно в течение 3 месяцев. При появлении кровянистых выделений из половых путей во время непрерывного приема препаратов на фоне тромбоцитопении показано переливание СЗП, концентрата тромбоцитов. В отсутствие эффекта добавляют Норколут, по 1/2 таблетки до прекращения выделений, затем дозу снижают до 1/4 таблетки и принимают 7 дней, далее Норколут отменяют и продолжают прием только монофазного контрацептива. Дальнейшая овариопротекция проводится с перерывами после приема 21 таблетки. Если до 8-го дня после отмены монофазного контрацептива не наступает менструальноподобная реакция, следует возобновить прием препарата и далее принимать прерывистыми курсами по схеме: 21 день приема — перерыв 7 дней — 21 день приема и т. д. Противопоказано назначение овариопротекторов при: заболеваниях печени (в настоящее время и в анамнезе), сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваниях, тромботических осложнениях, раке молочной железы или тела матки, нарушениях липидного обмена, тяжелой артериальной гипертензии, сахарном диабете, порфирии, гепатозе беременных в анамнезе, отосклерозе, миоме матки.

Деконтаминация кишечника

С первого дня полихимиотерапии необходимо проводить профилактику заболеваний ЖКТ, легочных инфекций. Наиболее эффективна схема: триметоприм/сульфаметоксазол (Бисептол), 2 таблетки по 480 мг 2 раза в неделю на протяжении всех курсов полихимиотерапии.

Колонистимулирующие факторы

Использование препаратов Г-КСФ должно ограничиваться случаями тяжелых инфекционных осложнений на фоне агранулоцитоза, а также случаями гипоплазии костного мозга после ранее проведенных курсов химиотерапии с целью соблюдения межкурсовых интервалов. Препараты Г-КСФ (Нейпоген, Граноцит, Нейпомакс, Лейкостим) вводят с первого дня миелотоксического агранулоцитоза вплоть до выхода из него. Доза составляет 300—480 МЕ подкожно. При стабильном уровне лейкоцитов более $1,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение 2 дней без стимуляции препаратами Г-КСФ их отменяют.

Криоконсервирование спермы

Желающим иметь детей по возможности перед началом химиотерапии следует проводить заготовку спермы.

Рестадирирование в ходе лечения

После двух курсов R-СНОР

- Общий анализ крови: лейкоцитарная формула, СОЭ.
- Биохимический анализ крови: общий белок и фракции, креатинин, мочеви́на, мочева́я кислота, билирубин, аминотрансферазы, ЩФ, ЛДГ, обмен железа, обмен электролитов.
- Коагулограмма: АЧТВ, протромбин, тромбиновое время, фибриноген.
- Общий анализ мочи.
- ЭКГ.
- ЭхоКГ (систолическая функция левого желудочка).
- КТ органов грудной клетки при наличии поражения органов грудной клетки в дебюте заболевания.
- УЗИ брюшной полости, почек, малого таза при наличии поражения органов брюшной полости и малого таза в дебюте заболевания.
- КТ органов брюшной полости при наличии поражения органов брюшной полости в дебюте заболевания.
- ФГДС при наличии поражения желудка и двенадцатиперстной кишки в дебюте заболевания.
- ФКС при наличии поражения кишечника в дебюте заболевания.

После четырех курсов R-СНОР

- Общий анализ крови: лейкоцитарная формула, СОЭ.
- Биохимический анализ крови: общий белок и фракции, креатинин, мочеви́на, мочева́я кислота, билирубин, аминотрансферазы, ЩФ, ЛДГ, обмен железа, обмен электролитов.
- Коагулограмма: АЧТВ, протромбин, тромбиновое время, фибриноген.
- Общий анализ мочи.
- ЭКГ.
- ЭхоКГ (систолическая функция левого желудочка).
- КТ органов грудной клетки при наличии поражения органов грудной клетки в дебюте заболевания.

- УЗИ брюшной полости, почек, малого таза при наличии поражения органов брюшной полости и малого таза в дебюте заболевания.
- КТ органов брюшной полости при наличии поражения органов брюшной полости в дебюте заболевания.
- ФГДС при наличии поражения желудка и двенадцатиперстной кишки в дебюте заболевания.
- ФКС при наличии поражения кишечника в дебюте заболевания.
- Трепанобиопсия с аспирацией костного мозга при сохранении поражения после четырех курсов R-CHOP, а также его молекулярное (определение В-клеточной клональности) и цитогенетическое исследование с целью определения минимальной остаточной болезни.
- В сложных случаях предполагается (не строго обязательно) проведение ПЭТ.

После проведения ауто-ТСКК

- Общий анализ крови: лейкоцитарная формула, СОЭ.
- Биохимический анализ крови: общий белок и фракции, креатинин, мочеви́на, моче́вая кислота, билирубин, аминотрансферазы, ЩФ, ЛДГ, обмен железа, обмен электролитов.
- Коагулограмма: АЧТВ, протромбин, тромбиновое время, фибриноген.
- Общий анализ мочи.
- ЭКГ.
- ЭхоКГ (систолическая функция левого желудочка).
- КТ органов грудной клетки при наличии поражения органов грудной клетки в дебюте заболевания.
- УЗИ брюшной полости, почек, малого таза при наличии поражения органов брюшной полости и малого таза в дебюте заболевания.
- КТ органов брюшной полости при наличии поражения органов брюшной полости в дебюте заболевания.
- ФГДС при наличии поражения желудка и двенадцатиперстной кишки в дебюте заболевания.
- ФКС при наличии поражения кишечника в дебюте заболевания.
- Трепанобиопсия с аспирацией костного мозга при сохранении поражения после четырех курсов R-CHOP, а также его молекулярное (определение В-клеточной клональности) и цитогенетическое исследование с целью определения минимальной остаточной болезни.
- Возможно (не строго обязательно) проведение ПЭТ.

Завершение протокола

Прекращение лечения: после достижения ремиссии и выполнения всей программы, предусмотренной протоколом.

Снятие с протокола

Пациент исключается из протокола в случае развития осложнений, не позволяющих продолжать лечение по протоколу, либо в случае достижения ремиссии после проведения 4 курсов R-CHOP.

Контрольные обследования

В первый год после окончания лечения обследование проводится 1 раз в 3 месяца, во второй год — 1 раз в полгода, далее в течение 3 лет — 1 раз в год.

В обследование входят:

- Общий анализ крови: лейкоцитарная формула, СОЭ.
- Биохимический анализ крови: общий белок и фракции, креатинин, мочеви́на, моче́вая кислота, билирубин, аминотрансферазы, ЩФ, ЛДГ, обмен железа, обмен электролитов.
- Коагулограмма: АЧТВ, протромбин, тромбиновое время, фибриноген.
- Трепанобиопсия с аспирацией костного мозга при его поражении в дебюте заболевания, а также его цитогенетическое исследование с целью контроля минимальной остаточной болезни.
- ЭхоКГ (систолическая функция левого желудочка).
- УЗИ брюшной полости, почек, малого таза (при исходном поражении).
- КТ брюшной полости.
- КТ грудной полости (при поражении средостения в дебюте заболевания).
- ФГДС, ФКС (при поражении желудка и/или кишечника в дебюте заболевания, появлении клинической симптоматики или выявлении патологии при КТ брюшной полости).

Литература

1. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P et al. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18-fluorodeoxyglucose ([18F] FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is [18F] FDG PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? J Clin Oncol 2001; 19:414–441.
2. Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP et al. PET predicts prognosis after one cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. J Nuc Med 2002; 43:1018–1027.
3. Van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol 2010; 28: 2853–2858.
4. Collins-Burow B, Santos ES. Rituximab and its role as maintenance therapy in non-Hodgkin lymphoma. Expert Rev Anticancer Ther 2007; 7:257–273.
5. Salles G, Seymour JF, Offner F et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet 2011; 377:42–51.
6. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. J Clin Oncol 2003; 21:3918–3927.
7. Siddhartha G, Vijay P. R-CHOP versus R-CVP in the treatment of follicular lymphoma: a meta-analysis and critical appraisal of current literature. J Hematol Oncol 2009; 2:14.

8. Hainsworth JD, Litchy S, Morrissey LH. Rituximab plus short-duration chemotherapy as first-line treatment for follicular non-Hodgkin's lymphoma: a phase II trial of the minnie pearl cancer research network. *J Clin Oncol* 2005; 23:1500–1506.
9. Kantarjian HM, McLaughlin P, Fuller LM. Follicular large cell lymphoma: analysis and prognostic factors in 62 patients. *J Clin Oncol* 1984; 2:811–819.
10. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004; 104:3064–3071.
11. Barr PM, Lazarus HM. Follicular non-Hodgkin lymphoma: long-term results of stem-cell transplantation. *Curr Opin Oncol* 2008; 20:502–508.
12. Vose JM, Bierman PJ, Loberiza FR et al. Long-term outcomes of autologous stem cell transplantation for follicular non-Hodgkin lymphoma: effect of histological grade and Follicular International Prognostic Index. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14:36–42.
13. Heinzlmann F, Ottinger H, Engelhard M et al. Advanced-stage III/IV follicular lymphoma: treatment strategies for individual patients. *Strahlenther Onkol* 2010; 186:247–254.
14. Gyan E, Foussard C, Bertrand P. High-dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by the GOELAMS with final results after a median follow-up of 9 years. *Blood* 2009; 113:995–1001.
15. Le Gouill S, De Guibert S, Planche L on behalf of the GELA and the GOELAMS. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica* 2011; 96:1128–1135.
16. Ladetto M, De Marco F, Benedetti F. Prospective, multicenter randomized GITMO/III trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage. *Blood* 2008; 111:4004–4013.
17. Espigado I, Ríos E, Marín-Niebla A et al. High rate of long-term survival for high-risk lymphoma patients treated with hematopoietic stem cell transplantation as consolidation or salvage therapy. *Transplant Proc* 2008; 40:3104–3105.
18. Magni M, Di Nicola M, Devizzi L et al. Successful in vivo purging of CD34-containing peripheral blood harvests in mantle cell and indolent lymphoma: evidence for a role of both chemotherapy and rituximab infusion. *Blood* 2000; 96:864–869.
19. Kornacker M, Stumm J, Pott C et al. Characteristics of relapse after autologous stem-cell transplantation for follicular lymphoma: a long-term follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20:722–728.
20. Rohatiner AZ, Nadler L, Davies AJ. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2007; 25:2554–2559.
21. Goldstone AH. High-dose therapy for the treatment of Non-Hodgkin's lymphoma // Annitage JO, Antman KH, eds. *High-dose Cancer Therapy: Pharmacology, Hemaopoietins, Stem cells.* — Williams and Wilkins, 1995; p. 757–779.
22. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive Non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333:1540–1545.

23. Olivieri A, Offidani L, Ciniero L et al. DHAP regimen plus G-CSF as salvage therapy and priming for peripheral blood progenitor cell collection in patients with poor prognosis lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16:85–93.
24. Frei E III. Pharmacologic strategies for high-dose chemotherapy // Annitage JO, Antman KH, eds. *High-dose Cancer Therapy: Pharmacology, Hemaopietins, Stem cells.* — Williams and Wilkins, 1995; p. 744–756.
25. Laglands K, Anderson JS, Parker AC, Anthony RS. Polymerase-chain reaction analysis of tumor contamination in peripheral blood stem cell harvest. *Int J Cell Cloning* 1992; 10:95–98.
26. Brugger W, Bross KJ, Glatt M et al. Mobilization of tumor cells and hematopoietic progenitor cells into peripheral blood of patients with solid tumors. *Blood* 1994; 3:636–664.
27. Hill BT, Baserga R. The cell cycle and its significance for cancer treatment. *Canc Treat Rev* 1975; 2:159–175.
28. Seyfarth B, Kuse R, Sonnen R et al. Autologous stem cell transplantation for follicular lymphoma: no benefit for early transplant? *Ann Hematol* 2001; 80:398–405.
29. Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP et al. PET predicts prognosis after one cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nuc Med* 2002; 43:1018–1027.
30. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104:1258–1265.
31. Sebban C, Brice P, Delarue R. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: A GELA study. *J Clin Oncol* 2008; 21:3614–3620.

**В. И. Воробьев, Ю. Ю. Лорие,
С. К. Кравченко**

**Протокол терапии лимфомы
из клеток мантийной зоны
у пациентов моложе 65 лет**

Руководитель протокола

С. К. Кравченко
тел. +7 (495) 613-2446
krav@blood.ru

Координаторы

В. И. Воробьев
тел. +7 (495) 612-2361
morela@mail.ru

Ю. Ю. Лорие
тел. +7 (495) 612-2361
lorie@mail.ru

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Введение

Лимфома из клеток мантийной зоны (ЛКМЗ) — В-клеточная опухоль, выявляемая преимущественно у мужчин среднего и пожилого возраста, цитогенетически характеризующаяся транслокацией $t(11;14)(q13;q32)$ [1, 2] или ее редкими вариантами $t(2;11)(p11;q13)$ и $t(11;22)(q13;q11)$, приводящими к перестройке протоонкогена *CCND1* (*BCL1*, *PRAD1*) в локусы генов легких цепей иммуноглобулинов (менее 1% случаев) [3–5]. Клинико-морфологические проявления заболевания варьируют в широких пределах; до 80–90% случаев составляют агрессивные лимфомы, включая бластоидный вариант (у 10–20% больных). Клиническая картина разнообразна и в половине случаев соответствует генерализованной лимфатической опухоли, поражающей лимфатические узлы, селезенку, костный мозг и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Уже на момент первичного обращения у большинства пациентов диагностируют III–IV стадию заболевания, при использовании высокочувствительных методов диагностики у 97% больных выявляются опухолевые клетки в крови.

В зависимости от географического региона частота встречаемости ЛКМЗ колеблется от 2,5 до 9% от всех лимфом, причем, по данным Zhou с соавт. [6], частота диагностики в США за последние 15 лет выросла на 5,87% за счет генерализованных стадий и пациентов старше 60 лет.

Предполагается, что нормальным клеточным аналогом ЛКМЗ является наивная CD5-позитивная В-клетка мантии вторичного фолликула лимфоузла. В то же время экспрессия маркеров герминативного центра у 50% и мутации генов IgVH у 40% больных свидетельствуют о возникновении части случаев заболевания на уровне антиген-зависимой стадии дифференцировки и о возможном существовании нескольких биологических форм болезни [7, 8].

При ЛКМЗ может выявляться морфологическая картина всех переходных вариантов от нодулярной мелкоклеточной до диффузной бластной или плеоморфной опухоли. В большинстве случаев определяется так называемый «классический» гистологический вариант — нодулярно-диффузный рост мономорфных клеток типа пролимфоцитов. Помимо «классического» выделяют бластоидный и плеоморфный цитологические типы и мантийный, фолликулярный, нодулярный и диффузный типы роста. Объединение клинико-морфологических вариантов в одну нозологическую форму на основании типичного патогенетического хромосомного нарушения произошло в 1992 г.

Иммунофенотип ЛКМЗ более «зрелый», чем при хроническом В-клеточном лимфолейкозе, и в большинстве случаев характеризуется интенсивной экспрессией CD5, CD43, CD20, CD22, FMC7, мембранных иммуноглобулинов и отсутствием антигенов CD23 и CD10, что позволяет дифференцировать ЛКМЗ от хронического лимфолейкоза и фолликулярной лимфомы соответственно. Наличие ядерной гиперэкспрессии транскрипционного фактора SOX11 выявляется в 90% случаев, соотносится с более агрессивным течением заболевания и позволяет дифференцировать ЛКМЗ от других зрелоклеточных лимфом. При крупноклеточ-

ных вариантах опухоли число пролиферирующих клеток (Ki-67⁺) может повышаться до 90%. Уровень пролиферативной активности более 30% является фактором неблагоприятного прогноза [9].

В исследовании E. Hoster, включавшем более 450 больных, было показано, что использование IPI (International Prognostic Index) не позволяет выделить две группы промежуточного риска, составляющих более 2/3 выборки. Применение индекса фолликулярных лимфом FLIPI не выделяло группы промежуточного и низкого риска, вся выборка расценивалась как группа высокого риска, но характеризующаяся удовлетворительной выживаемостью [10]. Кроме того, отмечена малая применимость этих индексов к ЛКМЗ по ряду определяющих критериев, которые не имеют никакой прогностической значимости в мультивариантном анализе, например по числу пораженных нодальных и экстранодальных областей.

Исследуемая группа состояла из 455 первичных больных с генерализованными стадиями (III—IV), участвовавших в трех исследованиях, одно из которых предусматривало ауто-ТСКК и ограничивалось пациентами моложе 65 лет. Более 80% больных получали терапию по схеме R-CHOP. В анализе не участвовали тяжелые больные (ECOG > 2) и пациенты с сопутствующей соматической патологией, что было обусловлено критериями включения и исключения проводимых исследований. Независимое прогностическое влияние на общую выживаемость имели возраст, общее соматическое состояние, уровень ЛДГ и количество лейкоцитов крови. На основании этих четырех критериев был составлен прогностический индекс MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index), который рассчитывается следующим образом:

$$\begin{aligned} \text{MIPI} = & [0,03535 \times \text{Возраст (годы)}] + 0,6978 \text{ (если ECOG} > 1) + \\ & + [1,367 \times \log_{10} (\text{ЛДГ/Верхняя граница нормы ЛДГ})] + \\ & + [0,9393 \times \log_{10} (\text{Лейкоциты})]. \end{aligned}$$

Были выделены группы низкого (MIPI < 5,7; 44% больных), промежуточного (5,7 ≤ MIPI < 6,2; 35% больных) и высокого риска (MIPI ≥ 6,2; 21% больных). Разработаны модификации индекса — упрощенный индекс (sMIPI) и комбинированный биологический индекс (MIPIb), учитывающий пролиферативный индекс. Использование данного прогностического индекса позволило разделять пациентов на три прогностические группы и в других крупных исследованиях, включая исследования эффективности высокодозной полихимиотерапии [11, 12].

В исследованиях GLSG (German Lymphoma Study Group) общая выживаемость пациентов в 1975—1986 гг. составляла в среднем 2,7 года. К 1996—2004 гг. она увеличилась до 4,8 года, что связано с введением в клиническую практику ритуксимаба и интенсивной полихимиотерапии, включающей высокие дозы цитарабина и трансплантацию аутологичных стволовых кроветворных клеток в первой ремиссии заболевания [13].

Реальная оценка эффективности различных схем терапии ЛКМЗ затруднена, так как большинство исследований не являются рандомизированными, часто выполняются в рамках одного центра, а в качестве кон-

троля используются ретроспективные данные. Это связано не только с низкой частотой данной патологии, но и со средним возрастом больных — около 60 лет, что исключает из исследований интенсивных режимов терапии до 50–60% пациентов.

Высокодозную ПХТ можно разделить на три основных этапа: индукция, консолидация и поддерживающая терапия, однако зачастую первые два этапа разделить невозможно, так как высокодозная консолидация (ауто-ТСКК) может явиться методом достижения полной ремиссии заболевания.

При использовании курсов полихимиотерапии, основанных на применении антрациклиновых антибиотиков (с ритуксимабом или без него), медиана общей выживаемости составляет не более 4 лет, а медиана бессобытийной выживаемости — менее 2 лет. ПХТ по программе R-CHOP позволяет добиться 94% общего ответа, однако достижение полной ремиссии возможно только в 34% случаев [14].

В последнее десятилетие рядом исследователей показана высокая эффективность схем ПХТ, включающих высокие дозы цитарабина и/или метотрексата, с обязательным добавлением к терапии ритуксимаба (например, R-Hyper-CVAD/R-HMA, R-DHAP, STAP/VMAC) и последующим выполнением трансплантации аутологичных стволовых кроветворных клеток [15–20].

Одно из первых крупных исследований длительностью более 10 лет, включившее 97 пациентов, выполнено в M. D. Anderson Cancer Center. Схема высокодозной ПХТ по программе R-HyperCVAD/R-HMA представлена в табл. 1.

Таблица 1. Дозы и режимы введения препаратов по программе R-HyperCVAD/R-HMA

1, 3, 5, 7-й курсы (R-HyperCVAD)	2, 4, 6, 8-й курсы (R-HMA)
Ритуксимаб , 375 мг/м ² в/в, день 1	Ритуксимаб , 375 мг/м ² , день 1
Циклофосфан , 300 мг/м ² в/в в течение 3 часов, 2 введения в сутки, дни 2–4 (всего 6 введений)	Метотрексат , 1000 мг/м ² в/в постоянная инфузия в течение 24 часов — первые 200 мг/м ² за 2 часа, оставшиеся 800 мг/м ² за 22 часа, день 2
Доксорубицин , 16,6 мг/м ² /сутки в/в (50 мг/м ² за 3 дня), постоянная инфузия в течение 72 часов, дни 4–7	Цитарабин , 3000 мг/м ² в/в инфузия в течение 2 часов 2 раза в сутки, дни 3 и 4 (всего 4 инфузии) ¹
Винкристин , 1,4 мг/м ² в/в (максимум 2 мг), дни 5 и 12	
Дексаметазон , 40 мг в/в или внутрь 1 раз в сутки, дни 2–5 и 12–17	
Начало очередного курса на 29-й день, считая от начала предыдущего курса (интервал 28 дней)	

¹ У пациентов старше 60–65 лет или при увеличении уровня креатинина сыворотки выше 1,5 нормы доза цитарабина снижалась до 1000 мг/м².

Данную программу в терапии ЛКМЗ используют более 10 лет, и последней модификацией является добавление к первой и второй частям курса ритуксимаба, что позволило увеличить частоту полных ремиссий с 38 до 84—89% (в зависимости от возраста пациента). В отсутствие полной ремиссии выполняется ауто-ТСКК, в большинстве случаев с режимом кондиционирования по схеме BEAM-R/BEAC-R.

Пациентам старше 65 лет из-за высокой токсичности доза цитарабина снижалась с 3 до 1 г/м² (4 г/м² на курс), что позволило косвенным образом оценить эффективность использования разных доз препарата. Частота полных ремиссий осталась высокой — 84%, но долгосрочные результаты значительно ухудшились: трехлетняя бессобытийная выживаемость снизилась с 73 до 50% [21]. При анализе долгосрочной беспрогрессивной выживаемости наилучшие результаты были получены в группе больных, которым проводилась высокодозная ПХТ с ритуксимабом и аутологичная трансплантация стволовых клеток крови. Из 11 пациентов лишь у одного развился рецидив между вторым и восьмым годами наблюдения, то есть фактически было достигнуто плато на кривой бессобытийной выживаемости [19].

Важным негативным моментом в исследовании эффективности схемы R-HyperCVAD/R-HMA, выполненном в M. D. Andersen Cancer Center, является невозможность воспроизвести его результаты. Например, в исследовании под руководством Е. Ернег, включавшем 49 пациентов, полная ремиссия была достигнута только у 58% пациентов (против 87% в MDACC), частичная — у 30% (общий ответ составил 88%). Двухлетняя бессобытийная выживаемость составила 63% против 73% трехлетней бессобытийной выживаемости в MDACC [22].

Одним из самых больших исследований эффективности использования высоких доз цитарабина и ритуксимаба в терапии ЛКМЗ, включившим 201 пациента, является работа Nordic Lymphoma Group (NLG), чьи первые результаты были опубликованы в 2008 г. (табл. 2) [23].

Добавление к терапии высоких доз цитарабина и ритуксимаба увеличило как бессобытийную, так и общую выживаемость: при медиане наблюдения 3,8 года четырехлетняя бессобытийная выживаемость в группе MCL2 составила 63% против 18% в группе MCL1 ($P < 0,0001$). Это произошло за счет сокращения процента рецидивов с 76% в группе MCL1 до 37,5% в группе MCL2. При медиане наблюдения 3,9 года четырехлетняя общая выживаемость составила 81% против 55% в группе MCL1 ($P = 0,002$).

Одно из наиболее значимых исследований, доказавших необходимость использования высокодозной ПХТ с поддержкой аутологичными стволовыми клетками крови, выполнено European MCL network [24]. В качестве индукционной терапии у всех пациентов использовали программы CHOP, R-CHOP и CHOP-подобные схемы (4—6 курсов). В первую группу ($n = 62$) были включены пациенты, которым после индукционной терапии проводили мобилизующий курс ПХТ по программе DexaBEAM с последующим сбором аутологичных CD34⁺-клеток крови. Затем, после тотального облучения тела и введения высоких доз

Таблица 2. Дизайн первой и второй фаз исследований Nordic Lymphoma Group

Исследование	MCL1 1996—2000 гг. (41 пациент)	MCL2 2000—2006 гг. (160 пациентов)
Индукция	MaxiCHOP ¹ -21, три курса	R ² -MaxiCHOP-21/R-HD-AraC ³
Мобилизация стволовых клеток	MaxiCHOP-21	HD-AraC
Сбор и уменьшение возможной контаминации ауто-ССК	In vitro при возможности	In vivo: ритуксимаб в 1-й и 9-й дни курса HD-AraC
В случаях отсрочки сбора стволовых клеток проводились 1—2 курса терапии		
Режим кондиционирования	BEAM ⁴ /BEAC ⁵	BEAM ⁴ : 90 пациентов BEAC ⁵ : 55 пациентов
Лечение при молекулярном рецидиве	Не было	Ритуксимаб, 375 мг/м ² /нед, 4 введения

¹ MaxiCHOP: циклофосфан, 1200 мг/м², доксорубин, 75 мг/м², винкристин, 2 мг, преднизолон, 100 мг внутрь, дни 1—5.

² Ритуксимаб, 375 мг/м² в/в в первый день каждого курса, начиная с 4-го курса.

³ Цитарабин, 3 г/м² (инфузия в течение 3 часов) в/в 2 раза в сутки 2 дня (всего 4 инфузии). У пациентов старше 60 лет разовая доза цитарабина снижалась до 2 г/м².

⁴ BEAM: кармустин (BCNU), 300 мг/м² 1 раз в 1-й день, этопозид, 100 мг/м² 2 раза в сутки в дни 2—5, цитарабин, 400 мг/м² 1 раз в сутки в дни 2—5, мелфалан, 140 мг/м² 1 раз в 6-й день.

⁵ BEAC: вместо мелфалана вводится циклофосфан, 1,5 г/м² 1 раз в сутки в дни 2—5.

циклофосфида, выполняли ауто-ТСКК. Второй группе пациентов после индукционной ПХТ проводили 2 курса консолидации и в дальнейшем — поддерживающую иммунотерапию интерфероном α (3 раза в неделю по 6 млн ед).

Медиана беспрогрессивной выживаемости у пациентов в первой группе составила 39 месяцев, в то время как во второй группе — всего 17 месяцев ($P = 0,0108$) (табл. 3).

Таким образом, на сегодняшний день наиболее эффективной терапией пациентов, страдающих лимфомой из клеток мантийной зоны, является использование высоких доз цитарабина (с метотрексатом или без него), ауто-ТСКК (BEAM/ТВИ+Су) и ритуксимаба. Эффективность поддерживающей терапии ритуксимабом в настоящее время оценивается во многих исследованиях, в том числе и в проспективных рандомизированных исследованиях MCL European Network.

В последние годы в терапии рецидивов ЛКМЗ и ее рефрактерных вариантов оказались высокоэффективными схемы ПХТ, основанные на совместном использовании оксалиплатина и гемцитабина [27—30]. На основании этих сообщений в ГНЦ был разработан и апробирован курс ПХТ по схеме R-GIDIOX (табл. 4).

Таблица 3. Результаты терапии первичных пациентов с ЛКМЗ

Автор	Режим терапии	Возраст, годы	Количество пациентов	Частота полных ремиссий, %	Результат	Медиана наблюдения, месяцы
Howard [25]	R-CHOP	31—69	40	48	Медиана БПВ 16,5 месяца	25
Dreyling [24] CALGB	CHOP/интерферон CHOP/ауто-TСKK (Cy/TBI)	35—65	122	28 81	3-летняя БПВ 25% 3-летняя БПВ 54%	25
Evens [18] Северо-Западный университет, Чика- го, США	STAR/VMAS-ауто-TСKK (BuCy)	39—63	17	76	5-летняя БСВ 54% — у достиг- ших полной ремиссии (13 из 17)	49
Khourii [15] MDACC	HyperCVAD/HMA- ауто-TСKK (Cy/TBI)	38—66	33	100 ¹	5-летняя БСВ 43%. 5-летняя ОВ 77%	49
Romaguera [12] MDACC	R-HyperCVAD/R-HMA	41—65 41—80	65 97	89 88	3-летняя БСВ 73% 3-летняя БСВ 64%	40
Tam [19] MDACC	R-HyperCVAD/R-HMA- ауто-TСKK (R-BEAM)	До 75	13	85	БСВ 77% при наблюдении 68 месяцев	68
Geisler [23] NLG	MaxiCHOP-ауто-TСKK	До 65	41	59	4-летняя БСВ 18%. 4-летняя ОВ 55%	46
	MaxiCHOP/HD-AraC- ауто-TСKK (R-BEAM)	32—65	160	89,7	4-летняя БСВ 63%. 4-летняя ОВ 81%	46
Gianni [26]	R-High dose sequential chemotherapy (CTX-AraC-Mel-Mito+ Mel)	23—65	28	100	10-летняя БСВ 50%. 10-летняя ОВ 71,4%	120

БПВ — беспрогрессирующая выживаемость; БСВ — бессобытийная выживаемость; ОВ — общая выживаемость.

¹ Отсутствие высокочувствительных методов диагностики минимальной остаточной болезни.

Таблица 4. Схема курса полихимиотерапии GIDIOX

Препарат	Доза и способ введения	Дни введения
Гемцитабин	800 мг/м ² в/в 1 раз в сутки (разводят в 500 мл физиологического раствора и вводят в течение 1,5 часа)	1 и 4
Оксалиплатин	120 мг/м ² в/в 1 раз (разводят в 500 мл 5% бессолевой глюкозы и вводят в течение 6 часов)	2
Иринотекан	100 мг/м ² в/в 1 раз (разводят в 250 мл физиологического раствора и вводят в течение 1,5 часа)	3
Ифосфамид	1000 мг/м ² в/в 1 раз в сутки (с использованием месны)	1—5
Дексаметазон	10 мг/м ² в/в 1 раз в сутки	1—5

Важно отметить, что в России несколько независимых фармацевтических компаний начали выпуск гемцитабина и оксалиплатина, что значительно снизило цены на эти препараты, в том числе на импортные аналоги.

Данный курс ПХТ по токсичности является промежуточным между курсами ПХТ по программам СНОР и НМА [12], а его выполнение в полных дозах возможно практически у всех пациентов в возрасте до 65 лет, причем возможно проведение 4 и более курсов, с минимальным риском развития острой почечной недостаточности.

Причиной разработки промежуточного по токсичности режима терапии является невозможность проведения большинству пациентов в возрасте 60—65 лет (а иногда и в возрасте 55—60 лет) индукционной высокодозной ПХТ с использованием высоких доз цитарабина и метотрексата. Несмотря на это, у пациентов старшей возрастной группы сохраняется возможность выполнения аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток (BEAM-R) с минимальным риском для жизни. Длительность агранулоцитоза составляет в среднем около 8 суток, восстановление количества лейкоцитов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$ происходит в среднем на 10—12-е сутки после переливания CD34⁺/CD45dim клеток, что делает приемлемым выполнение ауто-ТСКК в качестве одного курса консолидации.

В отделении химиотерапии гематологических заболеваний и интенсивной терапии (ХГЗиИТ) ГНЦ разработана тактика терапии пациентов, страдающих агрессивными вариантами лимфомы из клеток мантийной зоны, в возрасте до 65 лет. После проведения первого курса ПХТ по программе R-EPOCH в стандартных дозах (табл. 5) оценивается переносимость терапии пациентами, на основании чего определяется дальнейшая тактика — проведение или высокодозной ПХТ по программе R-HD-Met-AraC (табл. 6), или среднедозной ПХТ по схеме R-GIDIOX (рис. 1, табл. 4 и 7). После выполнения 3—4 циклов терапии (6—8 курсов, в зависимости от момента достижения ремиссии) проводится сбор ауто-СКК с целью выполнения ауто-ТСКК после кондиционирования в режиме BEAM-R. Данная терапия помогает индивидуализировать лечение в группе пациентов в возрасте от 55 до 65 лет — снизить риск смерти в связи с недооценкой статуса пациента.

Таблица 5. Схема курса полихимиотерапии ЕРОСН

Препарат	Доза и способ введения	Дни введения
Этопозид ¹	50 мг/м ² в сутки в/в — круглосуточное введение	1—4
Доксорубин ¹	10 мг/м ² в сутки в/в — круглосуточное введение	1—4
Винкрестин	0,5 мг в сутки в/в — круглосуточное введение	1—4
Преднизолон	60 мг/м ² в сутки внутрь	1—5
Циклофосфамид ¹	750 мг/м ² в/в 1 раз	5

¹ В зависимости от переносимости предыдущего курса дозы препаратов увеличиваются или уменьшаются на 20%. Этопозид, винкрестин и доксорубин разводят вместе в одном флаконе в 500—1000 мл физиологического раствора.

Таблица 6. Схема курса полихимиотерапии HD-Met-AraC (HMA, high dose methotrexate and cytarabine)

Препарат	Доза и способ введения	Дни введения
Метотрексат	1000 мг/м² в/в, постоянная инфузия в течение 24 часов — первые 200 мг/м² за 2 часа, оставшиеся 800 мг/м² за 22 часа	1
Цитарабин	3000 мг/м ² в/в, инфузия в течение 2 часов 2 раза в сутки	2—3 (4 введения)

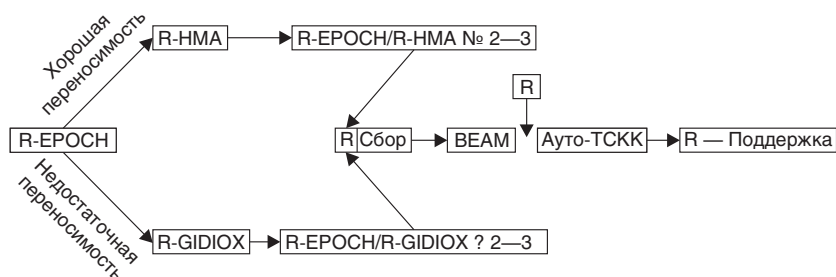


Рисунок 1. Тактика терапии агрессивных форм ЛКМЗ.

К марту 2012 г. в протокол были включены 27 пациентов, индукционная терапия и аутологичная трансплантация стволовых кроветворных клеток выполнены у 22 пациентов. Один пациент 60 лет скончался в результате развития острой почечной недостаточности и септического шока после курса ПХТ по схеме R-HMA в связи с недостаточной оценкой его статуса после первого курса ПХТ по схеме R-EPOCH (фактическое развитие агранулоцитоза при общем количестве лейкоцитов $12 \times 10^9/\text{л}$). Высокодозная терапия по схеме R-EPOCH/R-HMA и ауто-ТСКК выполнены 12 пациентам. Полная ремиссия достигнута у всех 12 пациентов, у двоих пациентов развились ранние рецидивы. Медиана наблюдения после выполнения ауто-ТСКК составляет 18 месяцев. Среднедозная

терапия по схеме R-EPOCH/R-GIDIOX и ауто-ТСКК выполнены в полном объеме у 10 пациентов. У 9 пациентов из 10 достигнута полная ремиссия. У пациентки с частичной ремиссией заболевания беспрогрессивная выживаемость составляет 20 месяцев. У одного пациента с полной ремиссией развился ранний рецидив через 8 месяцев после завершения терапии. Медиана наблюдения составляет 26 месяцев.

Протокол терапии пациентов с ЛКМЗ моложе 65 лет с использованием альтернирующих курсов ПХТ по программам R-EPOCH/R-GIDIOX и R-EPOCH/R-HMA с последующим выполнением высокодозного курса ПХТ по программе BEAM-R с поддержкой аутологичными стволовыми кроветворными клетками

Курс R-EPOCH фактически является «инфузионным» вариантом курса R-CHOP-E, токсичность которого не превышает токсичность схемы CHOP, однако в связи с постоянным внутривенным введением в течение 96 часов доксорубина, винкристина и этопозида результаты терапии улучшаются [32].

Критерии эффективности терапии при лимфоме из клеток мантической зоны (Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma, 2007) [31]

- Полная ремиссия — CR
- Полная ремиссия недоказанная — CRu (unconfirmed)
- Частичная ремиссия — PR
- Стабилизация — SD
- Рецидив — RD
- Прогрессирование — PD

Полная ремиссия

- Отсутствие проявлений болезни (клинически и по данным обследования).
- Отсутствие обусловленных болезнью В-симптомов (снижение массы тела, повышенное потоотделение, выраженная общая слабость, повышение температуры тела без видимых очагов инфекции), нормализация уровня ЛДГ.
- Сокращение размеров лимфоузлов и конгломератов лимфоузлов до «нормальных»: при исходных размерах более 1,5 см сокращение до 1,5 см, при исходных размерах более 1,1—1,5 см — сокращение до 1,0 см (или более чем на 75% общей массы).
- Уменьшение размеров всех ранее увеличенных органов.

- Отсутствие специфического поражения костного мозга при повторном исследовании биоптата/аспирата костного мозга с использованием высокочувствительных методов диагностики.
- Отсутствие поражения ЖКТ, в том числе по данным гистологического исследования биоптатов слизистых.
- Отсутствие очагов повышенного накопления радиофармпрепарата при ПЭТ.

Полная ремиссия недоказанная

- Отсутствие признаков болезни, определяемых клинически и объективными методами обследования.
- Остаточные лимфоузлы размером 1,5 см в максимальном диаметре должны быть результатом регрессии более чем на 75%.
- Конгломераты лимфоузлов должны сократиться более чем на 75% (сокращение объема опухолевой массы).
- Уменьшение размеров всех ранее увеличенных органов.
- Данные исследования костного мозга интерпретируются как «неопределенные».

Частичная ремиссия

- Уменьшение объема опухоли одной из локализаций более чем на 50% и/или отсутствие костномозговой ремиссии по данным исследования трепанобиоптата.
- Отсутствие увеличения размеров других лимфоузлов и ранее увеличенных органов.
- Отсутствие новых признаков болезни.

Основные методы оценки полноты достижения ремиссии — КТ, УЗИ, исследование костного мозга с использованием высокочувствительных методов диагностики (проточная цитофлуориметрия, определение В-клеточной клональности методом ПЦР на основании анализа перестроек генов тяжелых цепей иммуноглобулинов, использование пациент-специфичных праймеров). В сложных случаях предполагается (не строго обязательно) проведение ПЭТ.

Отбор больных на лечение по протоколу

На лечение по протоколу принимаются пациенты в возрасте от 18 до 65 лет (64 года и 11 месяцев) с цитогенетически доказанной лимфомой из клеток мантийной зоны, которым до включения в протокол было проведено не более 2 курсов ПХТ по СНОР-подобным схемам.

Лабораторные и инструментальные исследования до начала терапии

1. Общий анализ крови (ретикулоциты + тромбоциты).
2. Биохимический анализ крови (в том числе ЛДГ, АЛТ, АСТ, ЩФ, глюкоза).

3. Общий анализ мочи.
4. Проба Реберга, определение клиренса креатинина.
5. Коагулограмма.
6. Определение маркеров вирусных гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции.
7. ЭКГ.
8. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования лимфатического узла или другой ткани опухоли с обязательным определением экспрессии следующих антигенов: CD5, CD10, CD19, CD20, CD23, cyclin D1 и Ki-67, при возможности SOX 11. Возможно выполнение иммунологического исследования методом проточной цитофлюориметрии клеток костного мозга, крови или лимфоузла.
9. Выполнение цитогенетического исследования в клетках лимфоузла, другой ткани опухоли или костного мозга/крови для выявления t(11;14)(q13;q32). При невозможности выполнения стандартного цитогенетического исследования целесообразно определение t(11;14)(q13;q32) методом FISH на отпечатках лимфоузла (опухолевой ткани). Возможно выполнение цитогенетического исследования методом FISH на срезах с парафиновых блоков в кариологической лаборатории ФГБУ ГНЦ МЗиСР РФ (г. Москва, Новый Зыковский проезд, дом 4, заведующая д. м. н. Е. В. Домрачева).
10. Трепанобиопсия костного мозга (билатеральная) с выполнением иммуногистохимического исследования (CD5, CD19, cyclin D1).
11. Пункция и получение аспирата костного мозга (определение вовлечения костного мозга при отсутствии гистологических признаков; при необходимости — выполнение генетического исследования на наличие t(11;14)(q13;q32) в клетках костного мозга с целью генетического подтверждения диагноза; при достаточном количестве опухолевых клеток в крови возможно выполнение цитогенетического исследования с использованием моноклеаров крови).
12. УЗИ органов брюшной полости (печень, селезенка, поджелудочная железа, желчный пузырь, лимфатические узлы, почки, при необходимости — мягкие ткани), средостения, периферических лимфоузлов, щитовидной железы, у мужчин — предстательной железы, у женщин — малого таза.
13. Эхокардиография.
14. КТ органов грудной клетки и брюшной полости, при вовлечении паренхиматозных органов — с внутривенным контрастированием, до лечения и на момент констатации ремиссии.
15. Выполнение люмбальной пункции для исключения нейroleйкемии.
16. Эзофагогастродуоденоскопия и фиброколоноскопия с обязательным выполнением слепых биопсий слизистых, даже при отсутствии визуальных признаков вовлечения ЖКТ.
17. Иммунохимическое исследование белков сыворотки и мочи.

Анализы крови и мочи, ЭКГ (пункты 1—7, 17) необходимо выполнить не позднее чем за две недели до начала терапии; УЗИ и КТ органов грудной клетки, брюшной полости, ЭГДС и ФКС — не позднее чем за месяц до начала терапии; гистологическое, иммуногистохимическое, цитоген-

нетическое и молекулярные исследования костного мозга, лимфоузла и слизистых ЖКТ — не позднее двух месяцев до начала терапии.

Противопоказания к принятию больного на лечение по протоколу

1. Возраст 65 и старше.
2. Застойная сердечная недостаточность; нестабильная стенокардия; нарушения ритма и проводимости, не поддающиеся медикаментозной коррекции; инфаркт миокарда, перенесенный в последние 6 месяцев.
3. Тяжелая пневмония, туберкулез, инвазивный аспергиллез.
4. Почечная недостаточность (уровень сывороточного креатинина более 150 мкмоль/л), за исключением случаев, обусловленных лимфоидной инфильтрацией почек, и синдрома распада опухоли.
5. Печеночная недостаточность (за исключением случаев, обусловленных лейкоемической/лимфоидной инфильтрацией органа), острый гепатит (уровень сывороточного билирубина более 2 норм, активность АЛТ и АСТ более 4 норм, протромбиновый индекс менее 50%).
6. Декомпенсированный сахарный диабет (глюкоза крови выше 15 ммоль/л).
7. Сепсис (септикопиемические очаги, нестабильность гемодинамики; неэффективность антимикробной терапии).
8. Угрожающие жизни кровотечения, за исключением кровотечений из ЖКТ, обусловленных опухолевым процессом.
9. Тяжелые психические нарушения (шизофрения, тяжелый депрессивный синдром и другая продуктивная симптоматика).
10. Физическая несостоятельность, требующая постоянного ухода; кахексия (уровень общего белка ниже 35 г/л).
11. Другие сопутствующие онкологические заболевания вне ремиссии.
12. Выявление ВИЧ.
13. Беременность, кормление грудью.
14. Нейролейкемия.

При купировании инфекционных осложнений, декомпенсированного сахарного диабета, геморрагических осложнений возможно проведение терапии по протоколу.

Алгоритм ведения первичных больных с ЛКМЗ

1. Всем пациентам проводится первый курс ПХТ по программе R-ЕРОСН. В зависимости от переносимости, а именно от степени миелосупрессии, определяется дальнейшая тактика терапии. При лейкопении 3-й степени длительностью более 3 дней или лейкопении 4-й степени пациентам в дальнейшем проводится терапия альтернирующими курсами по схеме R-ЕРОСН/R-GIDIOX. При удовлетворительной переносимости, отсутствии значимой миелосупрессии и значимых инфекционных осложнений пациентам в дальнейшем проводится терапия по схеме R-ЕРОСН/R-НМА (как правило, всем па-

циентам моложе 55 лет и половине пациентов в возрасте от 55 до 60 лет). Максимальное уменьшение количества лейкоцитов обычно наблюдается к 7-му дню после курса. В первом курсе ПХТ допускается не вводить ритуксимаб, особенно если терапия начата по жизненно важным показаниям.

2. При оценке миелосупрессии после первого курса по схеме R-EPOCH необходимо делать корректировку на процент опухолевых клеток, особенно в случаях гиперлейкоцитоза в дебюте заболевания и неиспользования ритуксимаба. Например, у одного из пациентов количество лейкоцитов после курса ПХТ по программе EPOCH составило $12,0 \times 10^9/\text{л}$ (в дебюте — лейкоцитоз $27 \times 10^9/\text{л}$), однако при подсчете лейкоцитарной формулы 95% клеток были представлены лимфоидными клетками, большая часть которых была с признаками атипии, и 3% — моноцитами, что свидетельствовало о развитии миелотоксического агранулоцитоза (МТА) и необходимости проведения в дальнейшем ПХТ по среднедозной ветви R-EPOCH/R-GIDIOX.
3. При удовлетворительной переносимости курса ПХТ по программе R-EPOCH необходимо увеличение доз этопозиды, доксорубина и циклофосфида на 20% в последующих курсах. При МТА длительностью более 5 суток или развитии тяжелых инфекционных осложнений требуется снижение доз этопозиды, доксорубина и циклофосфида на 20%.
4. Интервал между курсами ПХТ должен составлять от 16 до 21 дня в зависимости от восстановления показателей периферической крови (гемоглобин более 75 г/л, тромбоциты более $75 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты более $2,5 \times 10^9/\text{л}$). В отдельных случаях допускается увеличение межкурсового интервала до 23—25 суток.
5. При удовлетворительной переносимости первого курса ПХТ по схеме R-EPOCH (табл. 7) пациентам проводится максимально интенсивная терапия по схеме R-NMA (табл. 6; ритуксимаб, высокие дозы цитарабина и метотрексата), то есть проводится терапия альтернирующими курсами R-EPOCH/R-NMA, всего от 6 до 8 курсов ПХТ в зависимости

Таблица 7. Критерии выбора ветви терапии (R-EPOCH/R-NMA или R-EPOCH/R-GIDIOX) после первого курса по схеме R-EPOCH

Параметры оценки после R-EPOCH	Высокодозная ветвь R-DA-EPOCH/R-NMA	Среднедозная ветвь R-EPOCH/R-GIDIOX
Лейкопения	Лейкопения 3-й степени (лейкоциты менее $2,0 \times 10^9/\text{л}$) не более 3 суток	Лейкопения 3-й степени длительно более 3 суток или лейкопения 4-й степени (лейкоциты менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$)
Инфекционные осложнения	Отсутствие жизнеугрожающих инфекционных осложнений и лихорадки более 38,0°C	Сепсис, пневмония, некротическая энтеропатия, острая почечная недостаточность и другие токсические осложнения 3—4-й степени

- от момента достижения полной ремиссии. В эту группу войдут, скорее всего, все пациенты моложе 55 лет и половина пациентов в возрасте до 61 года. Основными противопоказаниями к проведению терапии по схеме R-EPOCH/R-HMA являются: наличие у пациента хронической почечной недостаточности до начала терапии или развитие острой почечной недостаточности после первого курса (повышение уровня креатинина более 200 мкмоль/л), выраженная гипоплазия костномозгового кроветворения, тяжелые инфекционные осложнения.
6. МТА длительностью 3—5 суток после первого индукционного курса ПХТ по схеме R-EPOCH, подъем уровня креатинина до 1,5 нормы у пациентов моложе 55 лет с большой массой опухоли и значительным поражением костного мозга не является показанием к включению пациентов в среднедозную ветвь терапии R-EPOCH/R-GIDIOX. Таким пациентам все равно целесообразно проведение максимально интенсивной терапии по схеме R-EPOCH/R-HMA.
 7. Потребность в трансфузиях тромбоконцентрата после курса R-HMA составляет около 16 доз; восстановление количества лейкоцитов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$ происходит к 10—11-му дню после завершения курса.
 8. При развитии тяжелых инфекционных осложнений, длительности МТА более 15 суток, подъеме уровня креатинина выше 1,5 нормы и появлении клиники почечной недостаточности после курса R-HMA необходимы увеличение межкурсового интервала до 25 суток (суммарная длительность всего курса и межкурсового перерыва — 28 дней) и снижение в последующих курсах ПХТ доз метотрексата — до $500 \text{ мг}/\text{м}^2$ (постоянная инфузия за 24 часа в первые сутки) и цитарабина — на 30%, до $2 \text{ г}/\text{м}^2$ на введение (2 раза в сутки в дни 2—3, всего 4 введения). При развитии острой почечной недостаточности, повышении уровня креатинина сыворотки выше 300 мкмоль/л, снижении клиренса креатинина ниже 50 мл/мин от использования метотрексата в последующих курсах R-HMA необходимо отказаться. Дозу цитарабина целесообразно уменьшить на 30%.
 9. Подъем уровня креатинина до 1,5 нормы во время курса R-HMA или в первые дни после курса с дальнейшей самостоятельной нормализацией в течение 7—10 суток не является показанием к изменению доз цитарабина и метотрексата в последующих курсах, особенно при наличии большой массы опухоли.
 10. При неудовлетворительной переносимости курса R-EPOCH (табл. 7) пациенту проводится курс ПХТ по схеме R-GIDIOX (табл. 4). В дальнейшем пациенту проводится терапия альтернирующими курсами R-EPOCH/R-GIDIOX. Всего проводится не более 8 курсов терапии. В эту группу обычно входят пациенты в возрасте 55—65 лет.
 11. После курса R-GIDIOX у пациентов, как правило, развивается МТА длительностью 2—7 суток; потребность в трансфузиях тромбоконцентрата составляет около 8 доз. По данным биохимических анализов крови более чем в половине случаев во время курса ПХТ и в первые дни после него отмечается повышение активности АЛТ и АСТ до 5 норм, что не является противопоказанием к дальнейшему проведе-

- нию ПХТ в полном объеме. Повышение уровня креатинина до 150 мкмоль/л не является поводом для снижения доз препаратов в последующих курсах ПХТ.
12. При развитии тяжелых инфекционных осложнений и/или длительной панцитопении (более 14 суток) необходимо снижение доз гемцитабина, оксалиплатина и ифосфамида на 30%. Возможно удлинение межкурсового интервала до 23 суток.
 13. Стимуляция гранулоцитопоза препаратами Г-КСФ проводится при снижении количества лейкоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ (лейкопения 4-й степени). В связи с необходимостью сбора адекватного количества аутологичных стволовых кроветворных клеток на завершающих стадиях терапии для выполнения ауто-ТСКК целесообразно свести использование препаратов Г-КСФ к минимуму.
 14. После достижения ремиссии проводится 2 курса консолидации (1 цикл), после чего выполняется сбор ауто-СКК. Максимальное количество курсов — 8 (4 цикла).
 15. Сбор ауто-СКК возможен только после санации костного мозга/крови от клеток ЛКМЗ, определяемой высокочувствительными методами (ПЦР с обратной транскрипцией, проточная цитофлуориметрия). Сохранение увеличенных в размерах лимфатических узлов после 8 курсов ПХТ (независимо от ветви терапии, но при достижении частичной ремиссии) не является препятствием к сбору $\text{CD}34^+$ -клеток.
 16. Отсутствие полной или частичной ремиссии заболевания (сокращения размеров опухоли более чем на 50%) исключает выполнение ауто-ТСКК.
 17. Сбор ауто-СКК осуществляется после курса R-HMA или после курса R-GIDIOX при восстановлении количества лейкоцитов в посткурсовом периоде. Стимуляцию гранулоцитопоза необходимо начинать при увеличении количества лейкоцитов до $0,7\text{—}0,9 \times 10^9/\text{л}$ (обычно на 10—12-й дни после курса). Стимуляция проводится 2 раза по 5 мкг/кг (Лейкостим, Нейпомакс) или по 30 млн ед (Нейпоген) п/к. Перед сбором ауто-СКК целесообразно выполнить не менее 6 введений препарата Г-КСФ. Необходимое количество $\text{CD}34^+/\text{CD}38^-/\text{CD}45\text{dim}^-$ -клеток — $2,0 \times 10^6/\text{кг}$.
 18. Выполнение аутологичной трансплантации возможно в ФГБУ ГНЦ МЗиСР РФ. Для этого необходимо связаться с ответственными исполнителями (Владимир Иванович Воробьев или Юрий Юрьевич Лорие) до начала последнего курса ПХТ (R-HMA или R-GIDIOX), после которого предполагается сбор ауто-СКК. Допускается сбор ауто-СКК после завершения индукционной терапии и полного восстановления показателей периферической крови. При неудаче сбора аутологичных стволовых кроветворных клеток крови возможен сбор аутологичных стволовых кроветворных клеток костного мозга (экспузия костного мозга). Перед выполнением данной процедуры необходимо связаться с координационным центром.
 19. Уменьшение возможной контаминации трансплантата $\text{CD}20^+$ -клетками осуществляется ритуксимабом *in vivo*: за день до сбора и непо-

- средственно перед реинфузией ауто-СКК больному вводится 375 мг/м² ритуксимаба внутривенно.
20. Кондиционирование проводится по схеме BEAM-R: кармустин (BCNU), 300 мг/м² в 1-й день (инфузия за 2 часа в защищенной от света капельнице); цитарабин, 200 мг/м² 2 раза в сутки со 2-го по 5-й дни; этопозид, 150 мг/м² 2 раза в сутки со 2-го по 5-й дни; мелфалан, 140 мг/м² в 6-й день; ритуксимаб, 375 мг/м² в 7-й день, непосредственно перед трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток.
 21. После трансплантации, при достижении полной ремиссии заболевания, проводится поддерживающая терапия ритуксимабом в дозе 375 мг/м² 1 раз в 3 месяца в течение 3 лет. В отсутствие полной ремиссии после ауто-ТСКК к поддерживающей терапии ритуксимабом добавляется ежедневный прием талидомида в дозе 50—100 мг в сутки внутрь.
 22. Длительная терапия ритуксимабом вызывает выраженное снижение уровней сывороточных иммуноглобулинов всех классов, в связи с чем пациентам в течение 3 лет после выполнения ауто-ТСКК, во время проведения поддерживающей терапии, необходимо несколько введений иммуноглобулинов по 20 г. При развитии тяжелых инфекционных осложнений поддерживающая терапия ритуксимабом приостанавливается до их полной регрессии.
 23. Выявление нейрорлейкемии на любом из этапов терапии исключает пациента из исследования.
 24. В течение индукционной терапии пациенту необходимо выполнение четырех люмбальных пункций с интратекальными введениями 30 мг цитарабина, 15 мг метотрексата и 4 мг дексаметазона.
 25. Исследования динамики опухоли (стадирование):
 - УЗИ всех вовлеченных областей, КТ органов грудной клетки и брюшной полости проводятся после первого, второго, четвертого, шестого и восьмого курса, через 3 месяца после ауто-ТСКК, далее 1 раз в полгода.
 - Эзофагогастродуоденоскопия выполняется до лечения и после каждого 2 курсов ПХТ до полного исчезновения признаков поражения слизистых пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки; после завершения терапии — 1 раз в 6—12 месяцев.
 - Фиброколоноскопия выполняется после 4-го курса ПХТ и перед ауто-ТСКК (с обязательным выполнением слепых биопсий слизистой кишечника); после завершения терапии — 1 раз в 6—12 месяцев.
 - Трепанобиопсия выполняется перед началом терапии, перед предполагаемым сбором ауто-СКК, через 3 месяца после ауто-ТСКК. В дальнейшем вовлечение костного мозга можно оценивать, используя только аспират костного мозга (FISH, ПЦР с обратной транскрипцией, проточная цитофлуориметрия).
 26. При прогрессии заболевания на любом из этапов индукционной терапии констатируется первично-резистентное течение, пациент исключается из протокола, в дальнейшем терапия проводится по иным схемам. Перед исключением из протокола целесообразно связаться с координационным центром.

27. Ввиду быстрого развития резистентности кишечной флоры при проведении деконтаминации кишечника ципрофлоксацином или триметопримом/сульфаметоксазолом (Бисептол) профилактическое назначение данных противомикробных препаратов нецелесообразно. По тем же причинам нецелесообразно профилактическое назначение флуконазола. Противорвотная терапия проводится ондансетроном, трописетроном или гранисетроном. С целью профилактики ulcerогенного действия глюкокортикоидов на весь период терапии назначаются перорально H_2 -блокаторы или ингибиторы протонного насоса, а также антациды. При доказанном специфическом поражении желудка, а также при наличии в анамнезе осложненной язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки показано внутривенное введение преднизолона. В этом случае назначаются вместе и H_2 -блокаторы, и ингибиторы протонного насоса; желательно их внутривенное введение. Обязателен контроль уровня глюкозы крови до начала приема глюкокортикоидов. Если отмечено повышение показателей, требуются ежедневный контроль гликемического профиля, консультация эндокринолога и введение сахароснижающих препаратов. При проведении ПХТ необходимо назначение аллопуринола в дозе 300—600 мг в сутки. Во время первого-второго курсов ПХТ целесообразна профилактика синдрома распада опухоли.
28. Во всех спорных ситуациях необходимо связаться с координационным центром (Владимир Иванович Воробьев, Юрий Юрьевич Лорие).

Показания для преждевременного прекращения терапии по протоколу

1. Прогрессия заболевания после первых двух курсов терапии.
2. Развитие осложнений, не позволяющих проведение дальнейшей терапии, которые не удается скорректировать в течение 4 недель (септический шок, инфаркт миокарда с развитием декомпенсированной сердечной недостаточности, острая почечная недостаточность III—IV стадии, острая печеночная недостаточность III—IV стадии).
3. Развитие тяжелых психических нарушений.
4. Выявление нейтролейкемии.

Пациенты, выбывшие из протокола по причине, связанной с применением препаратов, или вследствие неэффективности проводимой химиотерапии не заменяются новыми пациентами, а их данные подлежат анализу.

Препараты, используемые в рамках исследования (МНН и ТН)

Этопозид: Вепезид, Ластет, Фитозид, Цитопозид, Этопозид, Этопозид-ЛЭНС, Этопозид-Тева, Этопозид-Эбеве.

Иринотекан: Иринадокс, Иринотекан, Иринотекан медак, Иринотекан Плива-Лахема, Иринотекан-Тева, Иринотекан-Филаксис, Иринотел, Иритен, Ирнокан, Камптера, Кампто ЦС, Колотекан.

Циклофосфамид: Циклофосфан, Циклофосфан-ЛЭНС, Эндоксан.

Ифосфамид: Веро-Ифосфамид, Ифосфамид, Холоксан.

Месна: Месна-ЛЭНС, Уромитексан.

Винкристин: Веро-Винкристин, Винкристин-Рихтер, Винкристин-Тева.

Метотрексат: Веро-Метотрексат, Методжект, Метотрексат, Метотрексат Лахема, Метотрексат-Тева, Метотрексат-Эбеве.

Цитарабин: Алексан, Цитарабин, Цитарабин-ЛЭНС, Цитозар, Цитостадин.

Дексаметазон: Дексазон, Дексамед, Дексаметазон, Дексаметазон-Виал, Дексаметазон-ЛЭНС, Дексаметазон-Ферейн.

Преднизолон: Преднизол, Преднизолон, Преднизолон буфус, Преднизолон Никомед.

Филграстим: Лейкостим, Нейпоген, Филграстим.

Ленограстим: Граноцит.

Доксорубин: Адрибластин быстрорастворимый, Доксолек, Доксорубин, Доксорубин Лахема, Доксорубин-ЛЭНС, Доксорубин-Тева, Доксорубин-Ферейн, Доксорубин-Эбеве, Келикс, Синдроксон.

Гемцитабин: Гемзар, Гемита, Гемтаз, Гемцекс, Гемцитабин, Гемцитабин-Актавис, Гемцитабин медак, Гемцитабин Плива, Гемцитар, Гемцита, Гемцитовер, Онгексин, Цитогем.

Оксалиплатин: ГЕССЕДИЛ, Оксалиплатин Лахема, Оксалиплатин медак, Оксалиплатин-Тева, Оксалиплатин-Филаксис, Оксалиплатин-Эбеве, Оксатера, Оксиплат, Окситан, Плаксат, Платикад, Экзорум, Элоксатин.

Литература

1. Лорие ЮЮ. Лимфома из клеток мантийной зоны: клинические формы, морфологические варианты, диагностика и лечение: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005.
2. Argatoff LH, Connors JM, Klasa RJ et al. Mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study of 80 cases. Blood 1997; 89:2067–2078.
3. Yatabe Y, Suzuki R, Tobinai K et al. Significance of cyclin D1 overexpression for the diagnosis of mantle cell lymphoma: a clinicopathologic comparison of cyclin D1-positive MCL and cyclin D1-negative MCL-like B-cell lymphoma. Blood 2000; 95:2253–2261.
4. Wlodarska I, Meeus P, Stul M et al. Variant t(2;11)(p11;q13) associated with the IgK-CCND1 rearrangement is a recurrent translocation in leukemic small-cell B-non-Hodgkin lymphoma. Leukemia 2004; 18:1705–1710.
5. Komatsu H, Iida S, Yamamoto K et al. A variant chromosome translocation at 11q13 identifying PRAD1/Cyclin D1 as the BCL-1 Gene. Blood 1994; 84:1226–1231.
6. Zhou Y, Wang H, Fang W et al. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. Cancer 2008; 113:791–798.
7. Pérez-Galán P, Dreyling M, Wiestner A. Mantle cell lymphoma: biology, pathogenesis, and the molecular basis of treatment in the genomic era. Blood 2011; 117:26–38.

8. Hadzidimitriou A, Agathangelidis A, Darzentas N et al. Is there a role for antigen selection in mantle cell lymphoma? Immunogenetic support from a series of 807 cases. *Blood* 2011; 118:3088–3095.
9. Tiemann M, Schrader C, Klapper W et al. Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. *Br J Haematol* 2005; 131:29–38.
10. Hoster E, Dreyling M, Klapper W et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111:558–565.
11. Geisler C, Kolstad A, Laurell A et al. The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) is superior to the International Prognostic Index (IPI) in predicting survival following intensive first-line immunochemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT). *Blood* 2010; 115:15301533.
12. Romaguera J, Fayad L, Feng L et al. Ten-year follow-up after intense chemo-immunotherapy with Rituximab-HyperCVAD alternating with Rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2010; 150:200–208.
13. Herrmann A, Hoster E, Zwingers T et al. Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 27:511–518.
14. Lenz G, Dreyling M, Hoster E et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005; 23:1984–1992.
15. Khouri I, Romaguera J, Kantarjian H et al. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1998; 16:3803–3809.
16. Guibert S, Jaccard A, Bernard M et al. Rituximab and DHAP followed by intensive therapy with autologous stem-cell transplantation as first-line therapy for mantle cell lymphoma. *Haematologica* 2006; 91:425–426.
17. Fayad L, Thomas D, Romanguera J. Update of M. D. Anderson Cancer Center experience with Hyper-CVAD and rituximab for treatment of mantle cell and Burkitt-type lymphomas. *Clin Lymphoma Myeloma* 2007; 8(Suppl 2):S57–S62.
18. Evens A, Winter J, Hou N et al. A phase II clinical trial of intensive chemotherapy followed by consolidative stem cell transplant: long-term follow-up in newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2007; 140:385–393.
19. Tam C, Bassett R, Ledesma C et al. Mature results of the M. D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood* 2009; 113:4144–4152.
20. Damon L, Jonson J, Niedzwiecki D et al. Immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation for untreated patients with mantle cell lymphoma: CALGB 59909. *J Clin Oncol* 2009; 27:6101–6108.
21. Romaguera J, Fayad L, Rodriguez M et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus Hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 2005; 23:7013–7923.
22. Epner E, Unger J, Miller T et al. A multicenter trial of hyper-CVAD-rituxan in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Blood* 2007; 110:121a. Abstract 387.

23. Geisler C, Kolstad A, Laurell A et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma following intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: A non-randomized phase-II multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* 2008; 112:2687–2693.
24. Dreyling M, Lenz G, Hoster E et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 2005;105:2677–2684.
25. Howard OM, Gribben JG, Neuberg DS et al. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. *J Clin Oncol* 2002; 20:1288–1294.
26. Gianni A, Magni M, Martelli M et al. Long-term remission in mantle cell lymphoma following high-dose sequential chemotherapy and in vivo rituximab-purged stem cell autografting (R-HDS regimen). *Blood* 2003; 102:749–755.
27. Rodriguez J, Gutierrez A, Palacios A et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: An effective regimen in patients with refractory and relapsing mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007; 48:2172–2178.
28. Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 64:907–916.
29. Corazzelli G, Russo F, Capobianco G et al. Gemcitabine, ifosfamide, oxaliplatin and rituximab (R-GIFOX), a new effective cytoreductive/mobilizing salvage regimen for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a pilot study. *Ann Oncol* 2006; 17(Suppl 4):iv18–24.
30. Park BB, Kim WS, Eom HS et al. Salvage therapy with gemcitabine, ifosfamide, dexamethasone, and oxaliplatin (GIDOX) for B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a consortium for improving survival of lymphoma (CISL) trial. *Invest New Drugs* 2011; 29:154–160.
31. Cheson B, Pfistner B, Juweid M et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25:579–586.
32. Wilson W, Dunleavy K, Pittaluga S et al. Phase II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers. *J Clin Oncol* 2008; 26:2717–2724.

**А. У. Магомедова, Я. К. Мангасарова,
Е. А. Барях, С. К. Кравченко**

**Протокол лечения нодальной
диффузной
В-крупноклеточной лимфомы
взрослых**

Руководитель протокола

С. К. Кравченко
тел. +7 (495) 613-2446
krav@blood.ru

Координаторы

А. У. Магомедова
тел. +7 (495) 612-2361
maminat@mail.ru

Я. К. Мангасарова
тел. +7 (495) 612-2361
v.k.jana@mail.ru

Е. А. Барях
тел. +7 (495) 612-2361
ebaryakh@gmail.com

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Введение

Результаты лечения больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДБККЛ) различны и напрямую зависят от наличия или отсутствия признаков неблагоприятного прогноза.

До сих пор единственной прогностической моделью, которой широко пользуются в клинической практике, является Международный прогностический индекс (МПИ), предложенный еще в 1993 г. для всех агрессивных лимфом [1]. С помощью МПИ можно в той или иной степени определить прогноз в группе высокого и низкого риска, однако в группе промежуточного риска это сделать не удастся. На терапии по программам СНОР-21, R-СНОР-21, СНОР-14, R-СНОР-14 общая пятилетняя выживаемость составляет от 30 до 85%, в зависимости от группы прогноза по МПИ [2]. Следует отметить, что даже в группе без признаков неблагоприятного прогноза двухлетняя безрецидивная выживаемость больных на терапии по программам R-СНОР-21 и R-СНОЕР-21 составляет 83 и 80%, а на СНОР-21 и СНОЕР-21 — 55 и 65% соответственно [3], что указывает, с одной стороны, на несовершенство МПИ, а с другой — на необходимость интенсификации терапии.

Говоря о прогностических признаках, надо помнить о том, что их следует рассматривать в рамках той или иной программы полихимиотерапии. Интенсивная программа полихимиотерапии может принципиально изменить прогноз заболевания у пациентов, которые ранее относились к группе высокого риска.

Многие исследователи понимают, что интенсификация терапии улучшает результаты лечения, но только некоторые из них применяют интенсивные программы полихимиотерапии, в том числе с последующей аутотрансплантацией стволовых кроветворных клеток, на начальном этапе, оставляя их для рецидивов и случаев рефрактерности [4, 5].

Результаты лечения больных с рецидивами или больных, рефрактерных к индукционной терапии, еще более неутешительны, поэтому целью лечения ДБККЛ должно быть достижение длительных полных ремиссий, то есть выздоровление, а не так называемый контроль над болезнью.

С 2002 г. в ГНЦ для лечения больных ДБККЛ с признаками неблагоприятного прогноза применяется модифицированная программа NHL-BFM-90. Основной целью ее применения изначально было повышение эффективности лечения взрослых больных ДБККЛ за счет интенсификации терапии. За основу был взят протокол NHL-BFM-90 (курсы АА-ВВ-СС), который используется для лечения лимфомы Беркитта у взрослых и детей, ДБККЛ у детей, а также анаплазированной Т-клеточной крупноклеточной лимфомы. Этот протокол исходно был применен нами у 6 взрослых больных ДБККЛ с генерализованным поражением (III—IV стадии), из которых полной ремиссии достигли только 2 (33,3%) пациента. Кроме низкой эффективности мы столкнулись также с осложнениями: после первого курса полихимиотерапии у 1 больного развилась острая почечная недостаточность, у 3 пациентов отмечалось повышение

активности аминотрансфераз (АСТ, АЛТ) более чем до 5 норм, то есть до 3-й степени токсичности, что заставило нас модифицировать протокол NHL-BFM-90: продолжительность введения метотрексата была сокращена с 24 до 12 часов, доза снижена с 5 до 1,5 г/м². Однако, приняв во внимание, что у детей с лимфомой Беркитта и ДБККЛ из группы неблагоприятного прогноза по МПИ при снижении дозы метотрексата с 5 до 1,5 г/м² результаты лечения ухудшаются, для повышения эффективности к блоку АА мы добавили доксорубин, 25 мг/м² в 1—2-й дни, а к блоку СС — метотрексат в дозе 1,5 г/м² в течение 12 часов.

С января 2002 г. по декабрь 2010 г. лечение проведено 139 пациентам. Медиана возраста составила 53 года (диапазон 15—90 лет). Мужчин было 73 (52,5%), женщин — 66 (47,5%).

Всем больным первичной ДБККЛ селезенки исходно выполнялась спленэктомия. Показанием к спленэктомии было присутствие в паренхиме селезенки одного или нескольких очагов, накапливающих контрастный препарат при внутривенном контрастировании, даже при наличии увеличенных регионарных и отдаленных (как правило, шейных и подмышечных) лимфоузлов.

К признакам неблагоприятного прогноза отнесены:

- генерализованное поражение (III—IV стадии) ДБККЛ;
- I—II стадии с большой массой опухоли («bulky») или опухоль любого размера, прорастающая соседние органы и ткани;
- концентрация ЛДГ выше нормы.

Больные без признаков неблагоприятного прогноза получали лечение по программам СНОР-21/R-СНОР-21: 28 больным проведена терапия по программе СНОР-21, 25 больным — R-СНОР-21. А 86 больным с признаками неблагоприятного прогноза после предфазы, занимавшей первые 5 дней, проведена модифицированная программа NHL-BFM-90 (mNHL-BFM-90).

Оценку эффективности полихимиотерапии проводили по критериям Международной рабочей группы. В качестве критериев эффективности лечения использовались: частота достижения полной ремиссии, общая и безрецидивная выживаемость.

Результаты

У всех больных без признаков неблагоприятного прогноза на стандартной терапии достигнута полная ремиссия; не было ни одного рецидива, ни одного случая рефрактерности или прогрессии заболевания. Общая пятилетняя выживаемость больных без признаков неблагоприятного прогноза на стандартной терапии СНОР-21/R-СНОР-21 составила 96%. Умерли двое больных с полной ремиссией — один пациент 78 лет с сопутствующими ИБС, артериальной гипертонией и паркинсонизмом умер от ишемического инсульта, второй пациент 61 года, страдающий сахарным диабетом 2 типа, умер дома во сне. Общая выживаемость составила 6 и 31 месяц соответственно.

Интенсификация лечения позволила улучшить результаты лечения у больных с признаками неблагоприятного прогноза. Полная ремиссия была достигнута у 64 (74,4%) из 86 пациентов, рефрактерными оказались 13 (15,1%) человек, прогрессия отмечалась у 4 (4,6%) больных, от различных осложнений умерли 4 (4,6%) пациента. Рецидив развился у 6 (9,4%) больных после ремиссии продолжительностью от 6 до 56 месяцев. Пятилетняя общая выживаемость для всей группы с признаками неблагоприятного прогноза составила 65%, безрецидивная — 86%, а общая выживаемость больных без вовлечения костного мозга — 84% (против 12% у больных с поражением костного мозга).

Разделение больных на группы риска и дифференцированный подход к лечению позволили увеличить общую пятилетнюю выживаемость среди всех больных до 80% (рис. 1), безрецидивную — до 92% (рис. 2).

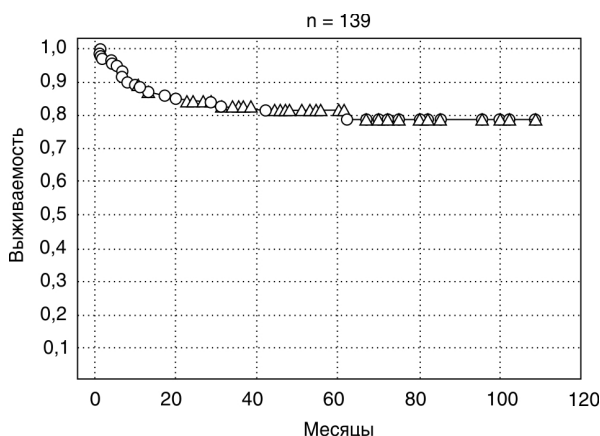


Рисунок 1. Общая выживаемость всех больных ДБККЛ.

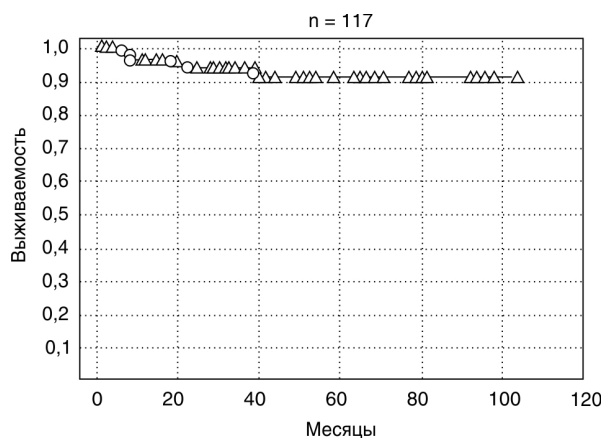


Рисунок 2. Безрецидивная выживаемость всех больных ДБККЛ.

Представленные результаты получены в одном центре, но для объективного анализа необходимо оценить эффективность применения протокола в нескольких гематологических центрах РФ.

Учитывая осложнения, наблюдавшиеся при программе mNHL-BFM-90, мы внесли в нее следующие изменения:

- укорочена предфаза с 5 до 3 дней (дни 1—3);
- сокращена доза метотрексата во всех блоках с 1500 до 1000 мг/м²;
- сокращена доза цитарабина в блоке А со 150 до 100 мг/м²;
- сокращена доза цитарабина в блоке С с 2000 до 1000 мг/м²;
- сокращена доза этопозиды в блоке С со 150 до 100 мг/м²;
- снижена верхняя граница возраста до 55 лет;
- исключена профилактика нейтролейкемии.

Критерии включения в протокол

1. Диагноз первичной ДБККЛ.
2. Возраст 18—55 лет.

Критерии исключения из протокола

1. Трансформация зрелоклеточных лимфом в ДБККЛ.
2. Предшествующая терапия ДБККЛ.
3. Тяжелая сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, тяжелые нарушения ритма и проводимости, инфаркт миокарда.
4. Почечная недостаточность: уровень сывороточного креатинина более 0,2 ммоль/л (кроме случаев специфического поражения почек, сдавливания опухолевым конгломератом мочевыводящих путей либо наличия мочекишечной нефропатии на фоне синдрома распада опухоли).
5. Печеночная недостаточность (кроме случаев специфического поражения, обусловленного лейкемической инфильтрацией органа), острый гепатит или активная фаза хронического гепатита: сывороточный билирубин более 1,5 нормы, АЛТ и АСТ более 3 норм, протромбиновый индекс менее 70%.
6. Тяжелая пневмония (кроме случаев специфического поражения легочной ткани), сопровождающаяся дыхательной недостаточностью: одышка (> 30 в минуту), гипоксемия ($P_aO_2 < 70$ мм рт. ст.) при невозможности скомпенсировать ситуацию в течение 2—3 дней.
7. Угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечные, кровоизлияние в мозг), за исключением желудочно-кишечных кровотечений на фоне специфического поражения органов (желудка, кишечника, матки и т. д.) и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания вследствие осложнений основного заболевания при их успешном консервативном лечении.

8. Тяжелые психические нарушения (бред, тяжелый депрессивный синдром, другая продуктивная симптоматика), не связанные со специфическим поражением центральной нервной системы.
9. Декомпенсированный сахарный диабет.
10. Беременность.

Обследование перед началом терапии

1. Общий анализ крови (при наличии анемии — с подсчетом ретикулоцитов).
2. Общий анализ мочи.
3. Биохимический анализ крови (общий белок и белковые фракции, креатинин, мочевины, мочевого кислоты, билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, электролиты).
4. Анализ крови на кислотно-щелочное равновесие (по показаниям).
5. Коагулограмма (АЧТВ, ПТИ, ТВ, фибриноген, XIIa-зависимый фибринолиз).
6. Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи.
7. Исследование крови на гепатиты, ВИЧ, сифилис.
8. Группа крови, резус-фактор.
9. Проба Реберга (или клиренс креатинина по формуле Кокрофта—Голта).
10. Электрокардиография.
11. Эхокардиография.
12. Компьютерная томография органов брюшной, грудной полости, малого таза (по показаниям — органов шеи).
13. Магнитно-резонансная томография органов малого таза, головного и спинного мозга (по показаниям).
14. Осмотр гинеколога.
15. Трепанобиопсия и миелограмма. При поражении костного мозга обязательно иммуногистохимическое исследование.
16. Фиброгастродуоденоскопия, колоноскопия с биопсией при наличии видимых изменений слизистой (по показаниям).
17. Лапароцентез, плевральная пункция (по показаниям) с цитологическим, иммунофенотипическим, цитогенетическим исследованиями.
18. Биопсия лимфоузла или другого пораженного органа, диагностическая лапароскопия; при технических сложностях, невозможности получения достаточного количества материала при проведении малоинвазивных вмешательств — диагностическая лапаротомия.
19. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования на гистологических срезах парафиновых блоков (CD20, CD79 α , CD10, CD34, TdT, MUM-1, CD138, ALK, CD30, CD5, bcl-2, bcl-6, Ki-67, sIg, FOXP1, LMO2, GET2, Cyt D1).
20. Цитологическое исследование (обязательно готовят несколько неокрашенных мазков для выполнения цитогенетического исследования методом FISH на ту или иную транслокацию, если в диагностически трудных случаях в нем возникнет необходимость).

21. Цитогенетическое исследование: у молодых больных при быстро-прогрессирующем течении, поражении ЖКТ необходимо исключить лимфому Беркитта, для чего методом FISH определяют t(8;14). При наличии лимфоцитоза в периферической крови и костном мозге, а также при поражении ЖКТ, вальдейерова кольца, костей, глазницы и при экспрессии опухолевыми клетками антигена CD5 с целью исключения лимфомы из клеток мантийной зоны необходимо методом FISH определить t(11;14).
22. При первичном поражении селезенки первым этапом является спленэктомия, даже в тех случаях, когда имеются увеличенные регионарные и отдаленные лимфоузлы. *Основным показанием к диагностической и одновременно лечебной спленэктомии является наличие гипохрогенного, накапливающего контрастное вещество при в/в введении очага (очагов) в паренхиме селезенки. При этом размеры селезенки иногда бывают нормальными или незначительно увеличенными.*
23. Диагностическая люмбальная пункция с цитологическим исследованием СМЖ.
24. Консультация оториноларинголога при поражении лицевого скелета, рото- и носоглотки (по показаниям).
25. Консультация уролога при нарушениях уродинамики (по показаниям).
26. Криоконсервирование спермы (по желанию больного).

Стадирование ДБККЛ

Для определения распространенности опухолевого процесса используется стадирование согласно Анн-Арборской классификации (см. Приложение 4).

Протокол лечения

Больным без признаков неблагоприятного прогноза проводится лечение по стандартной программе (R-СНОР-21/ СНОР-21)¹.

R-СНОР-21

- Ритуксимаб, 375 мг/м² в/в, день 1.
- Циклофосамид, 750 мг/м² в/в капельно, день 1.
- Винкристин, 2 мг в/в струйно, день 1.
- Доксорубин, 50 мг/м² в/в капельно в течение 30 минут, день 1.
- Преднизолон, 100 мг внутрь, дни 1—5.

¹ Если в клинике нет ритуксимаба, то лечение проводится без него (результаты лечения больных без признаков неблагоприятного прогноза, по данным ГНЦ, в группах R-СНОР-21 и СНОР-21 не отличаются).

СНОР-21

- Циклофосфамид, 750 мг/м^2 в/в капельно, день 1.
- Винкристин, 2 мг в/в струйно, день 1.
- Доксорубицин, 50 мг/м^2 в/в капельно в течение 30 минут, день 1.
- Преднизолон, 100 мг внутрь, дни 1—5.

Больным с признаками неблагоприятного прогноза проводится лечение по модифицированной программе NHL-BFM-90 (mNHL-BFM-90; табл. 1).

Таблица 1. Модифицированная программа NHL-BFM-90 (mNHL-BFM-90)

Препараты	Дозы	Дни
Предфаза		
Циклофосфан	200 мг/м^2 в/в капельно	1—3
Дексаметазон	10 мг в/в	1—3
Блок А		
Ифосфамид	800 мг/м^2 в/в капельно	1—5
Метотрексат	1000 мг/м^2 в/в капельно в течение 12 часов	1
Винкристин	2 мг в/в струйно	1
Доксорубицин	25 мг/м^2 в/в капельно	1—2
Цитарабин	По 100 мг/м^2 в/в капельно 2 раза в день	4—5
Этопозид	100 мг/м^2 в/в капельно	4—5
Дексаметазон	10 мг/м^2 в/в	1—5
Блок В		
Циклофосфан	200 мг/м^2 в/в капельно	1—5
Метотрексат	1000 мг/м^2 в/в капельно в течение 12 часов	1
Винкристин	2 мг в/в струйно	1
Доксорубицин	25 мг/м^2 в/в капельно	4—5
Дексаметазон	10 мг/м^2 в/в	1—5
Блок С		
Метотрексат	1000 мг/м^2 в/в капельно в течение 12 часов	1
Винбластин	10 мг в/в струйно	1
Цитарабин	По 1000 мг/м^2 в/в капельно 2 раза в день	2—3
Этопозид	100 мг/м^2 в/в	3—5
Дексаметазон	20 мг в/в	1—5

Протокол интенсивной терапии следует начинать с трехдневной предфазы, включающей фракционированное введение циклофосфана и декс-

саметазона. Основная цель предфазы — постепенное уменьшение опухолевой массы и профилактика синдрома распада опухоли.

Дизайн рестадирования

Дизайн рестадирования представлен в табл. 2.

Таблица 2. Дизайн рестадирования

mNHL-BFM-90										
Пред-фаза	Блоки А-В	Реста-диро-вание 1	ПР или ЧР	Блоки С-А	Реста-диро-вание 2	ПР или ЧР	Блоки В-С	Реста-диро-вание 3	ПР или ЧР	Наблю-дение
			Про-грес-сия	Сня-тие с прото-кола		Про-грес-сия	Сня-тие с прото-кола		Про-грес-сия	Снятие с прото-кола

ПР — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия.

Очередной курс полихимиотерапии необходимо начинать на 22-й день, считая с первого дня предыдущего курса. При наличии противопоказаний к началу полихимиотерапии (абсолютное число нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов — менее $75 \times 10^9/\text{л}$; некупированный инфекционный очаг и др.) лечение следует отсрочить на 2 недели. Если в течение 14 дней гематологическая токсичность 3—4-й степени не купируется, лечение необходимо отсрочить еще на 7 дней, а в последующем дозы некоторых препаратов (циклофосфида, ифосфида, цитарабина, этопозида и метотрексата) сократить на 25%.

Критерии эффективности терапии Международной рабочей группы

Критерии полной ремиссии

1. Полное исчезновение всех клинических и рентгено-радиологических признаков заболевания, исчезновение всех обусловленных заболеванием симптомов, а также нормализация биохимических показателей (ЛДГ).
2. Сокращение размеров всех лимфоузлов и опухолевых масс ($\leq 1,5$ см в наибольшем поперечном диаметре для узлов, имевших до лечения размеры $> 1,5$ см). Опухолевые лимфоузлы, имевшие до лечения размеры от 1,1 до 1,5 см в наибольшем поперечном диаметре, после лечения должны уменьшиться до < 1 см в наибольшем поперечном диаметре или более чем на 75% от суммы произведений наибольших диаметров. В случае выполнения ПЭТ и отсутствия накопления ра-

диофармпрепарата размеры остаточного образования не имеют значения.

3. Селезенка (если была увеличена по данным КТ до начала лечения) должна уменьшиться до нормальных размеров и не должна пальпироваться. Ни в одном органе не должны определяться очаги поражения.
4. Если до лечения имело место поражение костного мозга, то в трепанобиоптате, взятом повторно из того же места, инфильтрация должна исчезнуть. Образец должен быть адекватным (длиной более 20 мм).

Критерии недоказанной полной ремиссии

1. Полное исчезновение всех клинических и рентгено-радиологических признаков заболевания, исчезновение всех обусловленных заболеванием симптомов, а также нормализация биохимических показателей (ЛДГ).
2. Селезенка (если была увеличена по данным КТ до начала лечения) должна уменьшиться и не должна пальпироваться. Ни в одном органе с помощью визуализирующих методик не должны определяться очаги поражения.
3. Размеры остаточного опухолевого конгломерата свыше 1,5 см в наибольшем поперечном диаметре после сокращения более чем на 75%. Отдельные узлы, которые ранее сливались в конгломераты, должны уменьшиться более чем на 75% в сравнении с размерами исходного конгломерата.
4. Неопределенное состояние костного мозга.

Критерии частичной ремиссии

1. Сокращение $\geq 50\%$ суммы произведений наибольших диаметров шести самых больших, доминирующих лимфоузлов или их конгломератов. Эти лимфоузлы или конгломераты выбирают с учетом следующих характерных особенностей: они должны быть четко измеряемыми по меньшей мере в двух перпендикулярных проекциях, они должны относиться к различным областям организма и должны включать медиастинальные и забрюшинные образования всегда, когда имеется поражение этих областей.
2. Не должно быть увеличения в размерах других узлов, печени или селезенки.
3. Узлы в селезенке и печени должны регрессировать по меньшей мере на 50%.
4. Оценка костного мозга для определения частичной ремиссии является несущественной.
5. Отсутствие новых очагов поражения.

Критерии стабилизации

Стабилизация заболевания определяется как эффект, меньший чем частичная ремиссия, но не являющийся прогрессированием заболевания.

Критерии прогрессирования

1. Увеличение $\geq 50\%$ суммы произведений наибольших диаметров любого ранее определяемого опухолевого очага у больных с частичной ремиссией и у больных, не имевших эффекта.
2. Появление любого нового очага во время терапии или после ее окончания.

Критерии рецидива

1. Появление любого нового очага (после полной или недоказанной полной ремиссии) либо увеличение в размерах ранее существовавших очагов $\geq 50\%$.
2. Увеличение $\geq 50\%$ наибольшего диаметра любого ранее определяемого узла, превышающего 1 см по короткой оси, или увеличение $\geq 50\%$ суммы произведений наибольших диаметров более чем одного узла.

Сопроводительная терапия и лечебная тактика при неотложных состояниях

Для торможения распада ксантина и гипоксантина до мочевой кислоты необходимо назначить аллопуринол, который ингибирует ксантиноксидазу, что приводит к снижению образования мочевой кислоты. Препарат назначают в дозе 600 мг в сутки, за 1—3 дня до начала предфазы и далее непрерывно до достижения ремиссии, после чего дозу аллопуринола сокращают до 300 мг в сутки и продолжают прием до окончания химиотерапии.

Одновременно необходимо проводить гипергидратацию из расчета 3000 мл/м^2 в сутки в/в, начиная за 1—2 дня до начала химиотерапии и завершая через 3—5 дней после ее окончания, а также коррекцию метаболических нарушений. Для оценки состояния водного баланса и предотвращения объемной перегрузки ежедневно взвешивают пациента, контролируют центральное венозное давление (2 раза в день), диурез и баланс жидкости (каждые 6 часов).

С целью своевременной коррекции электролитных и биохимических нарушений в период распада опухоли контролируют уровни калия, кальция, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, общего белка, альбумина, фосфатов.

Ввиду того что метотрексат на 90% выводится почками и вследствие этого нефротоксичен, при наличии почечной недостаточности, особенно из-за нарушения оттока мочи при сдавлении мочеточников опухолевым конгломератом, введение метотрексата откладывают до ее разрешения (после разрешения почечной недостаточности метотрексат можно перенести с 1-го дня блока А на 5-й день). Дозу метотрексата рассчитывают по скорости клубочковой фильтрации (СКФ): при нормальной СКФ вводят полную дозу препарата, при 70—80 мл/ч — не более 1000 мг/м^2 , при 50—70 мл/ч — 500 мг/м^2 ; при СКФ менее 50 мл/ч метотрексат не вво-

дят. На последующих курсах при нормальной функции почек используют дозу метотрексата, указанную в протоколе.

Для профилактики мочекишечной и токсической нефропатии необходимо проводить защелачивание мочи введением 4% раствора бикарбоната натрия, по 70 мл 4—6 раз в день, начиная за сутки до инфузии метотрексата и продолжая в течение следующих 2—3 дней. Метотрексат следует разводить в 1000 мл физиологического раствора и вводить в виде 12-часовой инфузии через инфузомат.

С целью восстановления синтеза фолиевой кислоты назначают кальций фолинат в дозе 25 мг, внутривенно струйно в 20 мл или внутривенно капельно в 100 мл 0,9% физиологического раствора, 4—6 раз в день. Такая же доза кальция фолината назначается внутрь 4—6 раз в день через равные временные интервалы. Введение кальция фолината начинают через 24 часа после начала инфузии метотрексата (то есть через 12 часов после завершения инфузии метотрексата).

Остаточную концентрацию метотрексата в сыворотке определяют через 24, 36, 42 и 48 часов от начала инфузии и далее, при необходимости, через каждые 6 часов до ее нормализации. Обычно концентрация метотрексата нормализуется через 48 часов ($\leq 0,4$ ммоль/л). В случае задержки выведения метотрексата увеличивают гидратацию до 4—6 л в сутки, проводят форсированный диурез и продолжают введение кальция фолината с увеличением его дозы:

- до 30 мг/м^2 , если концентрация метотрексата составляет от 1 до 2 ммоль/л на 48-м часу от начала инфузии;
- до 45 мг/м^2 , если концентрация метотрексата составляет от 2 до 3 ммоль/л на 48-м часу от начала инфузии;
- до 60 мг/м^2 , если концентрация метотрексата составляет от 3 до 4 ммоль/л на 48-м часу от начала инфузии;
- до 75 мг/м^2 , если концентрация метотрексата составляет от 4 до 5 ммоль/л на 48-м часу от начала инфузии.

В случае незначительного снижения уровня метотрексата на фоне консервативных мероприятий в течение 2 суток проводят плазмаферезы в объеме не менее 2 литров с замещением донорской плазмой и альбумином. Частота проведения и количество плазмаферезов зависит от темпа снижения концентрации метотрексата в крови.

Гидронефроз на фоне сдавления мочевыводящих путей опухолью брюшной полости, забрюшинного пространства и/или малого таза встречается приблизительно у 2% больных ДБККЛ. В случае прогрессирования почечной недостаточности, нарастающего расширения чашечно-лоханочной системы необходимо проводить дренирование мочевых путей: стентирование мочеточников или, при невозможности установления стентов, нефростомию. Стенты и нефростомы удаляют после проведения контрольного обследования (УЗИ, КТ), свидетельствующего о полной регрессии опухолевого конгломерата, препятствующего оттоку мочи, и рентгенологического контроля с контрастированием, подтверждающего восстановление свободного пассажа мочи.

Геморрагический цистит на фоне введения ифосфамида. Основным осложнением, возникающим на фоне введения ифосфамида, является геморрагический цистит. В основе его развития лежит уротоксическое действие акролеина, метаболита ифосфамида, который высвобождается при гломерулярной фильтрации. Следует отметить, что, по данным ГНЦ, это осложнение не было зарегистрировано ни в одном из случаев. С целью профилактики геморрагического цистита ифосфамид вводится в одном пакете с месной (800 мг); далее продолжают инфузии месны, по 800 мг в 250 мл физиологического раствора за 30 минут, через каждые 6 часов в течение 5 суток.

Осложнения, связанные с введением дексаметазона

С целью профилактики ulcerогенного действия глюкокортикоидов на весь период терапии дексаметазоном назначают перорально H_2 -блокаторы (ранитидин, 150 мг 2 раза в день, или фамотидин, 20 мг 2 раза в день или 40 мг 1 раз в день) либо ингибиторы протонного насоса (омепразол, 20 мг 2 раза в день, или эзомепразол, 40 мг 1 раз в день, или рабепразол, 20 мг 1 раз в день), а также антациды (Маалокс, по 1 пакетик 3 раза в день, или Алмагель, по 1 столовой ложке 3 раза в день, или Фосфалюгель, по 1 пакетик 3 раза в день).

При доказанном специфическом поражении желудка, а также при наличии в анамнезе язвы желудка или двенадцатиперстной кишки дексаметазон вводят внутривенно.

В течение всего периода терапии дексаметазоном необходимо контролировать уровень глюкозы.

Тромботические осложнения

С целью профилактики тромботических осложнений с 1-го по 5-й дни курса полихимиотерапии назначают гепарин, 500—1000 ед/ч в/в в течение 24 часов через инфузомат, под строгим контролем свертывающей системы крови (АЧТВ, ПТИ, тромбиновое время, фибриноген) или низкомолекулярные гепарины.

Антибактериальная терапия осуществляется согласно спектру чувствительности возбудителя инфекции.

Использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ)

Всем больным после блоков А и С через 24 ч после окончания курса полихимиотерапии назначают препарат Г-КСФ (Нейпоген, Нейпомакс, Граноцит и др.) в дозе 5 мкг/кг до достижения уровня лейкоцитов $1,0-2,0 \times 10^9/\text{л}$. После блока В препарат Г-КСФ назначают в том случае, если после первого блока В у больного развился миелотоксический агранулоцитоз.

Профилактика нейролейкемии. В настоящее время профилактика нейролейкемии у больных нодальной ДБККЛ не проводится, однако обязательно выполняется диагностическая люмбальная пункция.

Контрольное обследование

Контрольное обследование для оценки эффекта лечения проводится после 2, 4 и 6-го курса полихимиотерапии, на момент прекращения терапии, а также после любого курса в случае прогрессирования заболевания.

Кроме того, контрольное обследование проводится через 1, 3, 6, 12 и 24 месяца после окончания лечения.

В контрольное обследование входят:

1. Клинический анализ крови.
2. Биохимический анализ крови (общий белок и белковые фракции, креатинин, мочеви́на, мочева́я кислота, билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, электролиты).
3. Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи при наличии парапротеина в дебюте заболевания.
4. Биопсия остаточного опухолевого образования (при его наличии и доступности).
5. Двусторонняя трепанобиопсия с аспирацией костного мозга для цитологического исследования при его поражении в дебюте заболевания.
6. Электрокардиография.
7. Эхокардиография.
8. Компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза (шеи — по показаниям).
9. Фиброгастродуоденоскопия, колоноскопия (при поражении желудка и/или кишечника в дебюте заболевания, при появлении клинической симптоматики или возникновении патологии по результатам компьютерной томографии брюшной полости).
10. Рентгенография костей при их поражении в дебюте заболевания.
11. Сцинтиграфия костей при наличии остеодеструкции в дебюте заболевания.
12. Люмбальная пункция при наличии нейрорлейкемии, поражения позвоночного канала, рото- и носоглотки в дебюте заболевания.

Снятие с протокола

Пациент снимается с протокола в случае развития осложнений, не позволяющих продолжать лечение по протоколу, либо в случае прогрессирования заболевания на любом этапе лечения.

Литература

1. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med 1993; 329:987–994.

2. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004; 104:634–641.
3. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7:379–391.
4. Fitoussi O, Belhadj K, Mounier N et al. Survival impact of rituximab combined with ACVBP and upfront consolidation autotransplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma for GELA. *Haematologica* 2011; 96:1136–1143.
5. Mounier N, Canals C, Gisselbrecht C et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in first relapse for diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: an analysis based on data from the European Blood and Marrow Transplantation Registry. *Blood Marrow Transplant* 2011; Oct 17. [Электронная публикация.]

Приложения

Приложение 1. Признаки неблагоприятного прогноза

1. Генерализованное поражение (III—IV стадии) ДБККЛ.
2. I—II стадии с большой массой опухоли («bulky») или опухоль любого размера, прорастающая соседние органы и ткани.
3. Концентрация ЛДГ выше нормы.

Приложение 2. В-симптомы

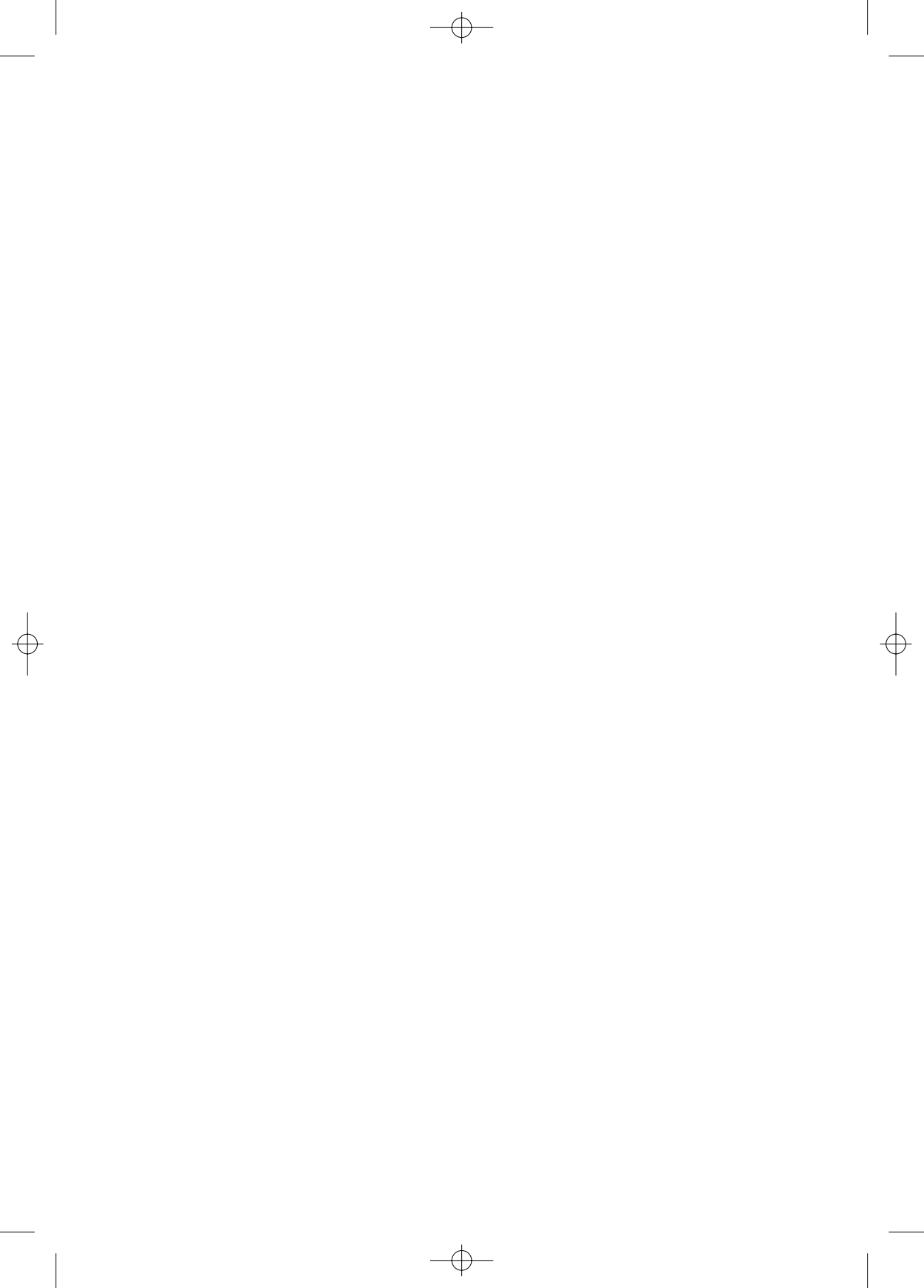
1. Необъяснимая лихорадка выше 38°C.
2. Ночные проливные поты.
3. Потеря более 10% веса тела в течение последних 6 месяцев.

Приложение 3. Поправки к исходному протоколу mNHL-BFM-90

1. Укорочение предфазы с 5 до 3 дней (дни 1—3).
2. Сокращение дозы метотрексата во всех блоках с 1500 до 1000 мг/м².
3. Сокращение дозы цитарабина в блоке А со 150 до 100 мг/м².
4. Сокращение дозы цитарабина в блоке С с 2000 до 1000 мг/м².
5. Сокращение дозы этопозиды в блоке С со 150 до 100 мг/м².
6. Снижение верхней границы возраста до 55 лет.
7. Исключение профилактики нейтролейкемии.

Приложение 4. Анн-Арборская классификация стадий заболевания

Стадия	Критерии
I	Поражение одной группы лимфатических узлов
IE	Очаговое поражение одного сегмента или области нелимфатического органа
II	Поражение более одной группы лимфоузлов, расположенных по одну сторону от диафрагмы
IIЕ	Очаговое поражение одного сегмента или области нелимфатического органа с его регионарными лимфатическими узлами, с вовлечением или без вовлечения других лимфоузлов, расположенных по одну сторону от диафрагмы
IIS	Поражение более одной группы лимфоузлов, расположенных по одну сторону от диафрагмы, в сочетании с поражением селезенки
III	Поражение групп лимфоузлов, расположенных по обе стороны от диафрагмы
IIIЕ	Поражение групп лимфоузлов, расположенных по обе стороны от диафрагмы, в сочетании с локальным поражением нелимфатического органа
IIIS	Поражение групп лимфоузлов, расположенных по обе стороны от диафрагмы, в сочетании с поражением селезенки
IV	Диффузное или диссеминированное поражение одного или более нелимфатического органа или ткани с поражением или без поражения регионарных и отдаленных лимфоузлов либо изолированное поражение нелимфатического органа с вовлечением в патологический процесс отдаленных лимфоузлов



**Е. Е. Звонков, А. К. Морозова,
С. К. Кравченко**

**Лечение взрослых больных
первичной диффузной
В-крупноклеточной
лимфосаркомой желудка по
модифицированной
программе NHL-BFM-90**

Руководитель протокола

С. К. Кравченко
тел. +7 (495) 613-2446
krav@blood.ru

Координатор

Е. Е. Звонков
тел. +7 (495) 612-2361
dr.zvonkov@gmail.com

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

1. Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома желудка

Диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома (лимфома по классификации ВОЗ) (ДБККЛ) является гетерогенной группой лимфатических опухолей с различными клиническими, морфологическими, иммунофенотипическими, цитогенетическими проявлениями и с разным ответом на терапию. Субстратом опухоли являются крупные В-лимфоидные клетки с выраженным атипизмом и полиморфизмом, с размером ядра, в два и более раз превышающим размер ядра малого лимфоцита. Опухолевые клетки в большинстве случаев располагаются диффузно, но могут быть и разбросанными среди зрелых В-лимфоцитов, иногда на фоне Т-клеточного окружения, или формировать очаговые скопления.

В зависимости от первичной локализации выделяют нодальную форму ДБККЛ (с вовлечением лимфатических узлов, селезенки, миндалин, костного мозга, тимуса) и экстранодальную ДБККЛ (с первичным вовлечением любого негемопоезического органа).

Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома желудка (ПДБККЛЖ) представляет собой самую частую экстранодальную лимфосаркому. Почти каждая пятая экстранодальная лимфосаркома первично возникает в желудке. У европейцев и среди белого населения США заболеваемость составляет 4—8 случаев на 1 000 000 населения в год. Лимфосаркомы составляют 5% от всех злокачественных опухолей желудка и занимают второе место после аденокарциномы. Половина всех первичных лимфосарком пищеварительной системы приходится на желудок.

1.1. Клиническая картина

Средний возраст больных составляет около 50—60 лет (от 14 до 94 лет). Среди взрослого населения опухоль чаще встречается у женщин. Клиническое течение заболевания неспецифично и трудноотличимо от аденокарциномы или язвенной болезни желудка. В связи с высокой пролиферативной активностью ПДБККЛЖ анамнез заболевания короткий. Доминируют болевой синдром (76%), тошнота и рвота (21%), снижение веса (20%), реже признаки кровотечения (8%), перфорации желудка (2%) или непроходимости (1%). У 10—20% больных выявляются истинные В-симптомы: снижение веса, повышение температуры, потливость. Преобладание раннего и выраженного болевого синдрома при длительном стабильном весе больного может считаться характерным признаком ДБККЛ желудка, отличающим ее от аденокарциномы [1]. При осмотре больного характерно отсутствие признаков периферической лимфаденопатии, увеличения миндалин, гепатоспленомегалии. У 20% больных опухоль желудка можно пропальпировать в эпигастрии в виде объемного, плотного, малоподвижного, болезненного образования. Уровень ЛДГ повышен почти у трети больных. Не характерны моноклональная секреция патоло-

гических иммуноглобулинов при иммунохимическом исследовании, а также вовлечение костного мозга по результатам трепанобиопсии.

Эзофагогастродуоденоскопия с биопсией — основной метод диагностики лимфосарком желудка. Стенка желудка малоподвижная, плотная при инструментальной пальпации, контактно кровоточива и легко фрагментируется при биопсии. Перистальтика в зонах инфильтрации отсутствует, нередко определяется застойное содержимое. В целом эндоскопическая картина неспецифична и без проведения морфологического исследования неотличима от наблюдаемой при аденокарциноме желудка. Обращает также внимание быстрый (быстрее, чем при аденокарциноме) рост инфильтративного поражения слизистой желудка при динамическом наблюдении, но и этот признак неспецифичен. При эндоскопическом исследовании обычно выявляется инфильтративно-язвенное поражение дистальных отделов тела желудка (49%) и антрума (28%), реже дна (14%), кардии (5%) или пилорического отдела (4%). У 20% больных выявляется тотальное инфильтративно-язвенное поражение всех отделов желудка, часто с выраженным экзофитным ростом и формированием стеноза. Характерен подслизистый и мультифокальный рост опухоли, превосходящий визуальную эндоскопическую картину. Следует отметить, что поражение большой кривизны более характерно для ДБКЛ, нежели для аденокарциномы желудка [1]. Эндосонография желудка позволяет определить истинные размеры опухоли, состояние стенки желудка, регионарных лимфоузлов, признаки инвазивного роста в соседние органы. В 50% случаев опухоль ограничена стенкой желудка, даже при больших размерах опухоли — стадия E1, реже вовлечены регионарные (18%) или отдаленные лимфатические узлы (16%) — стадии E11—2. В 16% случаев возможно мультиэкстранодальное вовлечение (печень, легкие, кишечник, миндалины и т. д.).

1.2. Морфологическая картина

Характерна массивная инфильтрация стенки желудка крупными лимфоидными клетками, с полным стиранием рисунка, с признаками атипизма и полиморфизма. Опухоль образована крупными лимфоидными клетками, в среднем в 2 и более раз превышающими размеры малого лимфоцита. Часто сопутствует фиброз, характерны высокая митотическая активность и обилие макрофагов.

Цитологическое исследование биоптатов пораженной слизистой — обязательное исследование. Оно быстро и доступно для интерпретации. Уже при первом просмотре препарата обращает внимание доминирование лимфоидных элементов на фоне отдельных обрывков железистого эпителия. Клетки лимфосаркомы, несмотря на признаки атипии и полиморфизма, имеют черты сходства между собой. Характерны округлая форма центрально расположенного ядра, омоложенная структура хроматина с наличием одной или нескольких атипичных нуклеол, узкий голубой или синий ободок цитоплазмы без включений. Затрудняют исследование наличие в препарате соединительнотканых нитей, массивный

воспалительный нейтрофильный, лимфоцитарный и макрофагальный компонент, разрушенные клетки и детрит.

Иммунофенотип ПДБККЛЖ не отличим от иммунофенотипа ДБККЛ лимфатических узлов и характеризуется экспрессией пан-В-клеточных антигенов — CD19, CD20, CD79a. Не экспрессируются ранние антигены CD34, TdT, а также CD5 и циклин D1. Только около 30% ДБККЛ желудка экспрессируют CD10 и BCL6, что указывает на их происхождение из центров размножения [2]. В других случаях преобладают антигены активированных лимфоцитов [3]. Проллиферативная активность опухоли высокая; пролиферативный пул, определяемый по Ki-67, колеблется от 40 до 90% и имеет самостоятельное прогностическое значение [4]. Экспрессия белка BCL2, не связанная с транслокацией t(14;18), значительно ниже, чем при других экстранодальных ДБККЛ [5].

Специфических цитогенетических нарушений, характерных для ДБККЛ желудка, пока не выявлено. Обычно наблюдаются комплексные нарушения. Цитогенетическое исследование затруднено из-за небольшого количества биопсийного материала, получаемого при обычной эндоскопической биопсии слизистой желудка. Дифференциальный диагноз необходимо проводить прежде всего с лимфомой Беркитта желудка, которая может клинически и морфологически маскироваться под ДБККЛ [6]. Только цитогенетическое исследование биоптатов опухоли желудка и выявление специфических для лимфомы Беркитта транслокаций позволяет поставить правильный диагноз.

1.3. Лечение и прогноз

С конца 90-х гг. прошлого столетия традиционный «онкологический» хирургический подход в лечении ДБККЛ желудка стал пересматриваться [1, 7]. Результаты проспективных исследований показали, что резекция опухоли с дальнейшей химиотерапией по схеме СНОР позволяет добиться до 70—80% длительных ремиссий, но отрицательно влияет на качество жизни больных. Кроме того, операция затрудняет в последующем проведение ПХТ [8, 9]. В начале 2000-х гг. в литературе появились небольшие пилотные исследования, показывающие аналогичную эффективность ПХТ по схеме СНОР без хирургического лечения [10, 11]. Самое крупное рандомизированное исследование по лечению ДБККЛ желудка проведено у 589 пациентов с 1985 по 2004 г. A. Alives. В нем участвовали только пациенты со стадиями E1—EIII и фенотипом герминального центра ДБККЛ (CD10⁺). Примерно одинаковое число больных было рандомизировано на четыре группы: только хирургическое лечение, хирургическое лечение и лучевая терапия, хирургическое лечение и ПХТ (схема СНОР, 6 курсов) и только ПХТ (схема СНОР, 6 курсов). Десятилетняя безрецидивная выживаемость этих больных составила 28, 23, 78 и 85% соответственно. Основное прогностическое значение имел только вид терапии, а не международный прогностический индекс (МПИ) [12]. Отмечено, что отдаленная (не связанная с лимфосаркомой) смертность была значительно выше в группе оперированных больных.

При менее строгой селекции результаты лечения больных по схеме СНОР хуже, особенно у мужчин старше 60 лет с В-симптомами, повышенным уровнем ЛДГ, большими размерами опухоли, вовлечением лимфатических узлов брюшной полости и асцитом (пятилетняя безрецидивная выживаемость — до 40—60%). Рецидив обычно развивается в течение 1—2 лет от окончания лечения. Интересно отметить, что ответ на терапию определяется в первые 2—4 курса ПХТ, а дальнейшее увеличение числа аналогичных курсов не приводит к увеличению выживаемости [1]. В случае устойчивости к лечению по схеме СНОР проведение в дальнейшем интенсивной ПХТ обычно также безуспешно [4, 13, 14]. Попытка интенсифицировать лечение путем добавления ритуксимаба к ПХТ по схеме СНОР не улучшила результатов, но сильно повысила стоимость терапии [15]. Некоторыми авторами высказывается мнение о необходимости применения первично-интенсифицированных программ лечения больных ДБККЛ желудка с факторами неблагоприятного прогноза, но законченных работ в литературе встретить не удалось [16].

Таким образом, результаты лечения больных ПДБККЛЖ отличаются в разных исследованиях. На терапии по схемам СНОР-21, R-СНОР-21 общая пятилетняя выживаемость составляет от 40 до 85%, в зависимости от наличия или отсутствия факторов неблагоприятного прогноза. Добавление ритуксимаба к терапии не приводит к увеличению безрецидивной и общей выживаемости ПДБККЛЖ. Результаты лечения больных, рефрактерных к индукционной терапии, и больных с рецидивом после полной ремиссии неутешительны.

Основной целью создания нового протокола (модифицированной программы NHL-BFM-90) было повышение эффективности лечения больных ПДБККЛЖ за счет интенсификации терапии. За основу взята программа NHL-BFM-90 (курсы AA-BB-CC), которая применяется для лечения больных лимфомой Беркитта (взрослых и детей), детей с ДБККЛ, а также пациентов с анаплазированной Т-крупноклеточной лимфосаркомой.

С учетом локального поражения желудка и высокой химиочувствительности ПДБККЛЖ указанный протокол NHL-BFM-90 был модифицирован: продолжительность введения метотрексата сокращена с 24 до 12 часов, доза снижена с 5 г/м² до 1 г/м². Однако, так как у детей с лимфомой Беркитта и ДБККЛ в группе неблагоприятного прогноза по МПИ при снижении дозы метотрексата с 5 г/м² до 1,5 г/м² результаты лечения хуже, для повышения эффективности к блоку А был добавлен доксорубин, 50 мг/м² в 3-й день (см. табл. 1). В группе больных ПДБККЛЖ с факторами неблагоприятного прогноза проводились 4 блока АВ АВ (см. табл. 2). В группе больных ПДБККЛЖ без факторов неблагоприятного прогноза проводились 2 блока АВ и 2 курса СНОР (см. табл. 3). Хирургическое лечение и лучевая терапия не проводились.

2. Критерии диагноза ПДБККЛЖ

Диагностическими критериями первичной ПДБККЛЖ являются:

- 1) первичное опухолевое поражение желудка по данным анамнеза;
- 2) доминирование в клинической картине симптоматики, связанной с опухолевым поражением желудка;
- 3) преобладание массы опухоли в желудке, которая составляет более 75% по отношению к вовлеченным регионарным лимфатическим узлам;
- 4) отсутствие признаков вовлечения костного мозга, массивной спленомегалии, генерализованной (но не регионарной) лимфаденопатии и значительного расширения тени средостения;
- 5) отсутствие в анамнезе других В-клеточных лимфатических опухолей;
- 6) гистологически — диффузный рост крупных, атипичных В-лимфоидных клеток, экспрессирующих общие В-клеточные антигены (CD19, CD20, CD22, CD79a) с размером ядра, в 2 и более раза превышающим размер ядра нормального лимфоцита, с высокой пролиферативной активностью (от 40 до 100%);
- 7) отсутствие антигенов CD34, TdT, характерных для лимфобластной лимфосаркомы, циклина D1, характерного для лимфомы из клеток мантийной зоны;
- 8) отсутствие таких цитогенетических маркеров, как транслокации t(8;14)(q24;q32), t(8;22)(q24;q11), t(2;8)(p12;q24), характерных для лимфомы Беркитта; отсутствие транслокации t(11;14)(q13;q32), характерной для лимфомы из клеток мантийной зоны.

3. Критерии включения в протокол

1. Диагноз первичной ПДБККЛЖ.
2. Возраст 18—65 лет¹.

4. Критерии исключения из протокола

1. ВИЧ-инфекция.
2. Наличие в анамнезе других В-клеточных лимфатических опухолей.
3. Признаки вовлечения костного мозга, генерализованной периферической лимфаденопатии, массивной спленомегалии или увеличения лимфоузлов средостения.
4. Хроническая сердечная недостаточность, класс III—IV по NYHA, фракция выброса менее 50%, нестабильная стенокардия, синусовая брадикардия (ЧСС менее 50 в минуту), АВ-блокада II—III степени, инфаркт миокарда.
5. Почечная недостаточность (уровень сывороточного креатинина более 0,2 ммоль/л), кроме случаев мочекислотной нефропатии на фоне синдрома распада опухоли.

¹ В отсутствие сопутствующей патологии возраст может быть предметом дополнительного обсуждения.

6. Абсолютное число нейтрофилов менее $2 \times 10^9/\text{л}$, уровень тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$.
7. Сепсис, септический шок или другая активная инфекция, угрожающая жизни больного.
8. Гепатит В или С в стадии обострения.
9. Печеночная недостаточность, острый гепатит или активная фаза хронического гепатита (уровень сывороточного билирубина более 1,5 нормы, активность АЛТ и АСТ более 3 норм, протромбиновый индекс менее 70%).
10. Тяжелая пневмония, сопровождающаяся дыхательной недостаточностью (одышка > 30 в минуту, гипоксемия — P_aO_2 менее 70 мм рт. ст.), при невозможности скомпенсировать ситуацию в течение 2—3 дней.
11. Угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечные, кровоизлияние в мозг).
12. Тяжелые психические нарушения (бред, тяжелый депрессивный синдром, другая продуктивная симптоматика).
13. Декомпенсированный сахарный диабет.
14. Беременность.

5. Обследование перед началом терапии (в течение 5 дней)

1. Общий анализ крови (при наличии анемии — с подсчетом ретикулоцитов).
2. Общий анализ мочи.
3. Биохимический анализ крови (общий белок и белковые фракции, креатинин, мочеви́на, моче́вая кислота, билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, электролиты, амилаза).
4. Анализ крови на кислотно-щелочное равновесие (по показаниям).
5. Коагулограмма (АЧТВ, ПТИ, ТВ, фибриноген, XIIa-зависимый фибринолиз).
6. Иммунохимическое исследование сыворотки и мочи.
7. Исследование крови на гепатиты, ВИЧ-инфекцию, сифилис.
8. Группа крови, резус-фактор.
9. Проба Реберга (или клиренс креатинина по формуле Кокрофта—Голта).
10. Электрокардиография.
11. Эхокардиография.
12. Компьютерная томография органов брюшной, грудной полости, малого таза (по показаниям — органов шеи).
13. УЗИ брюшной полости, периферических лимфоузлов, малого таза.
14. Магнитно-резонансная томография органов малого таза, головного и спинного мозга (по показаниям).
15. Осмотр гинеколога.
16. Трепанобиопсия и миелограмма. Определение В-клеточной клонональности методом ПЦР.

17. Фиброгастродуоденоскопия, колоноскопия с биопсией.
18. Лапароцентез, плевральная пункция (по показаниям) с цитологическим, иммунофенотипическим, цитогенетическим исследованиями.
19. Биопсия лимфоузла или другого пораженного органа при технических сложностях, невозможности получения достаточного количества материала из желудка.
20. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования на гистологических срезах парафиновых блоков (CD20, CD79a, CD10, CD34, TdT, MUM-1, CD138, ALK, CD30, CD5, BCL2, BCL6, Ki-67, IgG).
21. Цитологическое исследование (обязательно приготовить несколько не окрашенных мазков в случае необходимости выполнения цитогенетического исследования методом FISH).
22. Цитогенетическое исследование (FISH на отпечатках опухоли или гистологических срезах парафиновых блоков для выявления t(8;14). По показаниям — исследование на t(11;14) и t(14;18).
23. Диагностическая люмбальная пункция с цитологическим исследованием СМЖ.
24. Криоконсервирование спермы.

6. Стадирование ПДБККЛЖ

Для определения распространенности опухолевого процесса используется стадирование по Lugano (1994 г.) (см. Приложение).

7. Схема лечения и дозы препаратов (табл. 1—3)

Таблица 1. Модифицированная программа NHL-BFM-90 (mNHL-BFM-90)

Препараты	Дозы	Дни
Предфаза		
Циклофосфамид	200 мг/м ² в/в капельно	1—5
Дексаметазон	10 мг в/в	1—5
Блок А		
Ифосфамид	800 мг/м ² в/в капельно	1—5
Метотрексат	1000 мг/м ² в/в капельно в течение 12 часов	1
Винкристин	2 мг в/в струйно	1
Доксорубицин	50 мг/м ² в/в капельно	3
Цитарабин	150 мг/м ² в/в капельно 2 раза в сутки	4—5
Этопозид	100 мг/м ² в/в капельно	4—5
Дексаметазон	10 мг/м ² в/в	1—5

Таблица 1 (окончание). Модифицированная программа NHL-BFM-90 (mNHL- BFM-90)

Препараты	Дозы	Дни
Блок В		
Циклофосфан	200 мг/м ² в/в капельно	1—5
Метотрексат	1000 мг/м ² в/в капельно в течение 12 часов	1
Винкристин	2 мг в/в струйно	1
Доксорубин	25 мг/м ² в/в капельно	4—5
Дексаметазон	10 мг/м ² в/в	1—5
СНОР		
Циклофосфан	750 мг/м ² в/в капельно	1
Доксорубин	50 мг/м ² в/в капельно	1
Винкристин	2 мг в/в	1
Преднизолон	100 мг внутрь	1—5

Профилактика нейролейкемии: в 1-й или 2-й день первого курса ПХТ выполняется лечебно-диагностическая люмбальная пункция с интратекальным введением цитостатических препаратов (дексаметазон, 4 мг, цитарабин, 30 мг, метотрексат, 15 мг). При выявлении нейролейкемии пациент исключается из протокола. Если при исследовании СМЖ патологических изменений не выявлено, то во время последующих курсов ПХТ профилактика нейролейкемии у больных ПДБККЛЖ не проводится.

Таблица 2. Дизайн лечения и рестадирования в группе пациентов ПДБККЛЖ с факторами неблагоприятного прогноза

Предфаза*	Блоки А-В	Рестади-рование 1	ПР	Блоки А-В	Рестади-рование 2	ПР	Наблюде-ние
			ЧР	Блоки А-В		ЧР	Снятие с протокола
			Прогрес-сия	Снятие с протокола		Прогрес-сия	Снятие с протокола

* В случае большой массы опухоли протокол интенсивной терапии следует начинать с 5-дневной предфазы, включающей фракционированное введение циклофосфида и дексаметазона. Основная цель предфазы — постепенное уменьшение опухолевой массы и профилактика синдрома распада опухоли.

Таблица 3. Дизайн лечения и рестадирования в группе пациентов ПДБККЛЖ без факторов неблагоприятного прогноза

Предфаза	Блоки А-В	Рестади-рование 1	ПР	2 СНОР	Рестади-рование 2	ПР	Наблюде-ние
			ЧР	Блоки А-В		ЧР	Снятие с протокола
			Прогрес-сия	Снятие с протокола		Прогрес-сия	Снятие с протокола

В случае исходно тяжелого состояния (4 балла по шкале ECOG; табл. 4) можно начать терапию с курса СНОР или блока В.

Таблица 4. Шкала ECOG/ВОЗ

Шкала ECOG	Балл
Нормальная активность	0
Есть симптомы заболевания, но ближе к нормальному состоянию	1
Больше 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе	2
Нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени	3
Не способен обслуживать себя, прикован к постели	4

Очередной курс ПХТ необходимо начинать на 22-й день от первого дня предыдущего курса. При наличии противопоказаний к началу ПХТ (абсолютное число нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов — менее $75 \times 10^9/\text{л}$, некупированный инфекционный очаг и др.) лечение следует отсрочить на 1—2 недели. Если в течение 14 дней гематологическая токсичность 3—4-й степени (табл. 5) не купируется, лечение необходимо отсрочить еще на 7 дней, а в последующем сократить на 25% дозы некоторых противоопухолевых препаратов (циклофосфамида, ифосфамида, цитарабина, этопозиды и метотрексата).

Таблица 5. Шкала гематологической токсичности ВОЗ, 0—4-я степени

Степень	0	1	2	3	4
Гемоглобин, г/л	≥ 120	100—119	80—99	65—79	< 65
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	≥ 4	3,0—3,9	2,0—2,9	1,0—1,9	$< 1,0$
Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	> 150	75—150	50—74	25—49,0	< 25
Гранулоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	≥ 2	1,5—1,9	1,0—1,4	0,5—0,9	$< 0,5$

Показаниями для хирургического лечения являются не купируемое консервативно желудочное кровотечение, декомпенсированный стеноз, перфорация желудка.

8. Критерии эффективности терапии

8.1. Критерии полной ремиссии

1. Полное исчезновение всех клинических, эндоскопических и гистологических признаков заболевания, исчезновение всех обусловленных заболеванием симптомов, а также нормализация биохимических показателей (ЛДГ).

2. Сокращение всех лимфоузлов до нормального размера ($\leq 1,5$ см в наибольшем поперечном диаметре для узлов, имевших до лечения размеры $> 1,5$ см).

8.2. Критерии частичной ремиссии

1. Полное исчезновение всех клинических признаков заболевания, исчезновение всех обусловленных заболеванием симптомов, а также нормализация биохимических показателей (ЛДГ).
2. Уменьшение эндоскопических размеров опухоли при сохранении гистологических признаков болезни.
3. Неполное сокращение размеров лимфоузлов (остаточный размер 1,5 см и более).

8.3. Критерии стабилизации

1. Стабилизация заболевания определяется как эффект меньший, чем частичная ремиссия, но не являющийся прогрессированием заболевания.

8.4. Критерии прогрессирования

1. Увеличение любого ранее определяемого опухолевого очага $\geq 50\%$ у больных с частичной ремиссией и у больных, не имевших эффекта.
2. Появление любого нового очага во время терапии или после ее окончания.

8.5. Критерии рецидива

1. Появление любого нового очага (после полной ремиссии) либо увеличение в размерах ранее существовавших очагов $\geq 50\%$.

9. Сопроводительная терапия

9.1. Водная нагрузка

Необходимо проводить гипергидратацию из расчета 3000 мл/м^2 в сутки в/в, начиная за 1—2 дня до начала химиотерапии и завершая через 3—5 дней после ее окончания, и коррекцию метаболических нарушений. Для оценки состояния водного баланса, предотвращения объемной перегрузки ежедневно взвешивают пациента, контролируют центральное венозное давление 2 раза в день, диурез и баланс жидкости — каждые 6 часов.

9.2. Противоязвенная терапия

Для профилактики эрозивного гастрита назначается омепразол, 20 мг 2 раза в сутки, или ранитидин, 150 мг 2 раза в сутки. При невозможности

перорального приема препаратов — фамотидин (Квамател), 20 мг 2 раза в сутки в/в струйно, или омепразол (Лосек), 20 мг 2 раза в сутки в/в струйно.

9.3. Антикоагулянтная терапия

Для профилактики тромботических осложнений назначают гепарин в начальной дозе 500 ед/ч под контролем АЧТВ. При сохранении гиперкоагуляции дозу увеличивают на 250 ед/ч до достижения АЧТВ, равного 1,5—2,0 нормам. При невозможности проводить круглосуточную инфузию гепарина назначают надропарин (Фраксипарин) в дозе 0,6 мл в сутки п/к.

Критерии прекращения терапии гепарином:

- снижение числа тромбоцитов ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ при наличии большой массы опухоли;
- снижение числа тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ при полной регрессии опухоли;
- геморрагический синдром.

9.4. Противорвотная терапия

Перед введением противоопухолевых препаратов назначают ондансетрон в дозе 8 мг в/в струйно. При возникновении тошноты возможно введение дополнительной дозы препарата.

9.5. Гипоурикемическая терапия

С целью торможения распада ксантина и гипоксантина до мочевой кислоты необходимо назначить аллопуринол, который ингибирует ксантиноксидазу и снижает образование уратов. Препарат принимают в дозе 600 мг в сутки внутрь, начиная за 1—3 дня до начала предфазы и далее непрерывно в течение 1—2 курсов или до достижения ремиссии, после чего дозу аллопуринола до окончания химиотерапии сокращают до 300 мг в сутки.

Так как аллопуринол замедляет метаболизм метотрексата и повышает его концентрацию в крови, рекомендуется не принимать препарат в течение 48 часов от начала инфузии метотрексата.

9.6. Гипогликемическая терапия

Во время курса химиотерапии необходимо проводить мониторинг уровня глюкозы крови 1 раз в сутки. При выявлении гипергликемии — контроль уровня глюкозы натошак, до и через 2 часа после еды; консультация эндокринолога по поводу назначения гипогликемической терапии.

9.7. Введение фолината кальция

Фолинат кальция (Лейковорин) в дозе 25 мг вводится внутрь и внутривенно через 6 часов после окончания инфузии метотрексата, крат-

ность введения — 6 раз в сутки, длительность — 4 дня или до снижения концентрации метотрексата в сыворотке ниже 0,1 мкмоль/л.

9.8. Введение месны

Основным осложнением, возникающим на фоне введения ифосфамида, является геморрагический цистит. В основе его развития лежит уротоксическое действие акролеина, метаболита ифосфамида, который высвобождается при гломерулярной фильтрации.

С целью профилактики геморрагического цистита вводится месна в дозе 400 мг 3 раза в сутки (параллельно с инфузией ифосфамида, через 4 и 8 часов после инфузии) в 1—5-й дни.

9.9. Введение препаратов колониестимулирующего фактора

Всем пациентам рекомендуется введение препаратов Г-КСФ в дозе 300—480 мкг в сутки при снижении числа лейкоцитов ниже $1,0 \times 10^9/\text{л}$. Противопоказанием к введению препаратов Г-КСФ служит реактивация вирусной инфекции.

9.10. Коррекция электролитных и биохимических нарушений

Выполняют контроль уровней калия, кальция, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, общего белка, альбумина, фосфатов.

9.11. Овариопротекция

Все женщины фертильного возраста перед началом лечения должны пройти тест на беременность. Для овариопротекции используются монофазные комбинированные гестаген-эстрогенные контрацептивные препараты (Логест, Регулон), по 1 таблетке в день непрерывно.

9.12. Криоконсервирование спермы

Мужчинам фертильного возраста перед началом химиотерапии предлагается криоконсервирование спермы.

9.13. Антимикробная терапия

Антибактериальная терапия и профилактика грибковой инфекции осуществляются согласно протоколу, разработанному в ГНЦ.

10. Инструкция по назначению противоопухолевых препаратов

1. **Метотрексат** назначается в дозе 1000 мг/м^2 в 1-й день каждого курса. Препарат вводится в течение 12 часов непрерывно. Накануне и в первые три дня курса проводятся водная нагрузка, как минимум 2 л в сутки, и введение 4% гидрокарбоната натрия в дозе 70 мл 4 раза в день. Для снижения токсического действия препарата через 6 часов после окончания инфузии начинается введение фолината кальция (Лейковорин), 25 мг в/в струйно и 25 мг внутрь 6 раз в сутки. Контроль уровней мочевины и креатинина, концентрации метотрексата в крови проводится через 48 часов от начала инфузии препарата. При высоком уровне метотрексата в сыворотке продолжают введение Лейковорина до полной элиминации препарата.

Коррекция дозы: при клиренсе креатинина ниже 60 мл/мин доза снижается на 50%; при уровне билирубина больше 1,5 нормы, активности АСТ более 180 ед/л доза снижается на 25%.

Метотрексат является нефротоксичным препаратом, так как на 90% выводится почками, поэтому при наличии почечной недостаточности, особенно из-за нарушения оттока мочи при сдавлении мочеточников опухолевым конгломератом, введение метотрексата откладывают до ее разрешения (после разрешения почечной недостаточности метотрексат можно перенести с 1-го дня блока А на 5-й день). Дозу метотрексата рассчитывают по скорости клубочковой фильтрации (СКФ): при нормальной СКФ вводят полную дозу препарата, при 70—80 мл/ч — не более 500 мг/м^2 , при 50—70 мл/ч — 250 мг/м^2 , при $< 50 \text{ мл/ч}$ метотрексат не вводят. На последующих курсах при нормальной функции почек используют дозу метотрексата, указанную в протоколе.

Остаточную концентрацию метотрексата в сыворотке определяют через 24, 36, 42 и 48 часов от начала инфузии и далее, при необходимости, через каждые 6 часов до ее нормализации. Обычно концентрация метотрексата нормализуется через 48 часов ($\leq 0,4 \text{ ммоль/л}$). В случае задержки выведения метотрексата увеличивают гидратацию до 4—6 л в сутки, проводят форсированный диурез и продолжают введение Лейковорина с увеличением его дозы:

- до 30 мг/м^2 , если концентрация метотрексата составляет от 1 до 2 ммоль/л на 48-й час от начала инфузии;
- до 45 мг/м^2 , если концентрация метотрексата составляет от 2 до 3 ммоль/л на 48-й час от начала инфузии;
- до 60 мг/м^2 , если концентрация метотрексата составляет от 3 до 4 ммоль/л на 48-й час от начала инфузии;
- до 75 мг/м^2 , если концентрация метотрексата составляет от 4 до 5 ммоль/л на 48-й час от начала инфузии.

В случае незначительного снижения уровня метотрексата на фоне консервативных мероприятий в течение 2 суток проводят плазмообмены

в объеме не менее 2 литров с замещением донорской плазмой и альбумином. Частота проведения и количество плазмобменнов зависят от темпа снижения концентрации метотрексата в крови.

2. **Доксорубин** назначается в дозе 50 мг/м^2 в 3-й день в блоке А и 25 мг/м^2 в 4—5-й дни в блоке В. Препарат разводится в 100 мл физиологического раствора и вводится в течение 20 минут. У пациентов старше 60 лет для снижения кардиотоксического действия доксорубина возможно применение дексразоксана (Кардиоксан).

Коррекция дозы при нарушении функции печени. У пациентов с гипербилирубинемией доза доксорубина должна быть уменьшена в соответствии с концентрацией общего билирубина: на 50% при концентрации билирубина в сыворотке в 1,5—3 раза выше нормы; на 75% при концентрации билирубина в сыворотке в 3—5 раз выше нормы.

3. **Ифосфамид** назначается в дозе 800 мг/м^2 с 1-го по 5-й день блока А. Препарат разводится в 500 мл физиологического раствора. Длительность инфузии ифосфамида — 30 минут. Для профилактики геморрагического цистита вводится месна (Уромитексан) в дозе 400 мг параллельно с инфузией ифосфамида, через 4 и 8 часов после инфузии.

Коррекция дозы: при клиренсе креатинина ниже 60 мл/мин назначают 75% дозы препарата.

4. **Винкристин** назначается в дозе 2 мг внутривенно струйно в 1-й день химиотерапии.

Коррекция дозы: при уровне билирубина в 1,5—3 раза выше нормы или активности АСТ 60—180 ед/л дозу снижают на 50%, при уровне билирубина более 3 норм или активности АСТ более 180 ед/л препарат не назначают.

5. **Циклофосфамид** назначается в дозе 200 мг/м^2 в 1—5-й дни блока В. Препарат разводят в 250—500 мл физиологического раствора. Длительность инфузии циклофосфамида — 20 минут.

Коррекция дозы: при уровне билирубина, равном 3—5 нормам, или активности АСТ более 180 ед/л дозу уменьшают на 25%.

6. **Этопозид** назначается в дозе 120 мг/м^2 в 4—5-й дни блока А. Препарат растворяют в 250—500 мл физиологического раствора и вводят в течение 30—60 минут.

Коррекция дозы: при уровне билирубина, равном 1,5—3 нормам, или активности АСТ 60—180 ед/л дозу уменьшают на 50%, при уровне билирубина более 3 норм препарат не назначают.

7. **Цитарабин** назначается в дозе 150 мг/м^2 каждые 12 часов в 4-й и 5-й дни блока А. Растворяют в 250—500 мл физиологического раствора, вводят в течение 30—60 минут.

Коррекция дозы: при клиренсе креатинина ниже 60 мл/мин назначается 50% дозы препарата.

8. **Дексаметазон** назначают в дозе 10 мг/м^2 в 1—5-й дни курса, вводят внутривенно капельно в 100—250 мл физиологического раствора.

11. Контрольное обследование

Контрольное обследование с целью оценки эффекта лечения проводится после 2-го и 4-го курсов ПХТ, на момент прекращения терапии, а также после любого курса в случае прогрессирования заболевания.

В случае достижения полной ремиссии контрольное обследование проводится через месяц после окончания лечения, в дальнейшем — каждые 3 месяца в течение первого года, каждые 6 месяцев в течение двух последующих лет и далее 1 раз в год.

Контрольное обследование включает:

- 1) клинический анализ крови;
- 2) биохимический анализ крови (общий белок и белковые фракции, креатинин, мочевины, мочевиная кислота, билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, электролиты);
- 3) иммунохимическое исследование сыворотки и мочи при наличии парапротеина в дебюте заболевания;
- 4) коагулограмму (АЧТВ, ПТИ, тромбиновое время, фибриноген);
- 5) фиброгастродуоденоскопию и биопсию остаточного опухолевого образования (при его наличии);
- 6) электрокардиографию;
- 7) эхокардиографию;
- 8) УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза;
- 9) компьютерную томографию органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза.

12. Критерии удлинения интервалов между курсами и основания для снятия пациентов с протокола

При развитии тяжелых осложнений возможно удлинение межкурсовых интервалов.

1. Декомпенсация сердечной недостаточности, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда.
2. Острая почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа.
3. Печеночная недостаточность (уровень общего билирубина более 1,5 нормы, протромбиновый индекс менее 70%).
4. Острый панкреатит.
5. Тяжелые инфекционные осложнения: пневмония, сепсис, неэффективность антимикробной терапии.
6. Угрожающие жизни кровотечения (кровоизлияние в головной мозг, желудочно-кишечное кровотечение, маточное кровотечение).
7. Декомпенсированный сахарный диабет, не поддающийся лечению или требующий назначения высоких доз этого препарата.
8. Уровень лейкоцитов менее $2 \times 10^9/\text{л}$, уровень тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$.

9. Ранний послеоперационный период.

При длительности межкурсового интервала более 28 дней пациента снимают с протокола.

13. Поддерживающая терапия

После выполнения протокола и достижения полной ремиссии пациентам не показана поддерживающая терапия.

Литература

1. Поддубная ИВ. Лимфосаркома желудочно-кишечного тракта. Клиника. Диагностика. Лечение. Дис. ... докт. мед. наук. — М., 1985.
2. Connor J, Ashton-Key M. Gastric and intestinal diffuse large B-cell lymphomas are clinically and immunophenotypically different. An immunohistochemical and clinical study. *Histopathology* 2007; 51:697–703.
3. Chen Y, Hu X, Liang A. High BCL-6 expression predict better prognosis, independent of BCL-6 translocation status, translocation partner or BCL-6 deregulating mutations, in gastric lymphoma. *Blood* 2006; 108:2373–2383.
4. Koch P, Probst A, Berdel W et al. Treatment results in localized primary gastric lymphoma: data of patients registered within the German Multicenter Study (GIT NHL 02/96). *J Clin Oncol* 2005; 28:1–10.
5. Cogliatti S, Griesser H, Peng H et al. Significantly different BCL-2 expression profiles in gastric and non-gastric primary extranodal high-grade B-cell lymphomas. *J Pathol* 2000; 192:470–478.
6. Harris N. High-grade B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma. WHO definition. *Journal of Hematopathology* 2008; 1: 20.
7. Koch P, Valle F, Berdel W et al. Primary Gastrointestinal Non-Hodgkin's Lymphoma: II. Combined surgical and conservative or conservative management only in localized gastric lymphoma - results of the prospective German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 2001; 18:3874–3883.
8. Fischbach W, Dragosics B, Kolve-Goebeler M et al. Primary gastric B-cell lymphoma: Results of prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2000; 119: 1191–1202.
9. Hjermsstad MJ, Hollender A, Warloe T et al. Quality of the life after total or partial gastrectomy for primary gastric lymphoma. *Acta Oncol* 2006; 45:202–209.
10. Liu HT, Hsu C, Chen CL et al. Chemotherapy alone versus surgery followed by chemotherapy for stage I/II large-cell lymphoma of stomach. *Am J Hematol* 2000; 64:175–179.
11. Raderer M, Valencak J, Osterreicher C et al. Chemotherapy for the treatment of patients with primary high grade gastric B-cell lymphoma of modified Ann Arbor stages IE and IIE. *Cancer* 2000; 88:1979–1985.
12. Avilés A, Nambo MJ, Neri N et al. The role of surgery in primary gastric lymphoma: Results of a controlled clinical trial. *Ann Surg* 2004; 240:44–50.
13. Nakamura S, Matsumoto T, Iida M. Primary gastrointestinal lymphoma in Japan. A clinicopathologic analysis of 455 patients with special reference to its time trends. *Cancer* 2003; 10:2462–2473.

14. Park Y, Kim W, Bang M et al. What is stage II in high-grade primary gastric lymphoma? How to define the range of “localized disease”. Leuk Res 2007; 31:1039–1043.
15. Wohrer S, Puspok A, Drach J et al. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (R-CHOP) for treatment of early-stage gastric diffuse large B-cell lymphoma. Ann Oncol 2004; 15:1086–1090.
16. Park Y, Kim W, Bang S et al. Prognostic factor analysis and proposed prognostic model for conventional treatment of high-grade primary gastric lymphoma. Eur J Haematol 2006; 77:304–308.

Приложения

Приложение 1. Признаки неблагоприятного прогноза

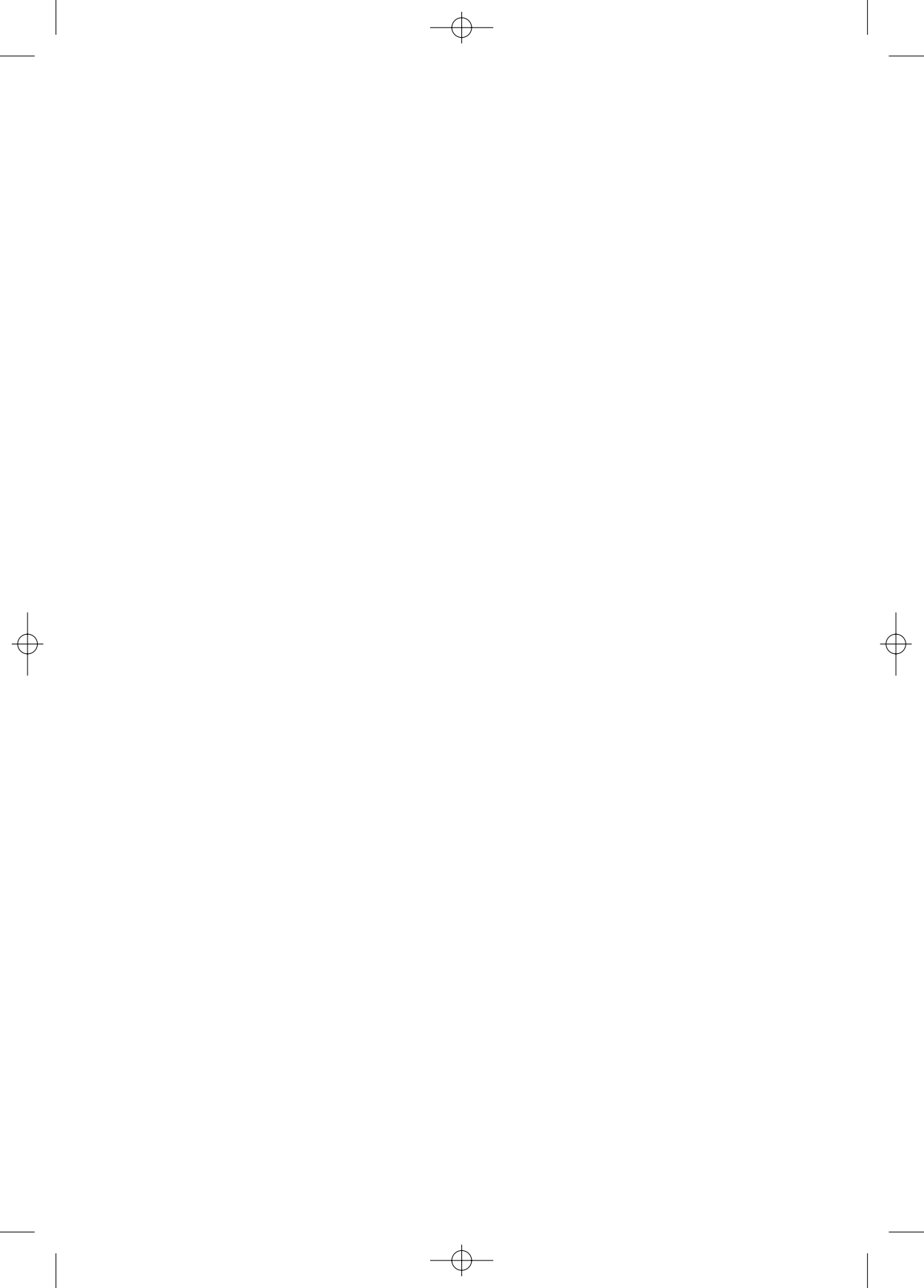
1. Стадия более IE.
2. В-симптомы.
3. Концентрация ЛДГ выше нормы.
4. Размеры опухоли более 10 см.

Приложение 2. В-симптомы

1. Необъяснимая лихорадка выше 38°C.
2. Ночные проливные поты.
3. Потеря более 10% веса за последние 6 месяцев.

Приложение 3. Модифицированная система стадирования гастроинтестинальных лимфом по Lugano (1994 г.)

Стадия	Критерии
IE	Единичное или множественное поражение желудка, ограниченное его стенкой
IE1	Вовлечение слизистого и подслизистого слоя
IE2	Глубже подслизистого слоя
II	Единичное или множественное поражение желудка с вовлечением лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы
IIЕ1	Вовлечение регионарных лимфатических узлов
IIЕ2	Поражение отдаленных лимфатических узлов
IIIЕ	Пенетрация в соседние органы
IVE	Множественное экстранодальное поражение или вовлечение желудка и лимфатических узлов выше диафрагмы (ранее стадия IIIЕ)



**А. К. Морозова, Е. Е. Звонков,
С. К. Кравченко**

**Лечение взрослых больных
диффузной
В-крупноклеточной
лимфомой с первичным
поражением костей по
модифицированной
программе NHL-BFM-90**

Руководитель протокола

С. К. Кравченко
тел. +7 (495) 613-2446
krav@blood.ru

Координаторы

А. К. Морозова
тел. +7 (495) 612-2361
annmo8@mail.ru

Е. Е. Звонков
тел. +7 (495) 612-2361
dr.zvonkov@gmail.com

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

1. Первичная лимфома костей

1.1. Общие данные

До 20—30% всех лимфом исходно развиваются вне гемопоэтических органов (костный мозг, селезенка, лимфоузлы, тимус, миндалины), то есть являются экстранодальными [1]. Первичная лимфома костей (ПЛК) является одной из редких экстранодальных лимфатических опухолей.

Вовлечение костной ткани при гемобластозах впервые описано А. И. Щастным в 1876 г. у больных хроническим миелолейкозом [2]. Первое описание поражения лимфатической опухолью скелета принадлежит С. Oberling (1928 г.). Он рассматривал первичные лимфомы костей как один из вариантов саркомы Юинга [3]. После описания в 1936 г. 17 случаев первичной ретикулосаркомы костей заболевание было включено J. Ewing в классификацию опухолей костей Комитета по костным саркомам при Американской ассоциации хирургов [4, 5]. В дальнейшем J. Ewing в своих работах (1940—1942 гг.) неоднократно подчеркивал, что ретикулоклеточная саркома костей является самостоятельной нозологической единицей с наилучшим прогнозом по сравнению с другими злокачественными опухолями костей. Первоначально ПЛК рассматривалась как медленно растущая локальная опухоль, при которой хороший эффект дают как хирургическое лечение (ампутации), так и лучевая терапия [4, 6, 7]. Термин «первичная лимфома костей» впервые предложил Dahlin в 1965 г., после того как был доказан лимфоидный фенотип клеток опухоли [6].

Первичные злокачественные опухоли скелета составляют лишь 0,2% от всех онкологических заболеваний, а ПЛК составляет 5% первичных злокачественных опухолей костей и 5—7% неходжкинских экстранодальных лимфом. В соответствии с данными Национального института рака в последние десятилетия заболеваемость ПЛК, так же как и другими лимфатическими опухолями, возросла, что связывается с увеличением числа пациентов с иммунодефицитом [8].

Диагноз «первичная лимфома костей» устанавливается при первичном очаговом или множественном поражении костей и отсутствии признаков диссеминированного вовлечения костного мозга. Возможно вовлечение регионарных лимфоузлов и окружающих мягких тканей. При длительном течении заболевания (более 6 месяцев) нередко выявляются отдаленные нодальные и висцеральные очаги опухоли, что не исключает диагноза ПЛК [9, 10]. Критерии диагноза ПЛК отличаются в разных публикациях: в ряде исследований анализируются только случаи без вовлечения регионарных лимфоузлов, мягких тканей, исключаются также пациенты с множественным поражением скелета [11—15]. Некоторые авторы включают в группу ПЛК случаи с системным вовлечением костного мозга [11].

1.2. Клиническая картина. Дифференциальный диагноз

Наиболее частой локализацией ПЛК являются длинные трубчатые кости, плоские кости, позвоночник в сочетании с поражением окружаю-

щих мягких тканей [11, 12]. Как и другие злокачественные опухоли костей, ПЛК относительно редко локализуется в дистальных отделах конечностей (стопы, кисти) [16]. В клинической картине доминируют болевой синдром, отек вследствие лимфовенозной компрессии опухолью, возможны патологические переломы, признаки сдавления спинного мозга при поражении позвоночника. Факторами риска развития патологических переломов являются выраженная деструкция коркового слоя, остеопороз, большой объем биопсии. Для ПЛК характерно длительное бессимптомное течение даже при большом объеме опухоли [6, 12, 13, 17]. Пик заболеваемости отмечается в возрасте 40—50 лет, мужчины болеют примерно в два раза чаще (соотношение мужчин и женщин — 1,8:1) [13]. В целом, клинические проявления ПЛК неспецифичны и могут напоминать симптомы других опухолевых и воспалительных заболеваний костей и мягких тканей.

Дифференциальная диагностика проводится с другими первичными опухолями костей (саркома Юинга, остеогенная саркома), метастазами нейробластомы, множественной миеломой / солитарной плазмочитомой, остеомиелитом [12]. Уже со времени выделения ПЛК как отдельной нозологии исследователи столкнулись с проблемой дифференциальной диагностики с другими опухолевыми и воспалительными заболеваниями костей. В настоящее время, несмотря на появление новых методов диагностики (КТ, МРТ, сцинтиграфия), четких критериев лучевой диагностики, позволяющих провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями костно-мышечной системы, по-прежнему не существует [5—7, 9, 13, 18].

1.3. Морфологические варианты ПЛК

У взрослых 90% случаев лимфатических опухолей костей и мягких тканей составляет ДБККЛ. Остальные 10% включают в себя лимфому Беркитта, фолликулярную лимфому, Т-клеточные лимфомы, лимфому из клеток маргинальной зоны [11, 18]. У детей чаще встречаются лимфома Беркитта, анаплазированная Т-крупноклеточная лимфома, лимфобластная лимфома и, реже, ДБККЛ [19].

1.4. Методы диагностики

1.4.1. Рентгенография. Компьютерная томография (КТ). Магнитно-резонансная томография (МРТ)

Как отмечалось выше, наиболее частой локализацией являются диафизы и/или метафизы длинных трубчатых костей. При рентгенографии обычно выявляются рентгенопозитивный литический очаг с нечеткими границами или изменения по типу кости, «изъеденной молью». В половине случаев в процесс вовлекаются окружающие мягкие ткани. При выраженной кортикальной деструкции возможно развитие патологических переломов. Между пораженной и нормальной костью выявляется об-

ширная зона переходных изменений. Возможно формирование невыраженной периостальной реакции [11—13].

МРТ при ПЛК является наиболее точным методом структурной диагностики. Описаны случаи, когда при распространенной опухолевой инфильтрации, локализованной только в костном мозге, наблюдалось отсутствие соответствующих патологических изменений при КТ, рентгенографии и скинтиграфии. В таких случаях только при МРТ удастся оценить истинный объем поражения. Наиболее информативен T1-взвешенный режим с в/в контрастированием, при котором определяются патологические зоны изоинтенсивного или гипоинтенсивного сигнала [13].

1.4.2. Остеосцинтиграфия. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ)

Для выявления отдаленных очагов ПЛК применяются методы радионуклидной диагностики (скинтиграфия, ПЭТ).

Остеосцинтиграфия уже более 50 лет используется для оценки распространенности опухолевого поражения костей. Основной недостаток метода — низкая специфичность в диагностике остеолитических метастазов. Так как при ПЛК в 90% случаев выявляются именно литические очаги, остеосцинтиграфия нередко дает ложноотрицательные результаты даже при распространенном поражении костей. Однако метод по-прежнему остается рутинным в диагностике ПЛК, что связано с его низкой стоимостью и широкой доступностью [20].

ПЭТ по сравнению с остеосцинтиграфией обладает большей специфичностью в выявлении поражения костей (97,6% против 80,9%) [21]. Кроме того, ПЭТ, проведенная в режиме исследования «всего тела», позволяет выявить отдаленные внекостные очаги, что важно для оценки распространенности заболевания [22].

Результаты радионуклидной диагностики имеют большое значение у больных ПЛК с локальной стадией (IE, IIE), установленной по данным стандартного протокола обследования (КТ, рентгенография, МРТ). Именно в этой группе выявление дополнительных очагов опухоли может повлиять на выбор дальнейшей полихимиотерапии (ПХТ).

1.4.3. Гистологическое, иммуногистохимическое и цитогенетическое исследования

При подозрении на опухоль и решении вопроса об оперативном лечении необходимы гистологическое и иммуногистохимическое исследования биопсийного материала. Значительные трудности для проведения дополнительных исследований зачастую создают малое количество и плохое качество биопсийного материала, а также декальцинация, которой в большинстве случаев подвергаются биоптаты костей [12].

Гистологическая картина и иммунофенотип при поражении костей не отличаются от ДБККЛ других локализаций [13]. Специфических хромосомных аномалий при ДБККЛ костей не описано.

1.5. Стадирование

Согласно модифицированной Анн-Арборской классификации экстра nodальных лимфатических опухолей, стадия IЕ устанавливается при локальном поражении в одной кости, стадия IIE — в случае вовлечения регионарных лимфоузлов, при стадии IVE отмечается множественное очаговое поражение костей. Во всех случаях возможно вовлечение окружающих мягких тканей. Генерализованное поражение лимфоузлов (стадия III) является критерием исключения для диагноза ДБККЛ костей [9, 18].

1.6. Лечение

Достоверно оценить прогноз и эффективность разных видов лечения у пациентов с ПЛК долгое время было сложно. Основной проблемой было несовершенство методов диагностики (отсутствие КТ, МРТ, сцинтиграфии, трепанобиопсии, иммуногистохимического исследования); в результате в группу ПЛК нередко попадали случаи саркомы Юинга, остеосаркомы, остеомиелита и генерализованных лимфом с вторичным вовлечением скелета [6, 13, 23, 24]. Кроме того, анализ ретроспективных данных осложняли небольшое количество пациентов и отсутствие единой тактики лечения: часть больных подвергались хирургическому лечению с последующей лучевой терапией (ЛТ) или без нее, другой части пациентов проводилась только ЛТ, и небольшая доля больных получала комбинированную химиолучевую терапию по разным схемам (СНОР, VACOP/m-VACOP, m-VACOD, C-MOPP, CVP, PROMACE-СУТАВОМ, MACOP-B, CAVP, VACOP-B, ОРЕС и др.); существенный разброс отмечался и в количестве курсов ПХТ (от 2 до 18). Однако, несмотря на многочисленные погрешности в ранних работах, посвященных ПЛК, было очевидно, что прогноз у таких пациентов значительно лучше по сравнению с больными другими злокачественными опухолями скелета, что подтверждается результатами современных исследований [11—13, 25].

1.6.1. Хирургическое лечение

В отличие от других опухолей костей при ПЛК роль хирургии ограничивается открытой биопсией. Проведение оперативного вмешательства возможно при угрозе или возникновении патологического перелома [13].

1.6.2. ПХТ. Факторы неблагоприятного прогноза (ФНП)

ДБККЛ костей является химиочувствительной опухолью. В качестве терапии первой линии применяют СНОР и СНОР-подобные курсы. Пятилетняя общая выживаемость достигает 80% у больных с локальными стадиями и уменьшается до 20% при наличии ФНП: повышенный уровень ЛДГ, множественное поражение костей и мягких тканей, В-симптомы, размер опухоли более 6 см, локализация в костях таза и позвоночника, вовлечение регионарных лимфоузлов [11, 14, 15, 25]. Эффектив-

ной терапии ДБККЛ костей с факторами неблагоприятного прогноза в настоящее время нет. В литературе имеются только единичные и противоречивые сообщения об эффективности включения ритуксимаба в традиционные схемы полихимиотерапии больных ДБККЛ костей с ФНП [17, 18, 26].

Существенны различия в результатах лечения первичной ДБККЛ костей у взрослых и детей. Особенности ПЛК в детском возрасте являются агрессивное течение с быстрой генерализацией опухоли (на момент начала ПХТ у большинства пациентов устанавливается стадия IVE), выраженные симптомы интоксикации, высокая частота вторичного вовлечения центральной нервной системы. Несмотря на очевидную разницу в течении заболевания, прогноз у детей с ПЛК существенно лучше, чем у взрослых [11, 13, 19, 27, 28]. В педиатрической практике одним из основных путей преодоления химиорезистентности является первичная интенсификация ПХТ. Children's Cancer Group проведено ретроспективное исследование эффективности высокодозной ПХТ у детей с первичной ДБККЛ костей. Безрецидивная пятилетняя выживаемость составила 93% в общей группе и 80% у больных с множественными ФНП, то есть интенсификация терапии при ДБККЛ костей у детей оказалась высокоэффективной [19]. Согласно результатам недавно проведенных исследований, у взрослых пациентов также доказана высокая эффективность интенсивной ПХТ при нодальной и некоторых видах экстранодальной ДБККЛ (желудка, кишки). Кроме того, в этих работах показано, что возможности современной сопроводительной терапии позволяют применять протоколы высокодозной ПХТ и для взрослых пациентов [29, 30]. Интенсивная ПХТ у взрослых пациентов с ДБККЛ костей ранее не использовалась.

Литературные данные указывают на значительную разницу в результатах лечения пациентов с локальной стадией [13, 31, 32]. Как обсуждалось выше, одной из причин такого расхождения является недостаточное обследование больных при оценке распространенности поражения, так как стадия заболевания — один из ведущих факторов, определяющих эффективность ПХТ. Fidias и соавт. и Christie и соавт. показали, что у больных ПЛК с локальной IЕ стадией заболевания, получивших СНОР и СНОР-подобные курсы в сочетании с лучевой терапией (ЛТ), общая пятилетняя выживаемость составила 90% [15, 17]. В то же время по данным Dusey и соавт. общая пятилетняя выживаемость в соответствующей группе составила 69% [33]. Объяснением такой разницы в результатах лечения, вероятно, является включение в группу с локальной стадией пациентов с множественными очагами опухоли, не выявленными при первичном стадировании. Так, в работе Remier и соавт. у 10 из 12 пациентов с первично «локальными» стадиями ПЛК при дополнительном обследовании (лимфангиография, остеосцинтиграфия) было обнаружено множественное поражение костей, мягких тканей и/или лимфоузлов. Поэтому, как подчеркивают авторы, перед установлением IЕ и IIЕ стадии ПЛК необходимо проводить комплексное стадирование для выявления всех очагов опухоли [31]. Кроме того, в результате недостаточно полного

первичного обследования в исследования могут быть включены больные с вторичным поражением костей и мягких тканей, что нередко наблюдается при распространенных стадиях лимфатических опухолей с отдаленными нодальными и/или внекостными экстранодальными очагами. Как известно, результаты лечения в таких случаях значительно хуже, чем при изолированном поражении костей [10, 11, 15, 25, 34]. Sweet и соавт. описали несколько случаев «первичного» поражения скелета, которое при дообследовании оказалось компонентом генерализованной опухоли [35].

1.6.3. Лучевая терапия

До 60-х гг. прошлого века стандартом лечения ПЛК была лучевая терапия. Однако, несмотря на быстрый клинический эффект, в первые несколько лет после лечения отмечалась высокая частота рецидивов [28]. В настоящее время необходимость применения лучевой терапии является дискуссионным вопросом. При истинно локальных стадиях использование только ЛТ позволяет добиться пятилетней безрецидивной выживаемости от 35 до 50%, а рецидивы в большинстве случаев являются отдаленными от области первичной локализации опухоли [7, 13, 31, 36]. При вовлечении регионарных лимфоузлов (стадия IIE) применение только ЛТ оказалось неэффективным [37, 38]. Достоверно не улучшает результатов лечения при распространенном опухолевом поражении (стадии IIE, IVE) и использование консолидирующей ЛТ после ПХТ [14, 31, 39]. Рецидивы, развивающиеся в этой группе больных, могут быть как локальными, так и отдаленными [13, 40]. Суммарная доза облучения (40—45 Гр), которую получают больные ПЛК для достижения локального контроля, выше, чем при лимфомах другой локализации [17]. Проведение ЛТ сопряжено с риском развития ранних (анкилозы, патологические переломы) и поздних (вторичные опухоли) осложнений [41].

1.6.4. Программа ПХТ NHL-BFM-90

Основной целью создания нового протокола — модифицированной программы NHL-BFM-90 (mNHL-BFM-90) — было повышение эффективности лечения больных ДБККЛ за счет интенсификации терапии. За основу взята программа NHL-BFM-90 (блоки AA-BB-CC), которая применяется для лечения лимфомы Беркитта (у взрослых и детей), ДБККЛ у детей, а также анаплазированной Т-крупноклеточной лимфосаркомы. Она была исходно нами применена у 6 взрослых больных ДБККЛ с генерализованным поражением (III—IV стадии), из которых полной ремиссии достигли только 2 (33,3%) пациента. Кроме низкой эффективности мы столкнулись также с осложнениями: после 1-го курса ПХТ у 1 больного развилась острая почечная недостаточность, а у 3 пациентов отмечалось повышение активности аминотрансфераз (АСТ, АЛТ) свыше 5 норм, то есть до 3-й степени токсичности, что заставило нас модифицировать указанный протокол NHL-BFM-9. Продолжительность введения метотрексата сокращена с 24 до 12 часов, доза снижена с 5 г/м² до

1,0 г/м². Однако, так как у детей с лимфомой Беркитта и ДБККЛ в группе неблагоприятного прогноза по МПИ при снижении дозы метотрексата с 5 г/м² до 1,5 г/м² результаты лечения хуже, для повышения эффективности к блоку А был добавлен доксорубицин, 50 мг/м² в 3-й день. К блоку С был добавлен метотрексат в дозе 1,0 г/м² в течение 12 часов.

2. Критерии диагноза первичной ДБККЛ костей

Диагностическими критериями первичной ДБККЛ костей являются:

- 1) очаговое поражение одной или нескольких костей, возможно поражение окружающих мягких тканей и регионарных лимфоузлов;
- 2) отсутствие поражения костного мозга;
- 3) отсутствие отдаленных нодальных и висцеральных очагов поражения;
- 4) диффузный, диффузно-очаговый, очаговый рост крупных и/или средних размеров атипичных В-лимфоидных клеток, экспрессирующих общие В-клеточные антигены (CD19, CD20, CD22, CD79a) с размером ядра, в два и более раза превышающим размер ядра нормального лимфоцита, с высокой пролиферативной активностью (от 40 до 100%);
- 5) отсутствие цитогенетических маркеров лимфомы Беркитта [перестройка гена *C-MYC*, транслокация (8;14)(q24;q32)].

3. Критерии включения в протокол

1. Диагноз первичной ДБККЛ костей.
2. Множественное поражение костей (IV стадия по Анн-Арборской классификации), I—II стадии с наличием факторов неблагоприятного прогноза.
3. Возраст 18—65 лет¹.

4. Критерии исключения из протокола

1. Поражение костного мозга.
2. Отдаленные нодальные и висцеральные очаги опухоли.
3. Предшествующая терапия ДБККЛ.
4. Хроническая сердечная недостаточность, класс III—IV по NYHA, фракция выброса менее 50%, нестабильная стенокардия, синусовая брадикардия (ЧСС менее 50 в минуту), АВ-блокада II—III степени, инфаркт миокарда.

¹ В отсутствие сопутствующей патологии возраст может быть предметом дополнительного обсуждения.

5. Почечная недостаточность (уровень сывороточного креатинина более $0,2$ ммоль/л), кроме случаев мочекишечной нефропатии на фоне синдрома распада опухоли.
6. Абсолютное число нейтрофилов менее 2×10^9 /л, уровень тромбоцитов менее 50×10^9 /л.
7. Сепсис, септический шок или другая активная инфекция, угрожающая жизни больного.
8. Гепатит В или С в стадии обострения.
9. Печеночная недостаточность, острый гепатит или активная фаза хронического гепатита (уровень сывороточного билирубина более $1,5$ нормы, активность АЛТ и АСТ более 3 норм, протромбиновый индекс менее 70%).
10. Тяжелая пневмония, сопровождающаяся дыхательной недостаточностью (одышка > 30 в минуту, гипоксемия — P_aO_2 менее 70 мм рт. ст.), при невозможности компенсировать ситуацию в течение $2-3$ дней.
11. Угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечные, кровоизлияние в мозг).
12. Тяжелые психические нарушения (бред, тяжелый депрессивный синдром, другая продуктивная симптоматика).
13. Декомпенсированный сахарный диабет.
14. Беременность.

5. Обследование перед началом терапии

1. Общий анализ крови (при наличии анемии — с подсчетом ретикулоцитов).
2. Общий анализ мочи.
3. Биохимический анализ крови (общий белок и белковые фракции, креатинин, мочеви́на, моче́вая кислота, билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, электролиты, амилаза, глюкоза, ионизированный кальций).
4. Анализ крови на кислотно-щелочное равновесие (по показаниям).
5. Коагулограмма (АЧТВ, ПТИ, ТВ, фибриноген, XIIa-зависимый фибринолиз).
6. Иммунохимическое исследование сыворотки и мочи.
7. Исследование крови на гепатиты, ВИЧ-инфекцию, сифилис.
8. Группа крови, резус-фактор.
9. Проба Реберга (или клиренс креатинина по формуле Кокрофта—Голта).
10. Электрокардиография.
11. Эхокардиография.
12. Компьютерная томография органов брюшной, грудной полости, малого таза.
13. УЗИ брюшной полости, периферических лимфоузлов, малого таза.
14. Магнитно-резонансная томография головного мозга.

15. Осмотр гинеколога.
16. Фиброгастроудоденоскопия, колоноскопия с биопсией при наличии видимых изменений слизистой.
17. Диагностическая люмбальная пункция с цитологическим исследованием СМЖ.
18. Криоконсервирование спермы.
19. Открытая биопсия пораженной кости и/или мягких тканей. В случае если биопсия пациенту проведена в другом лечебном учреждении, по возможности следует выполнить повторную биопсию, так как материал парафиновых блоков в большинстве случаев подвергается декальцинации, что исключает возможность проведения дополнительных исследований.
20. Позитронно-эмиссионная томография «всего тела» с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой.
21. Магнитно-резонансная томография пораженной области с в/в контрастированием.
22. Компьютерная томография пораженной области.
23. Двусторонняя трепанобиопсия и миелограмма.
24. Исследование суспензии клеток костного мозга на наличие В-клеточной клональности по перестройкам генов тяжелых цепей иммуноглобулинов методом ПЦР.
25. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования на гистологических срезах парафиновых блоков (CD20, CD79a, CD10, CD34, TdT, MUM-1, CD138, ALK, CD30, CD5, BCL2, BCL6, Ki-67, sIg).
26. Цитологическое исследование (обязательно приготовить несколько неокрашенных мазков в случае необходимости выполнения цитогенетического исследования методом FISH).
27. Цитогенетическое исследование [G-дифференциальная окраска хромосом и/или FISH на суспензии опухолевых клеток, отпечатках опухоли или гистологических срезах парафиновых блоков для выявления перестройки гена *C-MYC*, транслокации (8;14)(q24;q32)]. Для цитогенетического исследования предпочтительнее использовать отпечатки опухоли или суспензию опухолевых клеток, так как на срезах парафиновых блоков провести FISH в большинстве случаев невозможно в связи с тем, что материал подвергается декальцинации.
28. Хранение свежезамороженного материала (биоптат опухоли) при -70°C для последующих молекулярно-генетических исследований.
29. Консультация оториноларинголога при поражении лицевого скелета, рото- и носоглотки (по показаниям).

6. Стадирование ДБККЛ

Для определения распространенности опухолевого процесса используется модифицированная Анн-Арборская классификация (см. Приложения).

7. Схема лечения и дозы препаратов (табл. 1)

Таблица 1. Модифицированная программа NHL-BFM-90 (mNHL-BFM-90)

Препараты	Дозы	Дни
Предфаза		
Циклофосфамид	200 мг/м ² в/в капельно	1—5
Дексаметазон	10 мг/м ² в/в	1—5
Блок А		
Ифосфамид	800 мг/м ² в/в капельно	1—5
Метотрексат	1000 мг/м ² в/в капельно в течение 12 часов	1
Винкристин	2 мг в/в струйно	1
Доксорубицин	50 мг/м ² в/в капельно	3
Цитарабин	150 мг/м ² в/в капельно 2 раза в сутки	4—5
Этопозид	100 мг/м ² в/в капельно	4—5
Дексаметазон	10 мг/м ² в/в	1—5
Блок В		
Циклофосфамид	200 мг/м ² в/в капельно	1—5
Метотрексат	1000 мг/м ² в/в капельно в течение 12 часов	1
Винкристин	2 мг в/в струйно	1
Доксорубицин	25 мг/м ² в/в капельно	4—5
Дексаметазон	10 мг/м ² в/в	1—5
Блок С		
Метотрексат	1000 мг/м ² в/в капельно в течение 12 часов	1
Винбластин	10 мг в/в струйно	1
Цитарабин	2000 мг/м ² в/в капельно 2 раза в сутки	4—5
Этопозид	150 мг/м ² в/в	4—5
Дексаметазон	10 мг/м ² в/в	1—5
СНОР		
Циклофосфамид	750 мг/м ² в/в капельно	1
Доксорубицин	50 мг/м ² в/в капельно	1
Винкристин	2 мг в/в	1
Преднизолон	100 мг внутрь	1—5

При большой массе опухоли и тяжелом состоянии пациента протокол интенсивной терапии следует начинать с пятидневной предфазы, вклю-

чающей фракционированное введение циклофосфида и дексаметазона. Основная цель предфазы — постепенное уменьшение опухолевой массы и профилактика синдрома распада опухоли.

Профилактика нейтропении: в 1-й или 2-й день первого курса ПХТ выполняется лечебно-диагностическая люмбальная пункция с интратекальным введением цитостатических препаратов (дексаметазон, 4 мг, цитарабин, 30 мг, метотрексат, 15 мг). При выявлении нейтропении пациент исключается из протокола. Если при исследовании СМЖ патологических изменений не выявлено, то во время последующих курсов ПХТ профилактика нейтропении у больных ПЛК не проводится.

8. Дизайн программы лечения (см. Приложения)

Все больные с ДБККЛ костей делятся на четыре ветви дифференцированной терапии в зависимости от наличия ФНП.

1. ФНП+, возраст ≤ 50 лет — ПХТ по программе mNHL-BFM-90 (А-С-А-С).
2. ФНП+, возраст > 50 лет — ПХТ по программе mNHL-BFM-90 (А-В-А-В).
3. ФНП–, возраст ≤ 50 лет — два курса ПХТ по программе mNHL-BFM-90 (А-В) и два курса по схеме СНОР.
4. ФНП–, возраст > 50 лет — ПХТ по схеме СНОР.

Очередной курс ПХТ необходимо начинать на 22-й день от первого дня предыдущего курса. При наличии противопоказаний к началу ПХТ (абсолютное число нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов — менее $75 \times 10^9/\text{л}$, некупированный инфекционный очаг и др.) лечение следует отсрочить на 2 недели. Если в течение 14 дней гематологическая токсичность 3–4-й степени не купируется, лечение необходимо отсрочить еще на 7 дней, а в последующем сократить на 25% дозы некоторых противоопухолевых препаратов (циклофосфида, ифосфида, цитарабина, этопозиды и метотрексата).

9. Сопроводительная терапия

9.1. Водная нагрузка

Необходимо проводить гипергидратацию из расчета $3000 \text{ мл}/\text{м}^2$ в сутки в/в, начиная за 1–2 дня до начала химиотерапии и завершая через 3–5 дней после ее окончания, и коррекцию метаболических нарушений. Для оценки состояния водного баланса, предотвращения объемной перегрузки ежедневно взвешивают пациента, контролируют центральное венозное давление 2 раза в день, диурез и баланс жидкости — каждые 6 часов.

9.2. Противоязвенная терапия

Для профилактики эрозивного гастрита назначается омепразол, 20 мг 2 раза в сутки, или ранитидин, 150 мг 2 раза в сутки. При невозможности перорального приема препаратов — фамотидин (Квамател), 20 мг 2 раза в сутки в/в струйно, или омепразол (Лосек), 20 мг 2 раза в сутки в/в струйно.

9.3. Антикоагулянтная терапия

Для профилактики тромботических осложнений назначают гепарин в начальной дозе 500 ед/ч под контролем АЧТВ. При сохранении гиперкоагуляции дозу увеличивают на 250 ед/ч до достижения АЧТВ, равного 1,5—2,0 нормам. При невозможности проводить круглосуточную инфузию гепарина назначают надропарин (Фраксипарин) в дозе 0,6 мл в сутки п/к.

Критерии прекращения терапии гепарином:

- снижение числа тромбоцитов ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ при наличии большой массы опухоли;
- снижение числа тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ при полной регрессии опухоли;
- геморрагический синдром.

9.4. Противорвотная терапия

Перед введением противоопухолевых препаратов назначают ондансетрон в дозе 8 мг в/в струйно. При возникновении тошноты возможно введение дополнительной дозы препарата.

9.5. Гипоурикемическая терапия

С целью торможения распада ксантина и гипоксантина до мочевой кислоты необходимо назначить аллопуринол, который ингибирует ксантиноксидазу и снижает образование уратов. Препарат принимают в дозе 600 мг в сутки внутрь, начиная за 1—3 дня до начала предфазы и далее непрерывно в течение 1—2 курсов или до достижения ремиссии, после чего дозу аллопуринола до окончания химиотерапии сокращают до 300 мг в сутки.

Так как аллопуринол замедляет метаболизм метотрексата и повышает его концентрацию в крови, рекомендуется не принимать препарат в течение 48 часов от начала инфузии метотрексата.

9.6. Гипогликемическая терапия

Во время курса химиотерапии необходимо проводить мониторинг уровня глюкозы крови 1 раз в сутки. При выявлении гипергликемии — контроль уровня глюкозы натошак, до и через 2 часа после еды; консультация эндокринолога по поводу назначения гипогликемической терапии.

9.7. Введение фолината кальция

Фолинат кальция (Лейковорин) в дозе 25 мг назначается внутрь и внутривенно через 6 часов после окончания инфузии метотрексата, кратность — 6 раз в сутки, длительность — 4 дня или до снижения концентрации метотрексата в сыворотке ниже 0,1 мкмоль/л.

9.8. Введение месны

Основным осложнением, возникающим на фоне введения ифосфамида, является геморрагический цистит. В основе его развития лежит уротоксическое действие акролеина, метаболита ифосфамида, который высвобождается при гломерулярной фильтрации.

С целью профилактики геморрагического цистита вводится месна в дозе 400 мг 3 раза в сутки (параллельно с инфузией ифосфамида, через 4 и 8 часов после инфузии) в 1—5-й дни.

9.9. Введение препаратов колониестимулирующего фактора

Всем пациентам рекомендуется введение препаратов Г-КСФ в дозе 300—480 мкг в сутки при снижении числа лейкоцитов ниже $1,0 \times 10^9/\text{л}$. Противопоказанием к введению препаратов Г-КСФ служит реактивация вирусной инфекции.

9.10. Коррекция электролитных и биохимических нарушений

Выполняют контроль уровней калия, кальция, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, общего белка, альбумина, фосфатов.

9.11. Овариопротекция

Все женщины фертильного возраста перед началом лечения должны пройти тест на беременность. Для овариопротекции используются монофазные комбинированные гестаген-эстрогенные контрацептивные препараты (Логест, Регулон), по 1 таблетке в день непрерывно.

9.12. Криоконсервирование спермы

Мужчинам фертильного возраста перед началом химиотерапии предлагается криоконсервирование спермы.

9.13. Антимикробная терапия

Антибактериальная терапия и профилактика грибковой инфекции осуществляются согласно протоколу, разработанному в ГНЦ.

10. Инструкция по назначению противоопухолевых препаратов

1. **Метотрексат** назначается в дозе 1000 мг/м^2 в 1-й день каждого курса. Препарат вводится в течение 12 часов непрерывно. Накануне и в первые три дня курса проводятся водная нагрузка, как минимум 2 л в сутки, и введение 4% гидрокарбоната натрия в дозе 70 мл 4 раза в день. Для снижения токсического действия препарата через 6 часов после окончания инфузии начинается введение фолината кальция (Лейковорин), 25 мг в/в струйно и 25 мг внутрь 6 раз в сутки. Контроль уровней мочевины и креатинина, концентрации метотрексата в крови проводится через 48 часов от начала инфузии препарата. При высоком уровне метотрексата в сыворотке продолжают введение Лейковорина до полной элиминации препарата.

Коррекция дозы: при клиренсе креатинина ниже 60 мл/мин доза снижается на 50%; при уровне билирубина больше 1,5 нормы, активности АСТ более 180 ед/л доза снижается на 25%.

Метотрексат является нефротоксичным препаратом, так как на 90% выводится почками, поэтому при наличии почечной недостаточности, особенно из-за нарушения оттока мочи при сдавлении мочеточников опухолевым конгломератом, введение метотрексата откладывают до ее разрешения (после разрешения почечной недостаточности метотрексат можно перенести с 1-го дня блока А на 5-й день). Дозу метотрексата рассчитывают по скорости клубочковой фильтрации (СКФ): при нормальной СКФ вводят полную дозу препарата, при 70—80 мл/ч — не более 500 мг/м^2 , при 50—70 мл/ч — 250 мг/м^2 , при $< 50 \text{ мл/ч}$ метотрексат не вводят. На последующих курсах при нормальной функции почек используют дозу метотрексата, указанную в протоколе.

Остаточную концентрацию метотрексата в сыворотке определяют через 24, 36, 42 и 48 и 54 часа от начала инфузии и далее, при необходимости, через каждые 6 часов до ее нормализации. Обычно концентрация метотрексата нормализуется через 48 часов ($\leq 0,4 \text{ ммоль/л}$). В случае задержки выведения метотрексата увеличивают гидратацию до 4—6 л в сутки, проводят форсированный диурез и продолжают введение Лейковорина с увеличением его дозы:

- до 30 мг/м^2 , если концентрация метотрексата составляет от 1 до 2 ммоль/л на 48-й час от начала инфузии;
- до 45 мг/м^2 , если концентрация метотрексата составляет от 2 до 3 ммоль/л на 48-й час от начала инфузии;
- до 60 мг/м^2 , если концентрация метотрексата составляет от 3 до 4 ммоль/л на 48-й час от начала инфузии;
- до 75 мг/м^2 , если концентрация метотрексата составляет от 4 до 5 ммоль/л на 48-й час от начала инфузии.

В случае незначительного снижения уровня метотрексата на фоне консервативных мероприятий в течение 2 суток проводят плазмообмены в объеме не менее 2 литров с замещением донорской плазмой и альбуми-

ном. Частота проведения и количество плазмообменов зависят от темпа снижения концентрации метотрексата в крови.

2. **Доксорубин** назначается в дозе 50 мг/м^2 в 3-й день в блоке А и 25 мг/м^2 в 4—5-й дни в блоке В. Препарат разводится в 100 мл физиологического раствора и вводится в течение 20 минут. У пациентов старше 60 лет для снижения кардиотоксического действия доксорубина возможно применение дексразоксана (Кардиооксан).

Коррекция дозы при нарушении функции печени. У пациентов с гипербилирубинемией доза доксорубина должна быть уменьшена в соответствии с концентрацией общего билирубина: на 50% при концентрации билирубина в сыворотке в 1,5—3 раза выше нормы; на 75% при концентрации билирубина в сыворотке в 3—5 раз выше нормы.

3. **Ифосфамид** назначается в дозе 800 мг/м^2 с 1-го по 5-й день блока А. Препарат разводится в 500 мл физиологического раствора. Для профилактики геморрагического цистита вводится месна (Уромитексан) в дозе 400 мг параллельно с инфузией ифосфамида, через 4 и 8 часов после инфузии.

Коррекция дозы: при клиренсе креатинина ниже 60 мл/мин назначают 75% дозы препарата.

4. **Винкристин** назначается в дозе 2 мг внутривенно струйно в 1-й день химиотерапии.

Коррекция дозы: при уровне билирубина в 1,5—3 раза выше нормы или активности АСТ 60—180 ед/л дозу снижают на 50%, при уровне билирубина более 3 норм или активности АСТ более 180 ед/л препарат не назначают.

5. **Циклофосфамид** назначается в дозе 200 мг/м^2 в 1—5-й дни блока В. Препарат разводят в 250—500 мл физиологического раствора.

Коррекция дозы: при уровне билирубина, равном 3—5 нормам, или активности АСТ более 180 ед/л дозу уменьшают на 25%.

6. **Этопозид** назначается в дозе 120 мг/м^2 в 4—5-й дни блока А. Препарат растворяют в 250—500 мл физиологического раствора и вводят в течение 30—60 минут.

Коррекция дозы: при уровне билирубина, равном 1,5—3 нормам, или активности АСТ 60—180 ед/л дозу уменьшают на 50%, при уровне билирубина более 3 норм препарат не назначают.

7. **Цитарабин** назначается в дозе 150 мг/м^2 каждые 12 часов в 4-й и 5-й дни блока А. Растворяют в 250—500 мл физиологического раствора, вводят в течение 30—60 минут.

Коррекция дозы: при клиренсе креатинина ниже 60 мл/мин назначается 50% дозы препарата.

8. **Дексаметазон** назначают в дозе 10 мг/м^2 в 1—5-й дни курса, вводят внутривенно капельно в 100—250 мл физиологического раствора.

10. Контрольное обследование

Контрольное обследование, включающее МРТ с в/в контрастированием и КТ (по показаниям), для оценки эффекта лечения проводится

после 2-го и 4-го курса ПХТ, а также после любого курса в случае прогрессирования заболевания.

Контрольное обследование проводится через месяц после окончания лечения, в дальнейшем — каждые 3 месяца в течение первого года, каждые 6 месяцев в течение двух последующих лет и далее 1 раз в год.

Через 1 месяц после окончания лечения проводится ПЭТ.

11. Критерии удлинения интервалов между курсами и основания для снятия пациентов с протокола

При развитии тяжелых осложнений возможно удлинение межкурсовых интервалов.

1. Декомпенсация сердечной недостаточности, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда.
2. Острая почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа.
3. Печеночная недостаточность (уровень общего билирубина более 1,5 нормы, протромбиновый индекс менее 70%).
4. Острый панкреатит.
5. Тяжелые инфекционные осложнения: пневмония, сепсис, неэффективность антимикробной терапии.
6. Угрожающие жизни кровотечения (кровоизлияние в головной мозг, желудочно-кишечное кровотечение, маточное кровотечение).
7. Декомпенсированный сахарный диабет, не корригируемый инсулином или требующий назначения высоких доз этого препарата.
8. Уровень лейкоцитов менее $2 \times 10^9/\text{л}$, уровень тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$.
9. Ранний послеоперационный период.

При длительности межкурсового интервала более 28 дней пациента снимают с протокола.

12. Поддерживающая терапия

После выполнения протокола и достижения полной ремиссии пациентам не показана поддерживающая терапия.

Литература

1. Воробьев АИ. Опухоли лимфатической системы. Атлас. — М.: Ньюдиамед, 2007.
2. Новикова ЭЗ. Изменения в скелете при заболеваниях системы крови. — М.: Медицина, 1967.
3. Oberling C. Les reticulosarcomes et les reticuloendotheliosarcomes de la moelle osseuse (sarcomes D'Ewing). Bull Cancer Paris 1928; 17:259—296.

4. Трапезников НН, Еремина ЛА, Амирасланов АТ. Опухоли костей. — М.: Медицина, 1986.
5. Parker F, Jackson H. Primary reticulum cell sarcoma of bone. Surg Gynecol Obstet 1939; 68:45–53.
6. Boston HC Jr, Dahlin DC, Ivins JC. Malignant lymphoma (so-called reticulum cell sarcoma) of bone. Cancer 1974; 54:1151–1157.
7. McCormack LJ, Ivins JC, Dahlin DC et al. Primary reticulum-cell sarcoma of bone. Cancer 1952; 5:1182–1192.
8. Miguez C, Sánchez ML, Hebrero C et al. Primary bone lymphoma. Clin Transl Oncol 2006; 8:221–224.
9. Gill P, Wenger D, Inwards D. Primary lymphomas of bone. Clin Lymphoma Myeloma 2005; 6:140–142.
10. Ferreri AJ, Reni M, Ceresoli GL et al. Therapeutic management with adriamycin-containing chemotherapy and radiotherapy of monostotic and polyostotic primary non-Hodgkin's lymphoma of bone in adults. Cancer Invest 1998; 16:554–561.
11. Lewis VO, Primus G, Anastasi J et al. Oncologic outcomes of primary lymphomas of bone in adults. Clin Orthop Rel Res 2003; 415:90–97.
12. Sangeeta D, Nirmala AJ, Chitralekha SS, Suresh HA. Primary lymphoma of bone: A clinicopathologic study of 25 cases reported over 10 years. J Surg Oncol 1991; 46:265–269.
13. Baar J, Burkes R, Bell R. Primary non-Hodgkin's lymphoma of bone. Cancer 1994; 73:1194–1199.
14. Barbieri E, Cammelli S, Mauro F et al. Primary non-Hodgkin lymphoma of the bone: treatment and analysis of prognostic factors for Stage I and Stage II. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 59:760–764.
15. Fidias P, Spiro I, Scobczak ML et al. Long-term results of combined modality therapy in primary bone lymphomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45:1213–1238.
16. Limb D, Dreghorn C, Murphy JK, Mannion R. Primary lymphoma of bone. Int Orthop 1994; 18:180–183.
17. Christie D, Dear K, Le T et al. Limited chemotherapy and shrinking field radiotherapy for Osteolymphoma (primary bone lymphoma): results from the trans-Tasman Radiation Oncology Group 99.04 and Australasian Leukaemia and Lymphoma Group LY02 prospective trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 80:1164–1170.
18. Ramadan KM, Shenkier T, Sehn LH et al. 131 patients with primary bone lymphoma: a population-based study of successively treated cohorts from the British Columbia Cancer Agency. Ann Oncol 2007; 18:129–135.
19. Lones MA, Perkins SL, Sposto R et al. Non-Hodgkin's lymphoma arising in bone in children and adolescents is associated with an excellent outcome: A Children's Cancer Group Report. J Clin Oncol 2002; 20:2293–2301.
20. Moog A, Kotzerke J, Reske SN. FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma. J Nucl Med 1999; 40:1407–1413.
21. Ширяев СВ. Организационные проблемы применения ПЭТ в онкологии. Вестник Московского онкологического общества 2006; № 3:1.
22. Stumpe KD, Urbinelli M, Steinert HC et al. Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. Eur J Nucl Med 1998; 25:721–728.
23. Coley BL, Higinbotham NL, Groesbeck HP. Primary reticulum-cell sarcoma of bone. Radiology 1950; 55:641–658.

24. Shoji H, Miller TR. Primary reticulum cell sarcoma of bone: Significance of clinical features upon the prognosis. *Cancer* 1971; 28:1234–1244.
25. Ostrowski ML, Unni KK, Banks PM. Malignant lymphoma of bone. *Cancer* 1986; 58:2646–2655.
26. Bhagavathi S, Micale MA, Les K. Primary bone diffuse large B-cell lymphoma: Clinicopathologic study of 21 cases and review of literature. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:1463–1469.
27. Doll C, Wulff B, Rossler J et al. Primary B-cell lymphoma of bone in children. *Eur J Pediatr* 2001; 160:239–242.
28. Jawad MU, Schneiderbauer MM, Min ES et al. Primary lymphoma of bone in adult patients. *Cancer* 2010; 116:871–879.
29. Magomedova AU, Kravchenko SK, Kremenetskaya AM. Diffuse large B-cell lymphoma: modified NHL-BFM-90 programm in adult patients. *Haematologica* 2006; 2:30.
30. Zvonkov E, Kremenetskaya A, Kravchenko S. NHL-BFM-90 modified in treatment of extranodal aggressive lymphomas of adults. *Haematologica* 2008; 93:529.
31. Remier RR, Bruce AC, Yong RC et al. Lymphoma presenting in bone: Results of histopathology, staging, and therapy. *Ann Intern Med* 1977; 87:50–55.
32. Heyning FH, Hogendoorn PC, Kramer MH et al. Primary lymphoma of bone: extranodal lymphoma. *J Clin Pathol* 2009; 62:820–824.
33. Duesey P, Ha SC, Besa EC et al. Localized primary malignant lymphoma of bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:1087–1093.
34. Christie DR, Barton MB, Bryant G et al. Osteolymphoma (primary bone lymphoma): An Australian review of 70 cases. *Australasian Radiation Oncology Lymphoma Group (AROLG). Aust N Z J Med* 1999; 29:214–219.
35. Sweet DL, Mass DP, Simon MA, Shapiro CM. Histiocytic lymphoma (reticulum-cell sarcoma) of bone: Current strategy for orthopaedic surgeons. *J Bone Joint Surg Am* 1981; 63:79–84.
36. Francis KC, Higinbotham NL, Coley BL. Primary reticulum cell sarcoma of bone. *Surg Gynecol Obstet* 1954; 99:142–146.
37. Dubey P, Ha CS, Besa P et al. Localized primary malignant lymphoma of bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:1087–1093.
38. Brown TC, Peters MV, Bergsagel DE et al. A retrospective analysis of the clinical results in relation to the Rappaport histological classification. *Br J Cancer* 1975; 31(Suppl):174–186.
39. Marhal DT, Amdur RJ, Scarborough MT et al. Stage 1E primary non-Hodgkin lymphoma of bone. *Clin Orthop Rel Res* 2002; 26:216–222.
40. Mendenhall NP, Jones JJ, Kramer BS et al. The management of primary lymphoma of bone. *Radiother Oncol* 1987; 9:137–145.
41. Dosoretz DE, Murphy GF, Raymond AK et al. Radiation therapy for primary lymphoma of bone. *Cancer* 1983; 51:44–46.

Приложения

Приложение 1. Стадирование

Осуществляется по Анн-Арборской классификации для экстра nodальных лимфом.

Стадия IE — поражение одной кости.

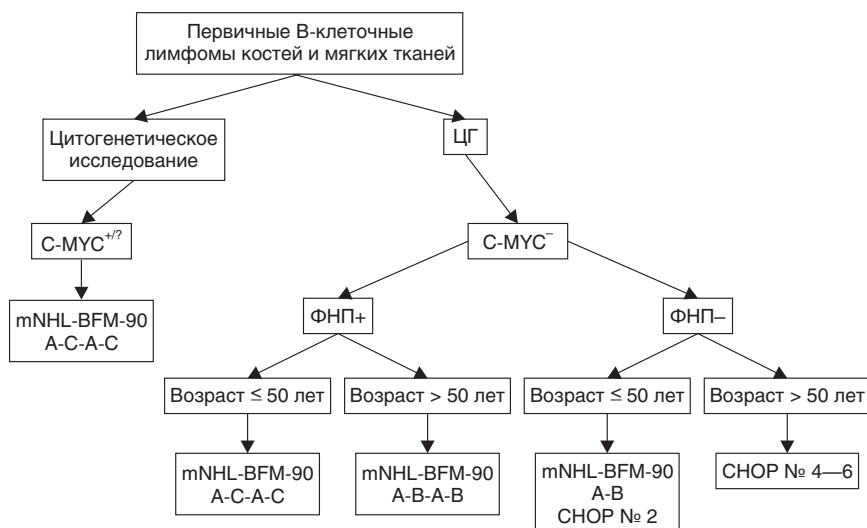
Стадия IIE — поражение регионарных лимфоузлов.

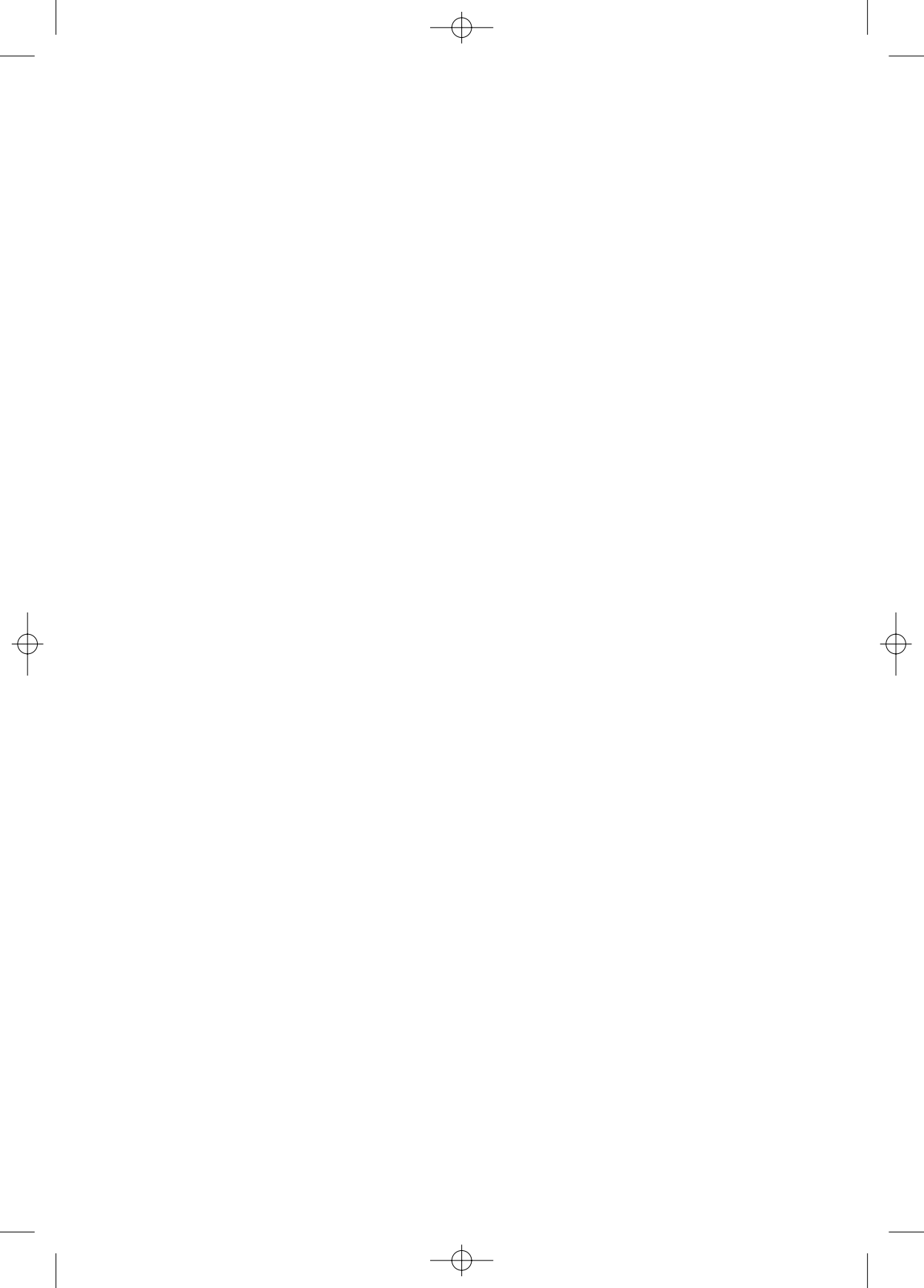
Стадия IVE — множественное очаговое поражение костей.

A — нет B-симптомов.

B — есть B-симптомы.

Приложение 2. Лечение ПЛК





С. К. Кравченко, Е. А. Илюшкина

**Протокол диагностики
и лечения первичной
кожной диффузной
В-крупноклеточной лимфомы**

Руководитель протокола

С. К. Кравченко
тел. +7 (495) 613-2446
krav@blood.ru

Координатор

Е. А. Илюшкина
тел. +7 (495) 612-2361
eilyushkina@gmail.com

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Введение

Первичная кожная диффузная В-крупноклеточная лимфома (ПК-ДБККЛ) — редкое заболевание, диагностируется в 10% случаев всех первичных кожных В-клеточных лимфом. Средний возраст пациентов — 70 лет. Заболевание манифестирует появлением плотных гиперемизированных узлов на коже голеней. Высыпания могут быть как солитарными, так и множественными, поражать обе конечности. Узлы больших размеров изъязвляются, иногда напоминая картину трофической язвы. В 30% случаев очаги локализуются на иных участках кожного покрова. В отличие от других первичных кожных В-клеточных лимфом для этого заболевания характерен быстрый рост очагов и кожная диссеминация процесса. В 50% случаев в течение 18 месяцев от манифестации заболевания возникает генерализация процесса с поражением лимфатических узлов, ЦНС, костей и других внутренних органов. Наиболее часто метастазы обнаруживают в центральной нервной системе (в 10,7% всех случаев). К неблагоприятным прогностическим факторам относят локализацию (кожа голеней), двустороннее поражение и множественные очаги (более двух очагов) [1].

Для установления диагноза ПК-ДБККЛ требуется исключить вторичное вовлечение кожи при системных лимфомах. Для этого проводят полное клинико-гематологическое обследование, включающее в себя компьютерную томографию грудной клетки, брюшной полости и малого таза, ультразвуковое исследование периферических лимфоузлов, двустороннюю трепанобиопсию костного мозга. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) не входит в протокол обследования больных ПК-ДБККЛ. Чувствительность ПЭТ при кожных лимфомах в настоящее время изучается. Однако при нодальных диффузных В-крупноклеточных лимфомах чувствительность и специфичность ПЭТ приближаются к 97%, что делает перспективным применение этого метода для исключения генерализации процесса [2].

Определяющим в диагностике ПК-ДБККЛ является морфологическое и иммуногистохимическое исследование биоптата опухоли. При гистологическом исследовании в дерме и подкожно-жировой клетчатке обнаруживается диффузная инфильтрация крупными лимфоидными клетками, большинство из которых составляют иммунобласты, характеризующиеся единичным центрально расположенным ядрышком и обильной базофильной цитоплазмой. Опухолевые клетки экспрессируют В-клеточные маркеры CD20, CD79a в совокупности с экспрессией BCL2 и маркеров активации MUM1, FOXP1. Высокая пролиферативная активность опухоли подтверждается большим количеством Ki67⁺-клеток (более 40%). Дифференциальную диагностику проводят с первичной кожной лимфомой из клеток фолликулярного центра с диффузным типом роста и с системными В-крупноклеточными лимфомами со вторичным поражением кожи [3].

Стадирование осуществляется по Анн-Арборской классификации (1971 г.): I стадия — локализованное поражение кожи; II стадия — пора-

жение кожи и регионарных лимфатических узлов; IV стадия — поражение кожи нескольких дерматомов либо поражение кожи и висцеральных органов или отдаленных лимфатических узлов; А — нет В-симптомов, В — есть В-симптомы (профузные ночные поты, фебрильная лихорадка, потеря массы тела более чем на 10% за последние 6 месяцев). Осуществлялись попытки адаптировать для В-клеточных кожных лимфом TNM-классификацию грибовидного микоза, разработанную в 1979 г. Национальным институтом рака США, однако новая классификация не нашла широкого применения [4].

Эффективное лечение для ПК-ДБККЛ не разработано, что обусловлено редкостью патологии, использованием до 2005 г. разных классификационных схем и диагностических критериев первичных В-клеточных лимфом кожи и отсутствием проспективных рандомизированных исследований.

Ввиду агрессивного характера заболевания всем пациентам показано проведение химиотерапии. Европейская организация по изучению и лечению рака (EORTC) и Межнациональное общество кожных лимфом (ISCL) рекомендуют лечение по программе R-CHOP [5]. Данных по эффективности применения антрациклин-содержащих курсов в первой линии терапии немного. Их интерпретация осложняется разным количеством курсов, разными дозами препаратов и маленьким сроком наблюдения (до 2 лет). Grange с соавт. провели исследование применения CHOP-подобных курсов у 20 пациентов с ПК-ДБКЛЛ, в 11 случаях дозы противоопухолевых препаратов были редуцированы в связи с тяжелой сопутствующей патологией или пожилым возрастом. Частота ремиссий составила 75% при сроке наблюдения от 4 до 65 месяцев [6]. Встречаются также описания отдельных случаев эффективного применения программы R-CHOP [7, 8]. Wobser с соавт. опубликовали результаты курсов R-CHOP у 4 пациентов: несмотря на полученную ремиссию, в дальнейшем у всех отмечалась прогрессия заболевания [9]. Таким образом, имеющиеся результаты по применению программы R-CHOP при ПК-ДБККЛ довольно противоречивы.

Опыт применения более интенсивных программ химиотерапии ограничен описанием единичных случаев. Okudaira с соавт. сообщили о длительной ремиссии ПК-ДБККЛ после 6 курсов CODOX-M. Срок наблюдения составил более 2 лет [10]. Описан единичный случай успешного применения модифицированной программы NHLBFM-90 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме с первичным поражением кожи [11].

Больным пожилого возраста с тяжелой соматической патологией, не позволяющей проводить химиотерапию из-за высокого риска осложнений, назначают лучевую терапию. Эффективность лучевой терапии при ПК-ДБККЛ невысока. По данным Senff с соавт., облучение кожных опухолей позволило получить продолжительную ремиссию лишь у 9 из 27 пациентов (33%), еще у 9 пациентов (33%) возникла внекожная генерализация процесса. Общая трехлетняя выживаемость при использовании лучевой терапии составила 40% [12]. Описаны случаи локальных рецидивов после облучения кожных очагов.

С целью повышения эффективности лучевой терапии назначают комбинированную схему лечения с ритуксимабом (Мабтера). Доказана эффективность его применения в монотерапии. Fenot с соавт. использовали ритуксимаб в дозе 375 мг/м² 1 раз в неделю, всего 4—8 введений. Полная регрессия опухоли получена у 3 из 8 пациентов, однако средняя безрецидивная выживаемость составила 5 месяцев [13]. Анализ описанных в литературе случаев лечения ПК-ДБККЛ ритуксимабом дает похожие результаты. Из 10 пациентов у трех получены полные непродолжительные ремиссии [14].

В Гематологическом научном центре проанализированы результаты лечения 20 пациентов с ПК-ДБККЛ в возрасте от 24 лет до 91 года. Лучевая терапия проведена 5 пациентам, ремиссия получена у 2 пациентов, однако ее продолжительность не превышала 6 месяцев. Химиотерапия по программам СОР/СНОРс редуцированным количеством курсов (менее 6) и сниженными дозами проведена 5 больным, продолжительная ремиссия была получена у 1 пациента (срок наблюдения составил 72 месяца). Программа R-СНОР (6 курсов) проведена 3 пациентам, у 1 пациента отмечена прогрессия заболевания во время химиотерапии, у 2 пациентов сохраняются ремиссии при сроке наблюдения 13 и 33 месяца. Высокодозная химиотерапия по модифицированной программе NHL-BFM-90 (блоки А, В, А, В) выполнена 7 пациентам, у всех больных достигнуты стойкие ремиссии. Срок наблюдения составил от 1 до 48 месяцев (медиана наблюдения 30 месяцев).

Таким образом, анализ эффективности различных схем лечения ПК-ДБККЛ показывает, что интенсификация химиотерапии приводит к увеличению частоты полных ремиссий и их продолжительности. Но у больных пожилого возраста риск тяжелых осложнений лечения довольно велик. Молодым, соматически сохранным пациентам целесообразно интенсифицировать химиотерапию. Учитывая положительный опыт применения программы mNHL-BFM-90 при нодальных и экстранодальных формах ДБККЛ, данный протокол предусматривает проведение этой программы у пациентов с ПК-ДБККЛ [15, 16]. У больных старше 60 лет с сопутствующими заболеваниями риск осложнений при проведении высокодозной химиотерапии крайне высок, таким пациентам рекомендуется проводить программу R-СНОР. При невозможности проведения химиотерапии назначается комбинированное применение лучевой терапии и ритуксимаба.

Протокол диагностики и лечения первичной кожной диффузной В-крупноклеточной лимфомы

Критерии включения

Больные с первичной кожной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, не получавшие ранее лечение (химиотерапию или лучевую терапию) по поводу данного заболевания, в возрасте от 18 лет.

Критерии исключения

1. Возраст моложе 18 лет.
2. Беременность.
3. Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда.
4. Хроническая сердечная недостаточность, класс III—IV по NYHA, фракция выброса менее 50%.
5. Синусовая брадикардия (ЧСС менее 50 в минуту), АВ-блокада II—III степени.
6. Рассчитанный клиренс креатинина менее 30 мл/мин.
7. Абсолютное число нейтрофилов менее $2 \times 10^9/\text{л}$, уровень тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$.
8. Сепсис, септический шок или другая активная инфекция, угрожающая жизни больного.
9. Кровотечение, угрожающее жизни (кровоизлияние в головной мозг, желудочно-кишечное кровотечение, маточное кровотечение).
10. Печеночная недостаточность (уровень общего билирубина выше 5 норм, протромбиновый индекс менее 70%).
11. ВИЧ-инфекция.
12. Гепатит В или С в стадии обострения.
13. Метастатическое поражение ЦНС, яичек или молочной железы.
14. Химиотерапия, лучевая терапия по поводу данного заболевания.

Примечание: противопоказанием для проведения лучевой терапии являются также кровотечения из опухоли и нагноение опухоли.

План обследования

1. Общий анализ крови.
2. Цитологическое исследование мазка периферической крови.
3. Биохимический анализ крови с обязательным определением активности ЛДГ.
4. Общий анализ мочи.
5. Расчет скорости клубочковой фильтрации.
6. Исследование крови на антитела к ВИЧ, вирусу гепатита С, HBsAg, реакция Вассермана.
7. Коагулограмма с определением АЧТВ, ПИ, фибриногена.
8. Иммунохимическое исследование сыворотки и мочи с обязательным определением уровня β_2 -микроглобулина.
9. ЭКГ.
10. ЭхоКГ.
11. Компьютерная томография грудной клетки и брюшной полости.
12. УЗИ брюшной полости.
13. УЗИ периферических лимфоузлов.
14. УЗИ малого таза.
15. МРТ головного мозга.
16. Фиброгастродуоденоскопия.
17. Осмотр гинеколога.

18. Консультация отоларинголога.
19. Люмбальная пункция с цитологическим исследованием СМЖ.
20. Двусторонняя трепанобиопсия с цитологическим и гистологическим исследованием костного мозга.
21. Исследование суспензии клеток костного мозга на наличие В-клеточной клональности по перестройкам генов тяжелых цепей иммуноглобулинов методом ПЦР.
22. Инцизионная или эксцизионная биопсия опухолевого очага. Материал необходимо направить на следующие исследования:
 - цитологическое исследование отпечатков биоптата;
 - гистологическое исследование;
 - иммуногистохимическое исследование (панель антител для иммуногистохимии должна в себя включать LCA, TdT, CD3, CD5, циклин D1, CD20 или CD79a, CD10, BCL6, BCL2, MUM1, IgM, маркер пролиферативной активности Ki67);
 - исследование В-клеточной клональности по перестройкам генов тяжелых цепей иммуноглобулинов методом ПЦР;
 - хранение свежемороженого материала при -70°C для последующих молекулярно-генетических исследований;
 - отпечатки на адгезивных стеклах для проведения FISH.
23. Проведение FISH на отпечатках биоптата или гистологических срезах с парафиновых блоков на наличие перестроек генов *C-MYC* и *BCL2*, делеции 6q23 и 9p21.
24. При наличии лимфаденопатии — биопсия лимфоузла:
 - цитологическое исследование;
 - гистологическое исследование;
 - исследование В-клеточной клональности по перестройкам генов тяжелых цепей иммуноглобулинов методом ПЦР;
 - хранение свежемороженого материала при -70°C для последующих молекулярно-генетических исследований;
 - отпечатки на адгезивных стеклах для проведения FISH.
25. При наличии изъязвления опухоли и признаков присоединившейся бактериальной инфекции — посев с определением чувствительности к антибиотикам.
26. Поражение голеней часто сопровождается лимфостазом нижних конечностей. В этом случае показано УЗИ вен нижних конечностей для исключения тромбоза.

Критерии установления диагноза

1. Клиническая картина — высыпания на коже могут быть представлены тремя видами элементов: пятна, бляшки и узлы. Локализуются на неизмененной коже. Для опухолевых элементов характерна гладкая поверхность. При больших размерах образований возможно изъязвление с присоединением бактериальной инфекции. Чаще локализуются на коже голеней, что сопровождается лимфостазом. В некоторых случаях возможна тенденция к саморегрессии элементов. Зуд не характерен.

2. Лабораторные данные — повышение активности ЛДГ, уровня фибриногена, СОЭ.
3. При иммунохимическом исследовании сыворотки и мочи могут выявляться повышение уровня β_2 -микроглобулина, моноклональная секреция Ig.
4. В отпечатках биоптата — крупные лимфоидные клетки с выраженными чертами атипизма и полиморфизма, ядро с разрыхленным хроматином и ядрышками.
5. При гистологическом исследовании выявляется субэпидермальный лимфоидный инфильтрат в дерме, который может распространяться в подкожно-жировую клетчатку. Кожный рисунок стерт. Инфильтрат представлен крупными лимфоидными клетками — центробластами и иммунобластами. Характерно преобладание иммунобластов (около 90% инфильтрата).
6. При иммуногистохимическом исследовании клетки опухоли экспрессируют LCA, CD20 и CD79a, не экспрессируют ранние маркеры. Патогномоничным считается коэкспрессия MUM1 и BCL2 в отсутствие экспрессии BCL6. Характерна высокая пролиферативная активность (более 40% Ki67⁺-клеток). В отличие от первичной кожной лимфомы из клеток фолликулярного центра с диффузным типом роста выявляется экспрессия цитоплазматического IgM (табл. 1).
7. При проведении полного клинико-гематологического обследования — отсутствие внекожных очагов на момент диагностики заболевания. Выявление В-клеточной клональности в костном мозге в отсутствие морфологических данных за поражение не исключает диагноз первичной кожной лимфомы, так как клиническое значение данного феномена пока не ясно.

Таблица 1. Дифференциальная диагностика первичной кожной лимфомы из клеток фолликулярного центра с диффузным типом роста (ПКЛФЦ) и первичной кожной диффузной В-крупноклеточной лимфомы

	ПКЛФЦ	ПК-ДБКЛ
Клиническая картина	1. Средний возраст 50 лет. 2. Единичные очаги. 3. Локализация на коже головы и туловища	1. Средний возраст 70 лет. 2. Множественные очаги. 3. Локализация на коже голени
Морфология	1. Инфильтрат представлен центроцитами и центробластами. 2. Могут быть резидуальные фолликулы. 3. Может быть склероз	1. Инфильтрат из иммунобластов. Клетки с единичным ядрышком и обильной цитоплазмой. 2. Нет резидуальных фолликулов
Иммунофенотип	CD10 ⁺ , BCL6 ⁺ , BCL2 ⁻ , MUM1 ⁻ , cIgM ⁻	BCL2 ⁺ , MUM1 ⁺ , BCL6 ^{+/-} , CD10 ⁻ , cIgM ⁺

Стадирование

Стадирование осуществляется по Анн-Арборской классификации для экстранодальных лимфом.

Стадия IE — поражение кожи локализовано в пределах одного дерматомата.

Стадия IIE — поражение регионарных лимфоузлов.

Стадия IVE — поражение отдаленных лимфоузлов, других экстранодальных органов или костного мозга.

A — нет B-симптомов.

B — есть B-симптомы.

План лечения

Выбор лечения зависит от возраста и наличия сопутствующей патологии.

Пациентам от 18 до 60 лет проводят программу mNHL-BFM-90 (блоки A, B, A, B).

Пациентам от 60 до 75 лет проводят химиотерапию по программе R-CHOP × 21 (4 курса) + R-COP × 21 (2 курса).

Пациентам старше 75 лет проводят облучение кожных очагов на фоне внутривенного введения ритуксимаба в дозе 375 мг/м² 1 раз в неделю; после окончания лучевой терапии ритуксимаб продолжают вводить 1 раз в 3 месяца в качестве поддерживающего лечения.

Программа лечения пациентов от 18 до 60 лет по модифицированному протоколу NHL-BFM-90

Проводятся 4 курса по программе mNHL-BFM-90: блок A — блок B — блок A — блок B.

Длительность курса — 5 дней, интервал между курсами — 16 дней (начало очередного курса на 22-й день от первого дня предыдущего курса).

Стадирование осуществляется после второго и четвертого курсов.

Блок A

Название препарата	Доза	Способ введения	Дни курса
Метотрексат	1000 мг/м ²	12-часовая инфузия	1
Ифосфамид	800 мг/м ²	В/в капельно	1—5
Винкристин	2 мг	В/в струйно	1
Дексаметазон	10 мг/м ²	В/в капельно	1—5
Доксорубицин	50 мг/м ²	20-минутная инфузия	3
Этопозид	120 мг/м ²	В/в капельно	4—5
Цитарабин	150 мг/м ²	В/в капельно	4—5, каждые 12 часов

Блок В

Название препарата	Доза	Способ введения	Дни курса
Метотрексат	1000 мг/м ²	12-часовая инфузия	1
Циклофосамид	200 мг/м ²	В/в капельно	1—5
Винбластин	10 мг	В/в струйно	1
Дексаметазон	10 мг/м ²	В/в капельно	1—5
Доксорубин	25 мг/м ²	20-минутная инфузия	4—5

Профилактика нейролейкемии: в 1-й или 2-й день первого курса химиотерапии выполняется лечебно-диагностическая люмбальная пункция с интратекальным введением цитостатических препаратов (дексаметазон, 4 мг, цитарабин, 30 мг, метотрексат, 15 мг). При выявлении нейролейкемии пациент исключается из протокола.

Сопутствующая терапия**1. Водная нагрузка**

Введение противоопухолевых препаратов проводится на фоне водной нагрузки в объеме от 2000 до 4000 мл, которая распределяется равномерно в течение суток.

2. Противоязвенная терапия

Для профилактики эрозивного гастрита назначается омепразол, 20 мг 2 раза в сутки, или ранитидин, 150 мг 2 раза в сутки. При невозможности перорального приема препаратов — фамотидин (Квамател), 20 мг 2 раза в сутки в/в струйно, или омепразол (Лосек), 20 мг 2 раза в сутки в/в струйно.

3. Антикоагулянтная терапия

Для профилактики тромботических осложнений назначают гепарин в начальной дозе 500 ед/ч под контролем АЧТВ. При сохранении гиперкоагуляции дозу увеличивают на 250 ед/ч до достижения АЧТВ, равного 1,5—2,0 нормам. При невозможности проводить круглосуточную инфузию гепарина назначают надропарин (Фраксипарин) в дозе 0,6 мл п/к в сутки.

Критерии прекращения терапии гепарином:

- снижение числа тромбоцитов ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ при наличии большой массы опухоли (IV стадия по Анн-Арборской классификации);
- снижение числа тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ при полной регрессии опухоли;
- геморрагический синдром.

4. Противорвотная терапия

Перед введением противоопухолевых препаратов назначают ондансетрон в дозе 8 мг в/в струйно. При возникновении тошноты возможно введение дополнительной дозы препарата.

5. Гипоурикемическая терапия

Аллопуринол в дозе 600 мг в сутки назначается всем пациентам за 2—3 дня до начала химиотерапии. Так как аллопуринол замедляет метаболизм метотрексата и повышает его концентрацию в крови, рекомендуется не принимать препарат в течение 48 часов от начала инфузии метотрексата.

6. Гипогликемическая терапия

Во время курса химиотерапии необходимо проводить мониторинг уровня глюкозы крови 1 раз в сутки. При выявлении гипергликемии — контроль уровня глюкозы натошак, до и через 2 часа после еды; консультация эндокринолога по поводу назначения гипогликемической терапии.

7. Введение фолината кальция (Лейковорина)

Фолинат кальция (Лейковорин) в дозе 25 мг вводится внутрь и внутривенно через 12 часов после окончания инфузии метотрексата, кратность введения — 6 раз в сутки, длительность — 4 дня или до снижения концентрации метотрексата в сыворотке ниже 0,1 мкмоль/л.

8. Введение месны

Месна вводится в дозе 400 мг 3 раза в сутки (параллельно с инфузией ифосфамида, через 4 и 8 часов после инфузии) в 1—5-й дни.

9. Введение препаратов колониестимулирующего фактора

Всем пациентам рекомендуется введение препаратов Г-КСФ в дозе 300—480 мкг в сутки при снижении числа лейкоцитов ниже $1,0 \times 10^9/\text{л}$. Противопоказанием к введению препаратов Г-КСФ служит реактивация вирусной инфекции.

10. Овариопротекция

Все женщины фертильного возраста перед началом лечения должны пройти тест на беременность. Для овариопротекции используются монофазные комбинированные гестаген-эстрогенные контрацептивные препараты (Логест, Регулон), по 1 таблетке в день непрерывно.

11. Криоконсервирование спермы

Мужчинам фертильного возраста перед началом химиотерапии предлагается криоконсервирование спермы.

Инструкция по назначению противоопухолевых препаратов

1. Метотрексат

Метотрексат назначается в дозе 1000 мг/м² в 1-й день каждого курса. Препарат вводится в течение 12 часов непрерывно. Накануне и в первые три дня курса проводятся водная нагрузка, как минимум 2 л в сутки, и введение 4% гидрокарбоната натрия в дозе 70 мл 4 раза в день. Для снижения токсического действия препарата через 12 часов после окончания инфузии начинается введение Лейковорина, 25 мг в/в струйно и 25 мг внутрь 6 раз в сутки. Контроль уровней мочевины и креатинина, концентрации метотрексата в крови проводится через 48 часов от начала инфузии препарата. При высоком уровне метотрексата в сыворотке продолжают введение Лейковорина до полной элиминации препарата.

Коррекция дозы: при клиренсе креатинина ниже 60 мл/мин доза снижается на 50%; при уровне билирубина больше 1,5 нормы, активности АСТ более 180 ед/л доза снижается на 25%.

2. Доксорубин

Доксорубин назначается в дозе 50 мг/м² в 3-й день в блоке А и 25 мг/м² в 4—5-й дни в блоке В. Препарат разводится в 100 мл физиологического раствора и вводится в течение 20 минут. У пациентов старше 60 лет для снижения кардиотоксического действия доксорубина возможно применение дексразоксана (Кардиоксана).

Коррекция дозы: при уровне билирубина в 1,5—3 раза выше нормы назначают 50% дозы препарата, при уровне билирубина, равном 3—5 нормам, доза доксорубина составляет 25%.

3. Ифосфамид

Ифосфамид назначается в дозе 800 мг/м² с 1-го по 5-й день блока А. Препарат разводится в 500 мл физиологического раствора. Длительность инфузии — 1 час. Для профилактики геморрагического цистита вводится месна (Уромитексан) в дозе 400 мг параллельно с инфузией ифосфамида, через 4 и 8 часов после инфузии.

Коррекция дозы: при клиренсе креатинина ниже 60 мл/мин назначают 75% дозы препарата.

4. Винкристин

Винкристин назначается в дозе 2 мг внутривенно струйно в 1-й день химиотерапии.

Коррекция дозы: при уровне билирубина в 1,5—3 раза выше нормы или активности АСТ 60—180 ед/л дозу снижают на 50%, при уровне билирубина более 3 норм или активности АСТ более 180 ед/л препарат не назначают.

5. Циклофосфамид

Циклофосфамид назначается в дозе 200 мг/м² в 1—5-й дни блока В. Препарат разводят в 250—500 мл физиологического раствора. Препарат вводится в течение 1 часа.

Коррекция дозы: при уровне билирубина, равном 3—5 нормам, или активности АСТ более 180 ед/л дозу уменьшают на 25%.

6. Этопозид

Этопозид назначается в дозе 120 мг/м² в 4—5-й дни блока А. Препарат растворяют в 250—500 мл физиологического раствора и вводят в течение 30—60 минут.

Коррекция дозы: при уровне билирубина, равном 1,5—3 нормам, или активности АСТ 60—180 ед/л дозу уменьшают на 50%, при уровне билирубина более 3 норм препарат не назначают.

7. Цитарабин

Цитарабин назначается в дозе 150 мг/м² каждые 12 часов в 4-й и 5-й дни блока А. Растворяют в 250—500 мл физиологического раствора, вводят в течение 30—60 минут.

Коррекция дозы: при клиренсе креатинина ниже 60 мл/мин назначается 50% дозы препарата.

8. Дексаметазон

Дексаметазон назначают в дозе 10 мг/м² в 1—5-й дни курса, вводят внутривенно капельно в 100—250 мл физиологического раствора.

Критерии удлинения интервалов между курсами и основания для снятия пациентов с протокола

При развитии тяжелых осложнений возможно удлинение межкурсовых интервалов.

1. Декомпенсация сердечной недостаточности, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда.
2. Острая почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа, клиренс креатинина менее 30 мл/мин.
3. Печеночная недостаточность (уровень общего билирубина более 1,5 нормы, протромбиновый индекс менее 70%).
4. Острый панкреатит.
5. Тяжелые инфекционные осложнения: пневмония, сепсис, неэффективность антимикробной терапии.

6. Угрожающие жизни кровотечения.
7. Декомпенсированный сахарный диабет, не корригируемый инсулином и требующий назначения высоких доз этого препарата.
8. Уровень лейкоцитов менее $2 \times 10^9/\text{л}$, уровень тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$.
9. Ранний послеоперационный период.

При длительности межкурсового интервала более 28 дней пациента снимают с протокола.

Поддерживающая терапия

После выполнения протокола mNHL-BFM90 и достижения полной ремиссии пациентам не показана поддерживающая терапия.

Программа лечения пациентов от 60 до 75 лет по протоколу R-CHOP/R-COP $\times 21$

Проводятся 4 курса R-CHOP $\times 21$ и 2 курса R-COP $\times 21$.

Длительность курса — 6 дней, интервал между курсами составляет 16 дней.

R-CHOP

Название препарата	Доза	Способ введения	Дни курса
Ритуксимаб (Мабтера)	375 мг/м ²	6-часовая инфузия, в 1000 мл физиологического раствора	0
Циклофосфамид	750 мг/м ²	В/в капельно	1
Винкристин	2 мг	В/в струйно	1
Преднизолон	60 мг/м ²	Внутрь	1—5
Доксорубицин	50 мг/м ²	20-минутная инфузия	1

R-COP

Название препарата	Доза	Способ введения	Дни курса
Ритуксимаб (Мабтера)	375 мг/м ²	6-часовая инфузия, в 1000 мл физиологического раствора	0
Циклофосфамид	750 мг/м ²	В/в капельно	1
Винкристин	2 мг	В/в струйно	1
Преднизолон	60 мг/м ²	Внутрь	1—5

Профилактика нейролейкемии: в 1-й или 2-й день первого курса химиотерапии выполняется лечебно-диагностическая люмбальная пункция с интратекальным введением цитостатических препаратов (дексаметазон, 4 мг, цитарабин, 30 мг, метотрексат, 15 мг). При выявлении нейролейкемии пациент исключается из протокола.

Оценка ответа проводится после второго, четвертого и шестого курсов химиотерапии.

Сопутствующая терапия

1. Водная нагрузка

Введение противоопухолевых препаратов проводится на фоне водной нагрузки в объеме от 2000 до 4000 мл, которая распределяется равномерно в течение суток.

2. Противоязвенная терапия

Для профилактики эрозивного гастрита назначается омепразол, 20 мг 2 раза в сутки, или ранитидин, 150 мг 2 раза в сутки. При невозможности перорального приема препаратов — фамотидин (Квамател), 20 мг 2 раза в сутки в/в струйно, или омепразол (Лосек), 20 мг 2 раза в сутки в/в струйно.

3. Антикоагулянтная терапия

Для профилактики тромботических осложнений назначают гепарин в начальной дозе 500 ед/ч под контролем АЧТВ. При сохранении гиперкоагуляции дозу увеличивают на 250 ед/ч до достижения АЧТВ, равного 1,5—2,0 нормам. При невозможности проводить круглосуточную инфузию гепарина назначают надропарин (Фраксипарин) в дозе 0,6 мл п/к в сутки.

Критерии прекращения терапии гепарином:

- снижение числа тромбоцитов ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ при наличии большой массы опухоли (IV стадия по Анн-Арборской классификации);
- снижение числа тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ при полной регрессии опухоли;
- геморрагический синдром.

4. Противорвотная терапия

Перед введением противоопухолевых препаратов назначают ондансетрон в дозе 8 мг в/в струйно. При возникновении тошноты возможно введение дополнительной дозы препарата.

5. Гипоурикемическая терапия

Аллопуринол в дозе 600 мг в сутки назначается всем пациентам за 2—3 дня до начала химиотерапии.

6. Гипогликемическая терапия

Во время курса химиотерапии необходимо проводить мониторинг уровня глюкозы крови 1 раз в сутки. При выявлении гипергликемии —

контроль уровня глюкозы натощак, до и через 2 часа после еды; консультация эндокринолога по поводу назначения гипогликемической терапии.

7. Введение препаратов колониестимулирующего фактора

Всем пациентам рекомендуется введение препаратов Г-КСФ в дозе 300—480 мкг в сутки при снижении числа лейкоцитов ниже $1,0 \times 10^9/\text{л}$. Противопоказанием к введению препаратов Г-КСФ служит реактивация вирусной инфекции.

Критерии удлинения интервалов между курсами и основания для снятия пациентов с протокола

При развитии тяжелых осложнений возможно удлинение межкурсовых интервалов.

1. Декомпенсация сердечной недостаточности, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда.
2. Острая почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа.
3. Печеночная недостаточность (уровень общего билирубина более 1,5 нормы, протромбиновый индекс менее 70%).
4. Острый панкреатит.
5. Тяжелые инфекционные осложнения: пневмония, сепсис, неэффективность антимикробной терапии.
6. Угрожающие жизни кровотечения (кровоизлияние в головной мозг, желудочно-кишечное кровотечение, маточное кровотечение).
7. Декомпенсированный сахарный диабет, не поддающийся лечению и требующий назначения высоких доз этого препарата.
8. Уровень лейкоцитов менее $2 \times 10^9/\text{л}$, уровень тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$.
9. Ранний послеоперационный период.

При длительности межкурсового интервала более 28 дней пациента снимают с протокола.

При развитии тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (нарушения ритма, прогрессия сердечной недостаточности, снижение фракции выброса) рекомендуется исключение из курсов химиотерапии антрациклиновых антибиотиков, то есть проведение курсов R-COP.

Поддерживающая терапия

После выполнения протокола и достижения полной ремиссии пациентам не показана поддерживающая терапия.

Программа проведения лучевой терапии в комбинации с ритуксимабом у пациентов старше 75 лет

Проводится лучевая терапия на область опухолевых очагов в суммарной дозе не менее 35 Гр.

Ритуксимаб (Мабтера) вводится 1 раз в неделю в дозе 375 мг/м² внутривенно капельно в течение лучевой терапии (4—8 недель).

Поддерживающая терапия

Проводится поддерживающая терапия ритуксимабом, 375 мг/м² внутривенно капельно 1 раз в 3 месяца в течение 2 лет.

Оценка токсичности

Проводится по общим критериям токсичности Национального института рака (CTC-NCIC).

Исключение из протокола

1. Отказ пациента продолжать лечение.
2. Прогрессия заболевания на фоне проведения химиотерапии.
3. Уменьшение опухолевой массы менее чем на 50% после двух курсов химиотерапии.
4. Токсичность, не позволяющая продолжить лечение по данной программе.

Наблюдение после окончания химиотерапии

Контрольное обследование после окончания химиотерапии:

- Осмотр на предмет наличия новых кожных очагов.
 - Общий анализ крови.
 - Биохимический анализ крови.
 - УЗИ периферических лимфоузлов.
 - УЗИ брюшной полости.
 - КТ органов грудной клетки.
- Обследование проводится по схеме:
- В течение первого года после достижения ремиссии — каждые 3 месяца.
 - В течение второго года — каждые 6 месяцев.
 - Далее — 1 раз в год.
- После 5 лет пациент снимается с наблюдения.

Литература

1. Grange F, Beylot-Barry M, Courville P et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. Arch Dermatol 2007; 143:1144—1150.
2. Weiler-Sagie M, Bushelev O, Epelbaum R et al. (18)F-FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients. J Nucl Med 2010; 51:25—30.

3. Белоусова ИЭ. Клинико-морфологическая дифференциальная диагностика первичных лимфом кожи, псевдолимфом кожи и парапсориазов. Дис. ... докт. мед. наук. — СПб., 2009.
4. Golling P, Cozzio A, Dummer R et al. Primary cutaneous B cell lymphomas — clinicopathological, prognostic and therapeutic characterization of 54 cases according to the WHO-EORTC classification and the ISCL/EORTC TNM classification for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Leuk Lymphoma* 2008; 49:1094–1103.
5. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for cutaneous lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008; 112:1600–1609.
6. Grange F, Maubec E, Bagot M et al. Treatment of cutaneous B-cell lymphoma, leg-type, with age-adapted combinations of chemotherapies and rituximab. *Arch Dermatol* 2009; 145:329–330.
7. Posada Garcia C, Florez A, Pardavila R et al. Primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type, successfully treated with rituximab plus chemotherapy. *Eur J Dermatol* 2009; 19:394–395.
8. Thomas V, Dobson R, Mennel R. Primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2011; 24:350–353.
9. Wobser M, Kneitz H, Bröcker EB et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg-type, treated with a modified R-CHOP immunochemotherapy — diagnostic and therapeutic challenges. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9:204–211.
10. Okudaira T, Nagasaki A, Miyagi T et al. Intensive chemotherapy for a patient with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma with Burkitt-like morphology. *Intern Med* 2009; 48:475–478.
11. Замятина ВИ, Магомедова АУ, Кравченко СК и др. Первый опыт применения модифицированной высокодозной терапии NHL-BFM-90 при лечении диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы с первичным вовлечением кожи (клинический случай). *Терапевтический архив* 2009; № 7:71–75.
12. Senff NJ, Hoefnagel JJ, Neelis KJ et al. Results of radiotherapy in 153 primary cutaneous B-cell lymphomas classified according to the WHO-EORTC classification. *Arch Dermatol* 2007; 143:1520–1526.
13. Fenot M, Quereux G, Brocard A et al. Rituximab for primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. *Eur J Dermatol* 2010; 20:753–757.
14. Valencak J, Weihsengruber F, Rappersberger K et al. Rituximab monotherapy for primary cutaneous B-cell lymphoma: response and follow-up in 16 patients. *Ann Oncol* 2009; 20:326–330.
15. Магомедова АУ. Диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома лимфоидных органов: клинические формы, лечение. Дис. ... докт. мед. наук. — М., 2009.
16. Звонков ЕЕ. Первичные экстранодальные В-клеточные лимфатические опухоли: клиника, диагностика, лечение. Дис. ... докт. мед. наук. — М., 2009.

Е. А. Барях, С. К. Кравченко

**Протокол терапии лимфомы
Беркитта взрослых по
программе ЛБ-М-04**

Руководитель протокола

С. К. Кравченко
тел. +7 (495) 613-2446
krav@blood.ru

Координатор

Е. А. Барях
тел. +7 (495) 612-2361
ebaryakh@gmail.com

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Введение

Лимфома Беркитта (ЛБ) является наиболее агрессивной В-клеточной лимфатической опухолью с высокой фракцией пролиферирующих клеток ($Ki-67 \approx 100\%$) и типичными хромосомными аномалиями [t(8;14)(q24;q32), t(2;8)(p12;q24) или t(8;22)(q24;q11)]. Интенсивная полихимиотерапия позволяет получить 85—90% ремиссий и общую выживаемость 60—65% в зависимости от стадии заболевания [1—4].

Впервые короткие интенсивные режимы полихимиотерапии, включающие фракционированный циклофосфамид, ифосфамид, винкристин, метотрексат, доксорубин, цитарабин, а также адекватную профилактику нейролейкемии, были применены в педиатрической практике, что позволило достичь ремиссии у 88—92% детей и длительной безрецидивной выживаемости — у 50—87%, в том числе при III—IV стадиях заболевания [5—11]. Терапия по программе NHL-BFM-90 дала возможность достичь шестилетней бессобытийной выживаемости в группах риска RI, RII и RIII у 100, 96 и 78% пациентов соответственно [12]. Сопоставимые результаты получены отечественными детскими гематологами [13—15]. S. B. Murphy предложила для использования у детей режим Нурег-CVAD: полной ремиссии удалось достичь у 93% пациентов. Четырехлетняя безрецидивная выживаемость составила 79% у пациентов с ЛБ и 65% — у больных с В-ОЛЛ [16]. M. P. Link и соавт. показали, что больные с локализованным поражением (I—II стадиями) могут лечиться по сокращенным программам [17].

Так, пациентам с I—II стадиями заболевания при уровне лактатдегидрогеназы (ЛДГ) менее 500 ед/л (норма до 480 ед/л) и достижении ремиссии после 2 курсов можно проводить всего 4 блока терапии [12]. Становилось очевидным, что интенсификация терапии и сокращение продолжительности лечения позволяют получить наилучшие результаты, не увеличивают число рецидивов, в том числе у больных с факторами плохого прогноза. Это подтверждали результаты лечения детей по протоколам LMB и CODOX-M/IVAC и другим высокоинтенсивным программам [1, 18]. Использование аналогичных протоколов у взрослых позволило достичь ремиссии у 63—79% пациентов, но двухлетняя безрецидивная и общая выживаемость составляла 50—65%, а у пациентов с вариантом L3 В-ОЛЛ — 30—50% [3, 19]. Таким образом, полученные результаты уступали таковым у детей [3, 19, 20]. Эту ситуацию объясняли более частым поражением костного мозга и центральной нервной системы (ЦНС), большей токсичностью интенсивных режимов химиотерапии.

В то же время I. Magrath получил одинаковые результаты при лечении 21 ребенка и 20 взрослых курсами CODOX-M/IVAC: полные ремиссии достигнуты у 39 из 41 больных, двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 92% [2]. Следует отметить, что средний возраст взрослых пациентов в данном исследовании был 25 лет и только трое больных имели IV стадию заболевания и В-ОЛЛ. Лечение по протоколу LMB позволило получить ремиссии у 89% взрослых с I—III стадиями заболевания (медиана возраста 26 лет) и трехлетнюю безрецидивную выживаемость у

71% пациентов [1]. Результаты лечения по протоколу LMB детей и взрослых с I—III стадиями были сопоставимы, при IV стадии трехлетняя безрецидивная выживаемость у детей составила 76% [21], у взрослых — только 56—57% [1, 22]. Таким образом, при IV стадии заболевания и В-ОЛЛ не удалось получить хороших результатов.

Основной целью создания данного протокола стало повышение эффективности лечения больных лимфомой Беркитта за счет интенсификации терапии и сокращения ее продолжительности. За основу был взят модифицированный протокол NHL-BFM-90, ветвь высокого риска с дозой метотрексата 1500 мг/м². В связи с высокой химиочувствительностью и полной регрессией лимфомы Беркитта после первых двух блоков, независимо от исходной массы опухоли, проводили четыре блока — два индукционных и два консолидирующих. Дальнейшая химиотерапия представлялась нецелесообразной: она не повышала эффективность лечения, но увеличивала количество осложнений в период цитопении. Проведена интенсификация полихимиотерапии 1-й линии, особенно индукционных курсов, с введением максимально возможного числа препаратов, к которым не возникает перекрестная резистентность. Поскольку опухоль наиболее чувствительна к большим дозам метотрексата и цитарабина, данные препараты применены в фазе индукции для получения максимального циторедуктивного эффекта. Для достижения ремиссии использовали два последовательных курса, блоки А и С. С целью интенсификации терапии к блоку А был добавлен доксорубин, к блоку С — метотрексат. Блок С классически используется при отсутствии ответа на лечение; мы внедряем его в терапию 1-й линии, когда опухолевые клетки наиболее чувствительны к химиопрепаратам, не дожидаясь формирования первичной резистентности. Исключив из протокола блок В, мы интенсифицируем блоки А и С препаратами, входящими в блок В (табл. 1).

Таким образом, протокол ЛБ-М-04 представляет собой последовательное проведение 4 курсов химиотерапии — блоков А-С-А-С с интервалом между блоками (от первого дня предшествующего курса до первого дня следующего курса) 21 день. Общая продолжительность лечения составляет 3 месяца.

Критерии диагноза

Клиническая картина. Для спорадического варианта ЛБ характерно поражение тонкой кишки (чаще ее терминального отдела), брыжейки, а также желудка, толстой кишки, брюшины и забрюшинного пространства, печени, селезенки. Типично вовлечение ЦНС, яичников, яичек, лимфоузлов (абдоминальных и забрюшинных, гораздо реже периферических). Медиастинальные лимфоузлы вовлекаются редко. Специфическое поражение костного мозга наблюдается в 20—35% случаев, нейтролейкемия — в 20—25%. Как правило, заболевание проявляется быстрым увеличением живота за счет интенсивного роста опухоли и нарастающего асцита. Возможно развитие кишечной непроходимости как за счет

Таблица 1. Программа ЛБ-М-04 (4 блока А-С-А-С)

Препараты	Дозы	Дни
Предфаза		
Циклофосфамид	200 мг/м ² в/в капельно	1—5
Дексаметазон	10 мг/м ² в/в капельно	1—5
Блок А		
Ифосфамид	800 мг/м ² в/в капельно	1—5
Метотрексат	1500 мг/м ² в/в капельно в течение 12 часов	1
Винкристин	2 мг в/в струйно	1
Доксорубицин	50 мг/м ² в/в капельно	3
Цитарабин	По 150 мг/м ² в/в капельно 2 раза в день	4—5
Этопозид	100 мг/м ² в/в капельно	4—5
Дексаметазон	10 мг/м ² в/в капельно	1—5
Блок С		
Метотрексат	1500 мг/м ² в/в капельно в течение 12 часов	1
Винбластин	5 мг/м ² в/в струйно	1
Цитарабин	По 2000 мг/м ² в/в капельно 2 раза в день	2—3
Этопозид	150 мг/м ² в/в капельно	3—5
Дексаметазон	10 мг/м ² в/в капельно	1—5

опухолевого поражения кишки, так и за счет ее сдавления, желудочно-кишечного кровотечения на фоне специфической инфильтрации желудка и/или кишечника. В большинстве случаев поражение брюшной полости представлено массивным опухолевым конгломератом, вовлекающим несколько внутренних органов, реже имеются множественные очаговые поражения печени, почек, поджелудочной железы, кишечника. Описаны единичные наблюдения поражения вещества спинного мозга (интратумор) у детей и взрослых. В редких случаях при спорадическом варианте ЛБ поражаются кости лицевого скелета (верхняя и нижняя челюсти, глазница), мягкие ткани лица, вальдеерово кольцо, рото-и/или носоглотка. Как правило, больные поступают в тяжелом или крайне тяжелом состоянии, обусловленном большой опухолевой массой, интоксикацией, истощением вплоть до кахексии, электролитными нарушениями. Нередко основной терапевтической проблемой у больных ЛБ становится прогрессирующая ОПН. Наиболее частыми причинами ее развития служат специфическое поражение почек, нарушение уродинамики за счет сдавления мочеточников опухолевым конгломератом брюшной полости, забрюшинного пространства или малого таза с развитием постренальной анурии и мочекишечная нефропатия. Почки обычно вовлекаются наряду с другими органами брюшной полости, однако описаны случаи изолированного поражения почек при ЛБ. Практически

всегда есть В-симптомы. Характерны быстрое похудание (на 10—20 кг за месяц) вплоть до кахексии, выраженная потливость, лихорадка.

Морфологическая картина. В гистологическом препарате выявляется диффузный рост мономорфных средних клеток одинакового размера и формы с круглым или овальным ядром, по размеру превышающим ядро малого лимфоцита. В ядре множественные базофильные нуклеолы (2—5). Характерны многочисленные митозы. Типична картина «звездного неба» (starry sky), обусловленная присутствием большого числа макрофагов. В цитологическом препарате выявляется мономорфный клеточный состав: клетки мелкие, по размеру сопоставимы с лимфоцитом, с нежной структурой хроматина (бластной) и интенсивно базофильной вакуолизированной цитоплазмой. Характерно присутствие большого количества макрофагов и митозов.

Иммунофенотип. Опухолевые клетки экспрессируют мембранный IgM и В-клеточные антигены (CD20⁺, CD79a⁺, BCL-6⁺, CD10⁺, CD23⁺, CD5⁺, CD34⁺, TdT⁺, BCL-2⁺), фракция пролиферирующих клеток (Ki-67) крайне высокая — приближается к 100%. Экспрессия маркеров CD10 и BCL-6 подтверждает происхождение клеток ЛБ из герминативного центра.

Цитогенетика. Перестройки гена *C-MYC* выявляются в 100% случаев ЛБ и являются одним из главных диагностических критериев этого заболевания. В 80% случаев встречается транслокация t(8;14)(q24;q32) — перестройка гена *C-MYC* (8q24) с локусом тяжелых цепей иммуноглобулинов (14q32). Значительно реже встречаются перестройки *C-MYC* с локусами легких цепей иммуноглобулинов — варианты транслокации. В 15% случаев выявляется транслокация t(8;22)(q34;q11) — перестройка с локусом λ-цепи иммуноглобулинов, в 5% — транслокация t(2;8)(p11;q24) — перестройка с локусом κ-цепи иммуноглобулинов.

Критерии включения в протокол

1. Возраст 15—60 лет.
2. Цитогенетически верифицированный диагноз ЛБ.
3. Информированное согласие больного.

Критерии исключения из протокола

1. Предшествующая терапия лимфомы Беркитта.
2. Застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, тяжелые нарушения ритма и проводимости, инфаркт миокарда.
3. Почечная недостаточность (уровень сывороточного креатинина более 0,2 ммоль/л), кроме случаев специфического поражения почек, сдавления опухолевым конгломератом мочевыводящих путей либо мочекишечной нефропатии на фоне синдрома распада опухоли.
4. Печеночная недостаточность (кроме случаев специфического поражения, обусловленного лейкемической инфильтрацией органа), ост-

- рый гепатит или активная фаза хронического гепатита (сывороточный билирубин более 1,5 нормы, активность АЛТ и АСТ более 3 норм, протромбиновый индекс менее 70%).
5. Тяжелая пневмония, сопровождающаяся дыхательной недостаточностью (одышка более 30 в минуту, гипоксемия — P_aO_2 менее 70 мм рт. ст.), при невозможности скомпенсировать ситуацию в течение 2—3 дней.
 6. Сепсис (септикопиемические очаги, нестабильность гемодинамики); высокая лихорадка не должна служить поводом для задержки начала химиотерапии, так как может носить специфический характер.
 7. Угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечные, маточные, кровоизлияние в мозг), за исключением кровотечений на фоне специфического поражения органов (желудка, кишечника, матки и т. д.) и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания вследствие осложнений основного заболевания при их успешном консервативном лечении.
 8. Тяжелые психические нарушения (бред, тяжелый депрессивный синдром, другая продуктивная симптоматика), не связанные со специфическим поражением центральной нервной системы.
 9. Декомпенсированный сахарный диабет.
 10. Беременность.

Обследование перед началом терапии (в течение 5 дней)

1. Общий анализ крови.
2. Общий анализ мочи.
3. Биохимический анализ крови (общий белок и фракции, креатинин, мочеви́на, моче́вая кислота, билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, электролиты, амилаза).
4. Анализ крови на кислотно-щелочное равновесие.
5. Коагулограмма (АЧТВ, ПТИ, ТВ, фибриноген, XIIa-зависимый фибринолиз).
6. Иммунохимия сыворотки и мочи.
7. Исследование крови на гепатиты, ВИЧ-инфекцию, сифилис.
8. Группа крови, резус-фактор.
9. Проба Реберга.
10. Электрокардиография.
11. Рентгенография грудной клетки.
12. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, органов малого таза.
13. Ультразвуковое исследование средостения, эхокардиография.
14. Компьютерная томография органов брюшной и грудной полостей.
15. Магнитно-резонансная томография органов малого таза, головного и спинного мозга (по показаниям).
16. Осмотр гинеколога.

17. Трепанобиопсия и миелограмма, при поражении костного мозга — иммунофенотипирование, цитогенетическое исследование.
18. Фиброгастродуоденоскопия, колоноскопия с множественной биопсией, в отсутствие видимых изменений слизистой — множественная слепая биопсия.
19. Лапароцентез, плевральная пункция с цитологическим, иммунофенотипическим, цитогенетическим исследованиями.
20. Биопсия лимфоузла или другого пораженного органа, диагностическая лапароскопия; при технических сложностях, невозможности получения достаточного количества материала при малоинвазивных вмешательствах — диагностическая лапаротомия:
 - гистологическое и иммуногистохимическое исследования на гистологических срезах парафиновых блоков (CD20, CD79a, CD10, TdT, MUM-1, BCL-2, BCL-6, Ki-67, мембранные иммуноглобулины, вирус Эпштейна—Барр);
 - цитологическое исследование;
 - цитогенетическое исследование (G-дифференциальная окраска хромосом + FISH на суспензии опухолевых клеток, отпечатках опухоли или гистологических срезах парафиновых блоков) для выявления транслокации (8;14)(q24;q32) или перестройки локуса гена *C-MYC* [вариантных транслокаций (2;8)(p12;q24) и t(8;22)(q24;q11)].
21. Люмбальная пункция с цитологическим исследованием СМЖ.
22. Консультация оториноларинголога при поражении лицевого скелета, рото- и носоглотки (по показаниям).
23. Консультация уролога при нарушениях уродинамики (по показаниям).
24. Консультация нефролога при специфическом поражении почек (по показаниям).
25. Криоконсервирование спермы (по желанию больного).

Классификация стадий заболевания

Классификация стадий заболевания по S. B. Murphy [23] представлена в табл. 2.

Сопроводительная терапия и лечебная тактика при неотложных состояниях

С целью торможения распада ксантина и гипоксантина до мочевой кислоты необходимо назначить аллопуринол, который ингибирует ксантиноксидазу, что приводит к снижению образования мочевой кислоты. Препарат назначают в дозе 600 мг в сутки, за 1—3 дня до начала предфазы и далее непрерывно в течение 1—2 курсов, до достижения ремиссии, после чего дозу аллопуринола сокращают до 300 мг в сутки до окончания химиотерапии.

Таблица 2. Классификация стадий лимфомы Беркитта

Стадия	Критерии
I	Одна экстранодальная или нодальная опухоль без локального распространения, исключается медиастинальное, абдоминальное и эпидуральное поражение
II	Одна экстранодальная опухоль с сопутствующим поражением региональных лимфоузлов; поражение двух и более групп лимфоузлов по одну сторону диафрагмы; две одиночные экстранодальные опухоли с поражением или без поражения региональных лимфоузлов по одну сторону диафрагмы; первичная опухоль желудочно-кишечного тракта, локализованная в илеоцекальной области с поражением или без поражения мезентериальных лимфоузлов, исключается медиастинальное, абдоминальное и эпидуральное поражение
IIR	Резецированная опухоль (макроскопически полностью удалена)
IINR	Нерезецированная опухоль (макроскопически не полностью удалена)
III	Две одиночные экстранодальные опухоли по обе стороны диафрагмы; поражение двух и более групп лимфоузлов по обе стороны диафрагмы; все первичные внутригрудные опухоли (медиастинальные, плевральные); все обширные внутрибрюшные опухоли (нерезектабельные); все параспинальные и эпидуральные опухоли, независимо от других мест поражения
IV	Любая из перечисленных выше опухолей с изначальным поражением ЦНС и/или костного мозга (бласты < 25%) и/или мультифокальным поражением скелета
Лейкоз/лимфома Беркитта	Поражение костного мозга (бласты > 25%)

Одновременно необходимо проводить инфузионную терапию из расчета 3000 мл/м² в сутки в/в, начиная за 1—2 дня до начала химиотерапии и завершая через 3—5 дней после ее окончания, и коррекцию метаболических нарушений. Для оценки состояния водного баланса, предотвращения объемной перегрузки ежедневно взвешивают пациента, контролируют центральное венозное давление 2 раза в день, диурез и баланс жидкости — каждые 6 часов.

Для своевременной коррекции электролитных и биохимических нарушений в период распада опухоли контролируют уровни калия, кальция, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, общего белка, альбумина, фосфатов.

В связи с тем что метотрексат на 90% выводится почками и вследствие этого нефротоксичен, при наличии почечной недостаточности, особенно из-за нарушения оттока мочи вследствие сдавления мочеточников опухолевым конгломератом, введение метотрексата откладывают до разрешения почечной недостаточности (в случае ее разрешения метотрексат с 1-го дня блока А можно перенести на 5-й день). Дозу метотрексата рассчитывают по скорости клубочковой фильтрации (СКФ): при нормальной СКФ вводят полную дозу препарата, при 70—80 мл/ч — не более 1000 мг/м², при 50—70 мл/ч — 500 мг/м²; при СКФ менее 50 мл/ч мето-

трексат не вводят. На последующих курсах при нормальной функции почек используют дозу метотрексата, указанную в протоколе.

Для профилактики мочеислой и токсической нефропатии необходимо проводить защелачивание мочи введениями 4% раствора натрия бикарбоната, по 70 мл 4—6 раз в день, начиная за сутки до инфузии метотрексата и в течение последующих 2—3 дней. Метотрексат разводят в 1000 мл физиологического раствора и вводят в течение 12 часов через инфузомат.

С целью восстановления синтеза фолиевой кислоты назначают кальция фолинат (Лейковорин) в дозе 25 мг, внутривенно струйно в 20 мл или капельно в 100 мл 0,9% физиологического раствора 4—6 раз в день. Такая же доза препарата назначается пациентам внутрь 4—6 раз в день через равные временные интервалы. Введение кальция фолината начинают через 24 часа после начала инфузии метотрексата (то есть через 12 часов после завершения инфузии).

Остаточную концентрацию метотрексата в сыворотке определяют через 24, 36, 42, 48 часов от начала инфузии и далее, при необходимости, через каждые 6 часов до ее нормализации. Обычно концентрация метотрексата нормализуется через 48 часов ($\leq 0,1$ ммоль/л). В случае задержки выведения метотрексата увеличивают гидратацию до 4—6 л в сутки, проводят форсированный диурез и продолжают введение Лейковорина, увеличив его дозу:

- до 30 мг/м², если концентрация метотрексата составляет от 1 до 2 ммоль/л на 48-м часу от начала инфузии;
- до 45 мг/м², если концентрация метотрексата составляет от 2 до 3 ммоль/л на 48-м часу от начала инфузии;
- до 60 мг/м², если концентрация метотрексата составляет от 3 до 4 ммоль/л на 48-м часу от начала инфузии;
- до 75 мг/м², если концентрация метотрексата составляет от 4 до 5 ммоль/л на 48-м часу от начала инфузии.

При незначительном снижении уровня метотрексата на фоне консервативных мероприятий в течение 2 суток выполняют плазмаферез в объеме 2—3 л с замещением донорской плазмой и альбумином. Частота проведения и количество сеансов плазмафереза зависят от темпа снижения концентрации метотрексата в крови.

Геморрагический цистит на фоне введения ифосфамида. Основным осложнением, возникающим на фоне введения ифосфамида, является геморрагический цистит. В основе его развития лежит уротоксическое действие акролеина, метаболита ифосфамида, который высвобождается при гломерулярной фильтрации. Следует отметить, что, по данным ГНЦ, это осложнение не было зарегистрировано ни в одном из случаев. С целью профилактики геморрагического цистита ифосфамид вводится в одном пакете с месной (800 мг); далее продолжают инфузии месны, по 800 мг в 250 мл физиологического раствора за 30 минут, через каждые 6 часов в течение 5 суток.

Осложнения, связанные с введением дексаметазона. С целью профилактики ulcerогенного действия глюкокортикоидов на весь период те-

рапии дексаметазоном назначают перорально H_2 -блокаторы (ранитидин, 150 мг 2 раза в день, или фамотидин, 20 мг 2 раза в день или 40 мг 1 раз в день) либо ингибиторы протонного насоса (омепразол, 20 мг 2 раза в день, или эзомепразол, 40 мг 1 раз в день, или рабепразол, 20 мг 1 раз в день), а также антациды (Маалокс, по 1 пакетике 3 раза в день, или Алмагель, по 1 столовой ложке 3 раза в день, или Фосфалюгель, по 1 пакетике 3 раза в день).

При доказанном специфическом поражении желудка, а также при наличии в анамнезе язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, дексаметазон вводят внутривенно.

В течение всего периода терапии дексаметазоном необходимо контролировать уровень глюкозы.

Тромботические осложнения. С целью профилактики тромботических осложнений с момента начала химиотерапии и до снижения уровня тромбоцитов ниже $80 \times 10^9/\text{л}$ назначают гепарин, 500—1000 ед/ч в/в в течение 24 часов через инфузомат, под строгим контролем свертывающей системы крови (АЧТВ, ПТИ, тромбиновое время, фибриноген) или низкомолекулярные гепарины.

Антибактериальная терапия осуществляется в соответствии с протоколом эмпирической антибактериальной терапии при нейтропении и согласно чувствительности возбудителя инфекции.

Использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). Всем больным после блоков А и С через 24 ч после окончания курса полихимиотерапии назначают препарат Г-КСФ (Нейпоген, Нейпомакс, Граноцит и др.) в дозе 5 мкг/кг до достижения уровня лейкоцитов $1,0\text{—}2,0 \times 10^9/\text{л}$.

Профилактика нейролейкемии осуществляется всем больным лимфомой Беркитта. В день 0 каждого курса интратекально вводят цитарабин, 30 мг, метотрексат, 15 мг, и дексаметазон, 4 мг. Объем СМЖ, которая берется для исследования, составляет 1/2 объема вводимых растворов.

Лечение нейролейкемии. При обнаружении в СМЖ при первой диагностической люмбальной пункции цитоза свыше 15/3 (за счет опухолевых клеток) диагностируется нейролейкемия. Лечебные пункции с интратекальным введением трех препаратов проводят 3 раза в неделю до получения трех результатов исследования СМЖ, свидетельствующих о нормализации ее клеточного состава. Интратекальные введения прекращают при развитии глубокой тромбоцитопении (лейкоциты менее $1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты менее $20 \times 10^9/\text{л}$).

Нарушения уродинамики. Гидронефроз на фоне сдавления или прорастания мочевыводящих путей опухолью брюшной полости, забрюшинного пространства и/или малого таза встречается у 35—40% больных, в сочетании с постренальной анурией — значительно реже, в 5—10% случаев. Поскольку ЛБ высокохимиочувствительна и быстро регрессирует на фоне химиотерапии, в отсутствие гиперкалиемии и при наличии возможностей мониторировать уровни электролитов, показатели азотистого обмена и состояние чашечно-лоханочной системы в динамике оправдана выжидательная тактика. В большинстве случаев быстрое

начало химиотерапии позволяет восстановить нормальный пассаж мочи и устранить гидронефроз. В случае прогрессирования ОПН, нарастания расширения чашечно-лоханочной системы показано дренирование мочевых путей: стентирование мочеточников или, при невозможности установления стентов, нефростомия. Стенты и нефростомы удаляют после проведения контрольного обследования (УЗИ, КТ), свидетельствующего о полной регрессии опухолевого конгломерата, препятствующего оттоку мочи, и рентгенологического контроля с контрастированием (антеградной и ретроградной пиелоуретерографии), подтверждающего восстановление свободного пассажа мочи.

Механическая желтуха. Поражение поджелудочной железы наблюдается у 10% больных ЛБ, у трети из них оно осложняется сдавлением внепеченочных желчных протоков с развитием механической желтухи. Клиническая картина обусловлена как проявлениями основного заболевания (боли в животе, увеличение его в размерах, наличие пальпируемого образования в брюшной полости, выраженная интоксикация, истощение, часто жидкий стул), так и типичными симптомами механической желтухи (желтушность кожных покровов, кожный зуд, ахоличный кал, темный цвет мочи, положительный симптом Курвуазье). В лабораторных данных выявляются характерные показатели холестаза и цитолиза: повышение уровней билирубина (за счет связанного), холестерина, желчных кислот, активности щелочной фосфатазы и аминотрансфераз, особенно АЛТ (отрицательный коэффициент де Ритиса), возможно снижение протромбинового индекса в связи с развитием дефицита витамина К. УЗИ подтверждает расширение внепеченочных протоков и резкое увеличение желчного пузыря. При наличии большого объемного образования в области головки поджелудочной железы с целью декомпрессии желчных путей и профилактики печеночной недостаточности выполняется холецистостомия (либо чрескожная чреспеченочная, либо лапаротомная). При минимальном сдавлении внепеченочных желчных протоков возможно проведение эндоскопической папиллосфинктеротомии или назобилиарного дренирования. После установления холецистостомы интраоперационно выполняется холецистохолангиография с контрастированием, свидетельствующая о восстановлении пассажа желчи. При эндоскопической папиллосфинктеротомии или назобилиарном дренировании проводится ретроградная панкреатохолангиография. Холестистостома или назобилиарный зонд удаляются после контрольного рентгенологического обследования с контрастированием, свидетельствующего об отсутствии внепеченочного блока и восстановлении физиологического пассажа желчи.

Криоконсервирование спермы и овариопротекция. В связи с тем что при интенсивной полихимиотерапии у 80% больных с ЛБ удается достичь долговременной ремиссии, вопрос дальнейшего качества жизни пациентов является крайне актуальным. Поэтому, если состояние больного на момент поступления в стационар позволяет отсрочить начало химиотерапии на 1–2 суток, целесообразно проведение заготовки спермы с последующим криоконсервированием.

Для сохранения функции яичников на время проведения химиотерапии назначается гормональная контрацепция. Овариопротекторы используются у женщин фертильного возраста до 35—37 лет без органических поражений внутренних половых органов, после осмотра гинеколога и УЗИ. Монофазные препараты: Регулон, Мерсилон, Марвелон назначают со 2—3-го дня менструального цикла, по 1 таблетке в день вечером, непрерывно в течение 3—4 месяцев (всего периода химиотерапии). При появлении кровянистых выделений из половых путей во время непрерывного приема препаратов на фоне тромбоцитопении показано переливание СЗП, концентрата тромбоцитов. В отсутствие эффекта добавляют Норколут, по 1/2 таблетки до прекращения выделений, затем дозу снижают до 1/4 таблетки и принимают 7 дней, далее Норколут отменяют и продолжают прием только монофазного контрацептива. В случае необходимости проведения полихимиотерапии дольше 3—4 месяцев дальнейшая овариопротекция проводится с перерывами после приема 21 таблетки. Если до 8-го дня после отмены монофазного контрацептива не наступает менструальноподобная реакция, следует возобновить прием препарата и далее принимать прерывистыми курсами по схеме: 21 день приема — перерыв 7 дней — 21 день приема и т. д. Категорически противопоказано назначение овариопротекторов при хронических заболеваниях печени (в настоящее время и в анамнезе), сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваниях, тромботических осложнениях, раке молочной железы или тела матки, нарушениях липидного обмена, тяжелой артериальной гипертензии, сахарном диабете, порфирии, гепатозе беременных в анамнезе, отосклерозе, миоме матки.

Место хирургического лечения в терапии ЛБ

Как правило, пациенты с ЛБ поступают в гематологический стационар после предшествующих расширенных оперативных вмешательств (гемиколэктомии, гастрэктомии, овариэктомии), проводимых по поводу предполагаемого диагноза рака в неспециализированных хирургических клиниках. Это приводит к потере времени до начала химиотерапии, быстрому росту опухоли в ближайшем послеоперационном периоде, нарастанию интоксикации и истощения, послеоперационным осложнениями, требующим повторных вмешательств (кишечная непроходимость, несостоятельность анастомозов и т. д.).

В дальнейшем, при обращении пациента в специализированный гематологический стационар, возникают не только дополнительные терапевтические проблемы, но и большие диагностические трудности: отсутствуют отпечатки опухоли, гистологические препараты и парафиновые блоки часто отличаются плохим качеством, что затрудняет проведение иммуногистохимии и FISH на гистологических срезах парафиновых блоков с целью выявления патогномоничных для ЛБ транслокаций. Эту ситуацию отягощает отсутствие у большинства пациентов периферической лимфаденопатии (70%) и поражения костного мозга (70%) — возможных источников опухолевого материала, не требующих проведения

повторных травматичных вмешательств. Кроме того, после расширенных операций на органах брюшной полости исключается возможность выполнения лапароскопии с биопсией в связи со спаечным процессом и риском травматизации внутренних органов.

Таким образом, в большинстве случаев необходимость в повторных операциях связана с неправильной тактикой ведения больных: необоснованными первичными радикальными вмешательствами, малым объемом биопсийного материала или его низким качеством в связи с проведением операций в неспециализированном хирургическом стационаре с плохой патологоанатомической базой, потерей времени — длительным периодом от момента диагностики до начала химиотерапии.

Для предотвращения подобных ситуаций целесообразны:

- проведение более полного предоперационного обследования больного, особенно когда анамнестическая и клиническая картины не укладываются в типичную хирургическую патологию (УЗИ, КТ, МРТ);
- быстрое направление в специализированный онкологический стационар при подозрении на неопластический процесс;
- в спорных случаях выполнение в первую очередь малоинвазивных вмешательств — лапароскопии, минилапаротомии с гистологическим и цитологическим исследованиями, обязательной экспресс-биопсией; после получения морфологических результатов необходим быстрый перевод в гематологическую клинику;
- выполнение радикальных операций максимально щадящим образом и только при развитии осложнений основного заболевания, не купируемых консервативными мероприятиями (кишечная непроходимость, желудочно-кишечное кровотечение, перфорация полого органа, перитонит); выполнение отпечатков; по возможности, проведение экспресс-биопсии, отправка нативного материала в отделение патологической анатомии гематологического или онкологического стационара.

Контрольное обследование в процессе лечения

Контрольное обследование с целью оценки эффективности лечения, включающее общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмму, общий анализ мочи, ЭКГ, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, средостения, эхокардиографию, компьютерную томографию грудной и брюшной полостей, малого таза с контрастированием, исследование костного мозга (при исходном поражении), в том числе цитогенетическое, гастроскопию, колоноскопию (по показаниям), проводится после 2-го и 4-го блока.

Снятие с лечения

Пациент снимается с лечения после достижения ремиссии и выполнения всей программы, предусмотренной протоколом.

Снятие с протокола

Пациент снимается с протокола в случае развития осложнений, не позволяющих продолжать лечение по протоколу, либо в случае отсутствия ремиссии после проведения четырех блоков.

Контрольные обследования после завершения лечения

В первый год после окончания лечения обследование проводится 1 раз в 3 месяца, во второй год — 1 раз в полгода, далее в течение 3 лет — 1 раз в год. В обследование входят:

1. Общий анализ крови, лейкоцитарная формула, СОЭ.
2. Биохимический анализ крови (общий белок и фракции, креатинин, мочевины, мочевая кислота, билирубин, аминотрансферазы, ЩФ, ЛДГ, обмен железа, обмен электролитов).
3. Коагулограмма (АЧТВ, протромбин, тромбиновое время, фибриноген).
4. Трепанобиопсия с аспирацией костного мозга при его поражении в дебюте заболевания, а также цитогенетическое исследование костного мозга с целью контроля минимальной остаточной болезни.
5. ЭхоКГ (систолическая функция левого желудочка).
6. УЗИ брюшной полости, почек, малого таза (при исходном поражении).
7. КТ брюшной полости.
8. КТ грудной полости (при поражении средостения в дебюте заболевания).
9. Гастроскопия, колоноскопия (при поражении желудка и/или кишечника в дебюте заболевания, появлении клинической симптоматики или выявлении патологии по результатам КТ брюшной полости).

Литература

1. Soussain C, Patte C, Ostronoff M et al. Small noncleaved cell lymphoma and leukemia in adult: A retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols. *Blood* 1995; 85:664–674.
2. Magrath I, Adde M, Shad A et al. Adult and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol* 1996; 14:925–934.
3. Hoelther D, Ludwig WD, Thiel E et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1996; 87:495–508.
4. Thomas D, Cortes J, O'Brien S et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's type adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1999; 17:2461–2470.
5. Lopez JM, Hagemeister FB, MgLaughlin P et al. Small noncleaved cell lymphoma in adult: superior results for stage I–III disease. *J Clin Oncol* 1990; 8:615–622.
6. Patte C, Philip T, Rodary C et al. High survival rate in advanced-stage B-cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive

- polychemotherapy: results from the French Pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 children. *J Clin Oncol* 1991; 9:123–132.
7. Patte C, Philip T, Rodary C et al. Improved survival rate in children with stage III–IV B-cell non-Hodgkin lymphoma and leukemia using multiagent chemotherapy: results of a study of 114 children from the French Pediatric Oncology Society. *J Clin Oncol* 1986; 8:1219–1226.
 8. Patte C, Bernard A, Hartmann O et al. High-dose metotrexate and continuous infusion Ara-C in childhood NHL. *Pediatr Hematol Oncol* 1986; 3:11–18.
 9. Schwenn M, Blattner S, Lynch E, Weinstein H. HiC-COM: a 2-month intensive chemotherapy regimen for children with stage III and IV Burkitt's lymphoma and B-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1991; 9:133–138.
 10. Bowman W, Shuster J, Cook B et al. Improved survival for children with B-cell acute lymphoblastic leukemia and stage IV small noncleaved-cell lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1996; 14:1252–1261.
 11. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD et al. Favorable outcome of B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood: a report of three consecutive studies of the BFM group. *Blood* 1992; 90:2471–2478.
 12. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM-90. *Blood* 1999; 94:3294–3306.
 13. Самочатова ЕВ, Островская АВ, Карачунский АИ и др. Значение верификации варианта неходжкинских лимфом у детей для эффективности лечения по современным протоколам. *Гематология и трансфузиология* 2000; № 6:9–14.
 14. Самочатова ЕВ, Алейникова ОВ, Беликова ЛЮ и др. Неходжкинские лимфомы у детей: клиническая характеристика, возможности диагностики и терапии; по данным клиник России и Белоруссии. *Гематология и трансфузиология* 2001; № 1:3–10.
 15. Тюкалова НР, Федорова АС, Шумилова ИВ, Румянцев АГ. Неходжкинские лимфомы у детей: клиническая характеристика, возможности диагностики и терапии; по данным клиник России и Беларуси. *Гематология и трансфузиология* 2002; № 3:58–68.
 16. Murphy S, Bowman W, Abromovitch M et al. Results of treatment of advanced-stage Burkitt's lymphoma and B-cell (SIg+) acute lymphoblastic leukemia with high-dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 1986; 4:1732–1739.
 17. Link MP, Shuster JJ, Donaldson SS et al. Treatment of children and young adults with early-stage non-Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med* 1997; 337:1259–1266.
 18. Spreafico F, Massimino M, Luksch R et al. Intensive, very short-term chemotherapy for advanced Burkitt's lymphoma in children. *J Clin Oncol* 2002; 20:2783–2788.
 19. Bernstein JI, Coleman CN, Strickler JG et al. Combined modality therapy for adult with small noncleaved cell lymphoma (Burkitt's and Burkitt-like type). *J Clin Oncol* 1986; 4:847–858.
 20. Coiffier B, Bryon PA, French M et al. Intensive chemotherapy in aggressive lymphomas: Updated results of LNH-80 protocol and prognostic factors affecting response and survival. *Blood* 1987; 70:1394–1399.
 21. Finlay J, Trigg M, Link M et al. Poor-risk non-lymphoblastic lymphoma of childhood: result of an intensive pilot study. *Med Pediatr Oncol* 1989; 17:29–38.
 22. Fenaux P, Lai JL, Miaux O et al. Burkitt acute leukemia (L3 ALL) in adults: a report of 18 cases. *Br J Haematol* 1989; 71:371–376.
 23. Harris E, Paneesha S, Jackson N et al. Burkitt's lymphoma: single-center experience with modified BFM protocol. *Clin Lab Haematol* 2002; 24:111–114.

Л. Г. Горенкова, С. К. Кравченко

**Протокол интенсивного
лечения анаплазированной
Т-крупноклеточной
АЛК-позитивной лимфомы
у взрослых**

**Клиническая и молекулярная оценка
эффективности высокодозной
полихимиотерапии**

Руководитель протокола

С. К. Кравченко
тел. +7 (495) 613-2446
krav@blood.ru

Координатор

Л. Г. Горенкова
тел. +7 (495) 612-2361
liliyagorenkova@gmail.com

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Введение

Анаплазированная Т-крупноклеточная АЛК-позитивная лимфома взрослых (АЛК⁺-АККЛ) — опухоль, характеризующаяся диффузным ростом крупных полиморфных клеток, экспрессирующих на клеточной мембране и в области аппарата Гольджи антиген CD30. Клинические проявления, гистологическое строение опухоли, клеточный состав и иммунофенотип вариабельны, что свидетельствует о том, что АККЛ — группа болезней, различающихся не только по иммуноморфологии, но и по органной локализации, патогенезу и прогнозу [1, 2].

Для АЛК⁺-АККЛ характерно агрессивное клиническое течение, проявляющееся быстрым ростом опухоли, симптомами интоксикации и часто — экстранодальными поражениями, в том числе кожи, костей, яичек.

Лечение АККЛ зависит от ее формы (системная или первично-кожная), генерализации процесса и возраста пациента.

Терапия по программе СНОР-21 позволяет достичь ремиссии в среднем у 60% больных, а пятилетняя общая выживаемость составляет 40—50% [3]. Программа СНОР-21 наиболее эффективна в I стадии после хирургического удаления опухолевого очага (обычно — 1—4 лимфоузлов одной зоны) и II стадии (по Анн-Арборской классификации). Исследования А. А. Семеновой (2008 г.) подтвердили недостаточную эффективность режима СНОР-21 в терапии АККЛ: полные ремиссии были получены у 40% больных (у 64% с I—II стадией заболевания, у 24% с III—IV стадией). У 50% больных с продвинутыми стадиями развились ранние рецидивы заболевания [4].

Fanin с соавт. интенсифицировали химиотерапевтическое воздействие, применив программу F-МАСНОР (фторурацил, метотрексат, цитарабин, циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон) с последующей лучевой терапией (полная ремиссия достигнута у 80% больных, пятилетняя общая выживаемость составила 70%) [5]. Применение программы СНОР-21 с последующей трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток (режим кондиционирования BEAM) позволяет достичь полной ремиссии у 69% пациентов, а пятилетняя общая выживаемость составляет 70% [6]. Применяли также высокодозную терапию по программе LNH-87 (высокие дозы метотрексата), эффективность которой составила 68—82% полных ремиссий с пятилетней общей выживаемостью 60—78 % [7].

В педиатрической практике группа немецких исследователей (Berlin—Frankfurt—Munster) путем интенсификации терапии короткими импульсными курсами, содержащими большое количество циклоспецифичных цитостатических препаратов, создала протокол для лечения агрессивных лимфом детского возраста, в том числе АККЛ. Протокол был разделен на три ветви, при выборе которых учитывают стадию заболевания, наличие факторов неблагоприятного прогноза, возраст и исходное соматическое состояние пациента. Общая пятилетняя выживаемость де-

тей с АЛК⁺-АККЛ III—IV стадии с наличием факторов неблагоприятного прогноза составляет 75—80%, а рецидивы (в основном ранние) развиваются в 20% случаев. Прогностически неблагоприятным считают поражение кожи, подкожной клетчатки, яичек, костного мозга, центральной нервной системы (ЦНС). У детей аутологичную ТСКК применяют как терапию второй линии в рецидиве либо при резистентности заболевания, что позволяет у части больных достичь длительной полной ремиссии.

Таким образом, основываясь на позитивном опыте высокодозной химиотерапии АЛК⁺-АККЛ у детей, можно предположить, что интенсификация терапии взрослых приведет к улучшению результатов лечения.

С 2000 по 2011 г. в Гематологическом научном центре 24 пациентам был выполнен протокол NHL BFM-90; средний возраст пациентов составил 26 лет (от 17 до 65 лет). Пациенты со II стадией заболевания и без факторов неблагоприятного прогноза (7 больных) получили лечение по ветви K2; 17 пациентам, у которых была диагностирована III—IV стадия заболевания и/или имелись факторы неблагоприятного прогноза, проведено лечение по самой интенсивной ветви лечения (ветвь K3). Протокол был полностью выполнен у 23 из 24 пациентов, у 2 пациентов зарегистрирован ранний рецидив (8%). Таким образом, пятилетняя общая выживаемость составила 92%, пятилетняя безрецидивная выживаемость — 92%.

Прогноз и прогностические факторы

АЛК⁺-АККЛ, несмотря на в основном агрессивное течение, является курабельным заболеванием. Большинство рецидивов наблюдаются в течение первых двух лет после окончания терапии.

К клиническим факторам неблагоприятного прогноза относится поражение средостения, висцеральных органов (легкие, печень, селезенка), кожи и подкожно-жировой клетчатки, ЦНС. При наличии хотя бы одного из них пятилетняя общая выживаемость составляла 61% [8].

В этом же исследовании было показано отсутствие статистически значимых различий между группой больных, не имеющих факторов неблагоприятного прогноза, и группой больных, имеющих стандартные факторы риска (международный прогностический индекс — IPI); пятилетняя общая выживаемость в первой группе больных составила 61%, во второй — 89%. Вопрос о том, являются ли В-симптомы и повышенный уровень ЛДГ прогностически неблагоприятными факторами, остается спорным [9, 10].

Появившиеся недавно методы обнаружения химерного транскрипта *NPM-ALK* в костном мозге позволили определить молекулярные критерии риска развития рецидива. У детей присутствие данного транскрипта в костном мозге и/или периферической крови на момент установления диагноза увеличивает риск развития рецидива на 50% [11].

Протокол интенсивного лечения анаплазированной Т-крупноклеточной АЛК-позитивной лимфомы у взрослых

Основной целью данного протокола является оценка эффективности протокола NHL BFM-90, используемого в педиатрической практике, при лечении взрослых пациентов. Протокол подразумевает выполнение трансплантации аутологичных стволовых кроветворных клеток в первой линии терапии при наличии факторов неблагоприятного прогноза, а также мониторинг минимальной остаточной болезни методом ПЦР в образцах крови и/или костного мозга.

Схема протокола NHL-BFM-90

Распределение на ветви протокола в зависимости от стадии заболевания и поражения экстранодальных областей:

K1	I стадия, II стадия после резекции	Блоки А-В-А
K2	II стадия без резекции, III стадия	Блоки Аа-Вв-С-Аа-Вв-С
K3*	III стадия + факторы неблагоприятного прогноза, IV стадия	Блоки АА-ВВ-С-АА-ВВ-С

* Использование высоких доз метотрексата имеет возрастные ограничения — от 18 до 45 лет.

Блок А

- Дексаметазон, 10 мг/м^2 в/в капельно, дни 1—5.
- Винкристин, $1,4 \text{ мг/м}^2$ (не более 2 мг) в/в струйно, день 1.
- **Метотрексат, 500 мг/м^2** в/в капельно за 24 часа, день 1 (фолинат кальция вводится через 12 часов после окончания инфузии метотрексата).
- Цитарабин, 150 мг/м^2 в/в капельно каждые 12 часов, дни 4—5.
- Этопозид, 100 мг/м^2 в/в капельно, дни 4—5.
- Ифосфамид, 800 мг/м^2 в/в капельно, дни 1—5 (обязательно с месной: во время инфузии, через 4 и 8 часов после окончания инфузии ифосфамида, из расчета 60% от дозы вводимого ифосфамида).

Блок Аа

- Дексаметазон, 10 мг/м^2 в/в капельно, дни 1—5.
- Винкристин, $1,4 \text{ мг/м}^2$ (не более 2 мг) в/в струйно, день 1.
- **Метотрексат, 1000 мг/м^2** в/в капельно за 24 часа, день 1 (фолинат кальция вводится через 12 часов после окончания инфузии метотрексата).
- Цитарабин, 150 мг/м^2 в/в капельно каждые 12 часов, дни 4—5.
- Этопозид, 100 мг/м^2 в/в капельно, дни 4—5.
- Ифосфамид, 800 мг/м^2 в/в капельно, дни 1—5 (обязательно с месной: во время инфузии, через 4 и 8 часов после окончания инфузии ифосфамида, из расчета 60% от дозы вводимого ифосфамида).

Блок АА

- Дексаметазон, 10 мг/м^2 в/в капельно, дни 1—5.
- Винкристин, $1,4 \text{ мг/м}^2$ (не более 2 мг) в/в струйно, день 1.
- **Метотрексат, 5000 мг/м^2** в/в капельно за 6 часов, день 1 (фолинат кальция вводится через 12 часов после окончания инфузии метотрексата).
- Цитарабин, 150 мг/м^2 в/в капельно каждые 12 часов, дни 4—5.
- Этопозид, 100 мг/м^2 в/в капельно, дни 4—5.
- Ифосфамид, 800 мг/м^2 в/в капельно, дни 1—5 (обязательно с месной: во время инфузии, через 4 и 8 часов после окончания инфузии ифосфамида, из расчета 60% от дозы вводимого ифосфамида).

Блок В

- Дексаметазон, 10 мг/м^2 в/в капельно, дни 1—5.
- Винбластин, 10 мг в/в струйно, день 1.
- **Метотрексат, 500 мг/м^2** в/в капельно за 24 часа, день 1 (фолинат кальция вводится через 12 часов после окончания инфузии метотрексата).
- Циклофосфамид, 200 мг/м^2 в/в капельно, дни 1—5.
- Доксорубин, 25 мг/м^2 в/в капельно, дни 4—5.

Блок Вв

- Дексаметазон, 10 мг/м^2 в/в капельно, дни 1—5.
- Винбластин, 10 мг в/в струйно, день 1.
- **Метотрексат, 1000 мг/м^2** в/в капельно за 24 часа, день 1 (фолинат кальция вводится через 12 часов после окончания инфузии метотрексата).
- Циклофосфамид, 200 мг/м^2 в/в капельно, дни 1—5.
- Доксорубин, 25 мг/м^2 в/в капельно, дни 4—5.

Блок ВВ

- Дексаметазон, 10 мг/м^2 в/в капельно, дни 1—5.
- Винбластин, 10 мг в/в струйно, день 1.
- **Метотрексат, 5000 мг/м^2** в/в капельно за 6 часов, день 1 (фолинат кальция вводится через 12 часов после окончания инфузии метотрексата).
- Циклофосфамид, 200 мг/м^2 в/в капельно, дни 1—5.
- Доксорубин, 25 мг/м^2 в/в капельно, дни 4—5.

Блок С

- Дексаметазон, 20 мг/м^2 в/в капельно, дни 1—5.
- Винорельбин, 20 мг в/в струйно (в отсутствие препарата вводится винкристин, 2 мг), день 1.
- Цитарабин, 2 г/м^2 в/в капельно за 3 часа каждые 12 часов, дни 1—2.
- Этопозид, 150 мг/м^2 в/в капельно, дни 3—5.

Профилактика нейролейкемии

В 1-й или 2-й день каждого курса полихимиотерапии выполняется лечебно-диагностическая люмбальная пункция с интратекальным введением дексаметазона, 4 мг, цитарабина, 30 мг, метотрексата, 15 мг.

В случае обнаружения в спинномозговой жидкости при первой диагностической люмбальной пункции цитоза более 15/3 и в отсутствие инфекционных причин диагностируется нейролейкемия. Лечение нейролейкемии проводится путем введения в спинномозговой канал трех препаратов: цитарабина, метотрексата¹, дексаметазона¹ в дозах, указанных выше.

После первой диагностической первой и последующие лечебные пункции должны производиться с интервалом 2—3 дня (но до развития глубокой цитопении: лейкоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов менее $20,0 \times 10^9/\text{л}$). Частота пункций может быть снижена до одной в неделю после получения трех результатов, свидетельствующих о нормализации цитоза. При прогрессировании нейролейкемии решают вопрос о краниальном облучении в дозе 24 Гр.

Интервал между курсами — 21 день, считая от 1-го дня предыдущего курса.

При IV стадии заболевания, наличии прогностически неблагоприятных факторов и/или минимальной остаточной болезни после завершения лечения рекомендуется рассмотреть вопрос о проведении трансплантации аутологичных стволовых клеточных линий.

Критерии диагноза

1. Быстро прогрессирующее течение, проявляющееся быстрым ростом опухоли, симптомами интоксикации, часто — экстранодальными поражениями, в том числе кожи, костей, яичек.
2. Гистологически чаще всего выявляется преимущественно паракортикальный синусоидальный рост опухолевых клеток.
3. Обязательная экспрессия антигена CD30 на клеточной мембране и в области аппарата Гольджи и киназы анаплазированных лимфом (АЛК) в ядре и/или цитоплазме.
4. Наличие нарушений, приводящих к увеличению экспрессии *ALK* и патогномоничных для данного варианта болезни: девять транслокаций с вовлечением 2-й хромосомы, при которых образуются различные химерные белки с участием АЛК, среди которых наиболее часто (в 75—80% случаев) обнаруживается транслокация t(2;5)(p23;q35).

Стадирование анаплазированной Т-крупноклеточной АЛК-позитивной лимфомы

Для определения распространенности опухолевого процесса используется Анн-Арборская клиническая классификация (1971 г.), разрабо-

¹ Для интратекального введения можно использовать только те цитостатики, в состав которых не входит бензиновый спирт!

танная для лимфогранулематоза и применяющаяся практически для всех неходжкинских лимфом.

Стадия I

- Поражение одной лимфатической зоны или лимфатической структуры (I).
- Поражение одной лимфатической зоны или лимфатической структуры с вовлечением прилежащих тканей (IE).
- Локализованное поражение одного экстранодального органа (IE).

Стадия II

- Поражение двух или более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы (II).
- Поражение двух или более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы с вовлечением прилежащих тканей (IE).
- Локализованное поражение одного экстранодального органа и его регионарных лимфатических узлов с поражением или без поражения других лимфатических зон по ту же сторону диафрагмы (IE).

Стадия III

- Поражение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы (III), которое может сочетаться с локализованным поражением одного экстранодального органа или ткани (IIIЕ), или с поражением селезенки (IIIS), или с поражением того и другого (IIIЕ+S).

Стадия IV

- Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстранодальных органов с поражением или без поражения лимфатических узлов.
 - Изолированное поражение экстранодального органа с поражением отдаленных (нерегинарных) лимфатических узлов.
- Дополнительные индексы
- А — отсутствие симптомов интоксикации.
 - В — лихорадка (выше 38°C), профузные ночные поты, неожиданная потеря массы тела — более 10% массы тела за последние 6 месяцев.

Критерии включения в протокол

- Пациенты в возрасте от 18 до 60 лет с верифицированным диагнозом АЛК⁺-АККЛ, не получавшие ранее лечения.
- Оценка по шкале ECOG < 4.

Критерии исключения из протокола

- Застойная сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, тяжелые нарушения ритма и проводимости, острый инфаркт миокарда.

- Почечная недостаточность (уровень креатинина сыворотки более 0,2 ммоль/л), кроме случаев специфического поражения почек.
- Печеночная недостаточность, кроме случаев специфического поражения, обусловленного лейкоемической инфильтрацией органа, острый гепатит или активная фаза хронического гепатита (уровень билирубина сыворотки более 1,5 нормы, активность АЛТ и АСТ более 3 норм, протромбиновый индекс менее 70%).
- Тяжелая пневмония, сопровождающаяся дыхательной недостаточностью (одышка более 30 в минуту, артериальная гипоксемия — P_{aO_2} менее 70 мм рт. ст.), при невозможности скомпенсировать ситуацию в течение 2—3 дней.
- Сепсис (септикопиемические очаги, нестабильность гемодинамики), кроме случаев фебрильной лихорадки специфического генеза.
- Угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечные, кровоизлияние в мозг), за исключением желудочно-кишечных кровотечений на фоне специфического поражения органов при успешном консервативном лечении.
- Беременность.

Обследование перед началом терапии

- Общий анализ крови (тромбоциты + ретикулоциты + СОЭ).
- Общий анализ мочи.
- Проба Реберга.
- Биохимический анализ крови (обязательно ЛДГ, печеночные пробы, креатинин, мочевины).
- Коагулограмма.
- Двусторонняя трепанобиопсия.
- Исследование Т-клеточной клональности.
- Цитологическое исследование костного мозга.
- Миелограмма.
- Исследование образцов крови и/или костного мозга методом ПЦР для выявления *NPM-ALK* в случае транслокации t(2;5) или других сливных генов в случае вариантных транслокаций (до начала лечения, после 4-го и 6-го курсов полихимиотерапии, после ауто-ТСКК, каждые 3 месяца после окончания лечения в течение 1-го года наблюдения, каждые полгода в течение 2-го года наблюдения).
- Люмбальная пункция.
- Исследование СМЖ.
- Антитела к ВИЧ.
- Маркеры вирусов гепатитов В и С.
- Реакция Вассермана.
- МРТ, КТ, УЗИ пораженных областей.
- КТ органов грудной клетки.
- КТ брюшной полости.
- МРТ головного мозга.

- УЗИ органов брюшной полости, периферических лимфоузлов, малого таза, щитовидной железы.
- ЭхоКГ.
- Фиброгастродуоденоскопия.
- Колоноскопия (при клинических проявлениях).
- Осмотр гинеколога.
- Иммунохимическое исследование белков крови и мочи.
- Цитологическое исследование отпечатков биоптатов.
- Гистологическое исследование биопсийного материала.
- Иммуногистохимическое исследование биопсийного материала (лаборатория А. М. Ковригиной).
- Цитогенетическое исследование: общее цитогенетическое исследование для выявления характерных транслокаций или FISH (флюоресцентная гибридизация *in situ*) на суспензии опухолевых клеток, отпечатков опухоли или срезов с парафиновых блоков на перестройки гена *ALK*.

Терапевтическая тактика в ходе проведения химиотерапии

Химиотерапия начинается с предфазы. Это помогает постепенно сократить опухолевую массу и предотвратить развитие синдрома распада опухоли. Исключение составляют больные со стадиями I и II, а также пациенты, изначально леченные по другим программам полихимиотерапии. Расчет доз цитостатических препаратов проводится в соответствии с площадью поверхности тела. При весе больного более 100 кг расчет доз цитостатических препаратов должен проводиться в соответствии с формулой «Идеальная масса + 10—20%». При наличии почечной недостаточности необходимо проводить пересчет доз препаратов согласно клиренсу креатинина.

Сопроводительная терапия

Под термином «сопроводительная терапия» подразумевается комплекс терапевтических мероприятий, позволяющий предотвратить или уменьшить осложнения, вызываемые цитостатической терапией.

1. Профилактика синдрома распада опухоли

Синдром распада опухоли — сложный патогенетический комплекс, включающий электролитные, метаболические нарушения, мочекишечную канальцевую нефропатию. При массивном распаде опухолевых клеток происходит высвобождение калия, фосфора, продуктов распада пуринов (ксантина, гипоксантина и мочевой кислоты), что приводит к развитию гиперкалиемии, гиперфосфатемии, гиперурикемии и гипокальциемии, а также к возникновению и прогрессированию метаболического ацидоза.

Аллопуринол тормозит распад ксантина и гипоксантина до мочевой кислоты, ингибируя ксантиноксидазу и снижая образование уратов. Ал-

лопуринол принимают внутрь в дозе 600 мг в сутки, начиная за 1—3 дня до начала предфазы и далее непрерывно в течение шести блоков до завершения лечения, после чего дозу аллопуринола сокращают до 300 мг в сутки.

Гидратация — около 2000 мл/м² в/в за сутки.

Контроль диуреза, баланса жидкости — каждые 6 часов. Почасовой диурез должен составлять 200—250 мл. При недостаточном мочевыделении — стимуляция фуросемидом (Лазикс) в дозе 1—10 мг/кг, при гипоальбуминемии — нормализация уровня альбумина. При недостаточной эффективности проводимых мероприятий возможно применение допамина в почечной дозе (3—5 мкг/кг/мин).

рН мочи должен находиться на уровне 7,0. Контроль проводится не реже 1 раза в сутки. Количество вводимого гидрокарбоната натрия корректируют ежедневно в зависимости от рН мочи.

2. Введение метотрексата

За 24 часа до начала инфузии метотрексата начинают вводить гидрокарбонат натрия 4%, 70,0 мл за 30 минут, 4 раза в день. Введение гидрокарбоната натрия продолжают в течение первых 3 дней каждого блока.

Метотрексат вводится в зависимости от ветви протокола (ветви К1 и К2 — 24-часовая инфузия инфузоматом, ветвь К3 — 6-часовая инфузия).

Фолинат кальция (Лейковорин) вводится в дозе 25 мг в/в струйно + 25 мг внутрь (полоскать и проглатывать) через 12 часов после окончания инфузии метотрексата и далее (тоже в/в и внутрь) через каждые 6 часов в течение 4 суток.

Уровень метотрексата в сыворотке определяют через 24, 48, 72 часа после окончания инфузии. Обычно концентрация метотрексата нормализуется через 48 часов ($> 0,1$ мкмоль/л). В случае задержки элиминации метотрексата гидратацию увеличивают до 4—6 л в сутки, продолжают введение Лейковорина (возможно увеличение дозы в 2 раза и кратности введения до 6 раз в сутки), проводят форсированный диурез. Данной тактики придерживаются до нормализации концентрации метотрексата в сыворотке. В отсутствие возможностей контролировать уровень метотрексата и при нормальной функции почек Лейковорин вводится в течение 6 дней. **Перед каждым блоком химиотерапии обязательно проводят пробу Реберга или расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта—Голта.**

Для мужчин (норма 90—150 мл/мин):

$СКФ = 1,23 \times [140 - \text{Возраст (годы)}] \times \text{Масса тела (кг)} / \text{Креатинин крови (мкмоль/л)}$.

Для женщин (норма 90—130 мл/мин):

$СКФ = 1,05 \times [140 - \text{Возраст (годы)}] \times \text{Масса тела (кг)} / \text{Креатинин крови (мкмоль/л)}$.

3. Введение ифосфамида

Основным осложнением, возникающим на фоне введения ифосфамида, является геморрагический цистит. В основе его развития лежит уротоксическое действие акролеина, метаболита ифосфамида, который высвобождается при гломерулярной фильтрации.

С целью профилактики геморрагического цистита ифосфамид вводят в одном пакете с месной (Уромитексан) (400 мг), далее продолжают инфузии месны, по 400 мг через 4 и 8 часов после введения ифосфамида.

4. Введение дексаметазона

С целью профилактики ulcerогенного действия глюкокортикоидов на весь период терапии дексаметазоном назначают внутрь H_2 -блокаторы (ранитидин, 150 мг 2 раза в день, или фамотидин, 20 мг 2 раза в день) либо ингибиторы протонного насоса (омепразол, 20 мг 2 раза в день, или рабепразол, 20 мг 1 раз в день), а также антациды (Маалокс, по 1 пакетик 3 раза в день, или Алмагель, по 1 столовой ложке 3 раза в день, или Фосфалюгель, по 1 пакетик 3 раза в день).

В течение всего периода терапии глюкокортикоидами необходимо контролировать уровень глюкозы. При повышении уровня глюкозы в крови исследуют гликемический профиль. Для коррекции гликемии в период терапии глюкокортикоидами используют внутривенное введение инсулина.

При использовании глюкокортикоидных гормонов (особенно дексаметазона) высок риск тромботических осложнений, поэтому необходим тщательный коагуляционный мониторинг и назначение гепарина в/в в дозе 25 000 ед в сутки.

5. Противорвотная терапия

Введение в клиническую практику антагонистов серотониновых 5-НТ₃-рецепторов позволило значительно снизить эметогенный эффект цитостатиков. Противорвотные препараты нового поколения — ондансетрон (Латран, Зофран), трописетрон (Навобан), гранисетрон (Китрил) — применяют в следующем режиме: за 30 минут до начала химиотерапии назначают в/в инфузию Латрана (Зофрана), 8 мг, Китрила, 1 мг, или Навобана, 5 мг. Возможно повторное болюсное введение этих препаратов каждые 6—8 часов или применение таблетированных форм.

6. Овариопротекция

Для сохранения функции яичников на время проведения химиотерапии назначается гормональная контрацепция. Овариопротекторы используются у женщин фертильного возраста до 35—37 лет без органических поражений внутренних половых органов, после осмотра гинеколога и УЗИ. Монофазные препараты: Регулон, Мерсилон, Марвелон назначают со 2—

3-го дня менструального цикла, по 1 таблетке в день вечером; в начале химиотерапии — **непрерывно** в течение 3 месяцев. При появлении кровянистых выделений из половых путей во время непрерывного приема препарата на фоне тромбоцитопении показано переливание СЗП, концентрата тромбоцитов. В отсутствие эффекта добавляют Норколут, по 1/2 таблетки до прекращения выделений, затем дозу снижают до 1/4 таблетки и принимают 7 дней, далее Норколут отменяют и продолжают прием только монофазного контрацептива. Дальнейшая овариопротекция проводится с перерывами после приема 21 таблетки. Если до 8-го дня после отмены монофазного контрацептива не наступает менструальноподобная реакция, следует возобновить прием препарата и далее принимать прерывистыми курсами по схеме: 21 день приема — перерыв 7 дней — 21 день приема и т. д. Категорически противопоказано назначение овариопротекторов при заболеваниях печени (в настоящее время и в анамнезе), сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваниях, тромботических осложнениях, раке молочной железы или тела матки, нарушениях липидного обмена, тяжелой артериальной гипертензии, сахарном диабете, порфирии, гепатозе беременных в анамнезе, отосклерозе, миоме матки.

7. Криоконсервирование спермы

Молодым людям по возможности перед началом химиотерапии следует проводить заготовку спермы в клиниках и медицинских центрах, занимающихся бесплодием мужчин и женщин.

8. Колонистимулирующие факторы

Препараты Г-КСФ вводят после завершения курса полихимиотерапии при снижении лейкоцитов периферической крови до $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и ниже. Доза вводимого препарата Г-КСФ составляет 300—480 МЕ.

9. Профилактика инфекционных осложнений

Препараты для противогрибковой профилактики не назначают. Их использование предусмотрено только при доказанном факте наличия грибковой инфекции — колонизация слизистых (стоматит, эзофагит, колит), поражение легочной ткани (обнаружение грибов в жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже) и др. Выбор противогрибкового препарата зависит от вида грибов и их чувствительности.

С целью профилактики пневмоцистной пневмонии используют триметоприм/сульфаметоксазол (Бисептол), по 2 таблетки 480 мг 2 раза в день 3 дня в неделю, с первого дня терапии дексаметазоном.

Рестадирование

Рестадирование проводится после 2-го и 4-го курсов, через 3 месяца после окончания лечения, каждые 3 месяца в течение первого года на-

блюдения, каждые полгода в течение второго года наблюдения, далее ежегодно в течение 3 лет. Оно включает в себя следующие исследования.

- Общий анализ крови, лейкоцитарная формула, СОЭ.
- Биохимический анализ крови — общий белок и фракции, креатинин, мочеви́на, моче́вая кислота, билирубин, аминотрансферазы, ЩФ, ЛДГ, обмен железа, обмен электролитов.
- Коагулограмма (АЧТВ, протромбин, тромбиновое время, фибриноген).
- Трепанобиопсия с аспирацией костного мозга при его поражении в дебюте заболевания.
- Общий анализ мочи.
- Иммунохимический анализ сыворотки и мочи.
- ЭКГ, ЭхоКГ (систолическая функция левого желудочка).
- УЗИ брюшной полости, почек, малого таза.
- КТ брюшной и грудной полости.
- Гастроскопия, колоноскопия (по показаниям).
- Исследование образцов крови и/или костного мозга методом ПЦР для выявления *NPM-ALK* в случае транслокации t(2;5) или других сливных генов в случае вариантных транслокаций.

Окончание протокола

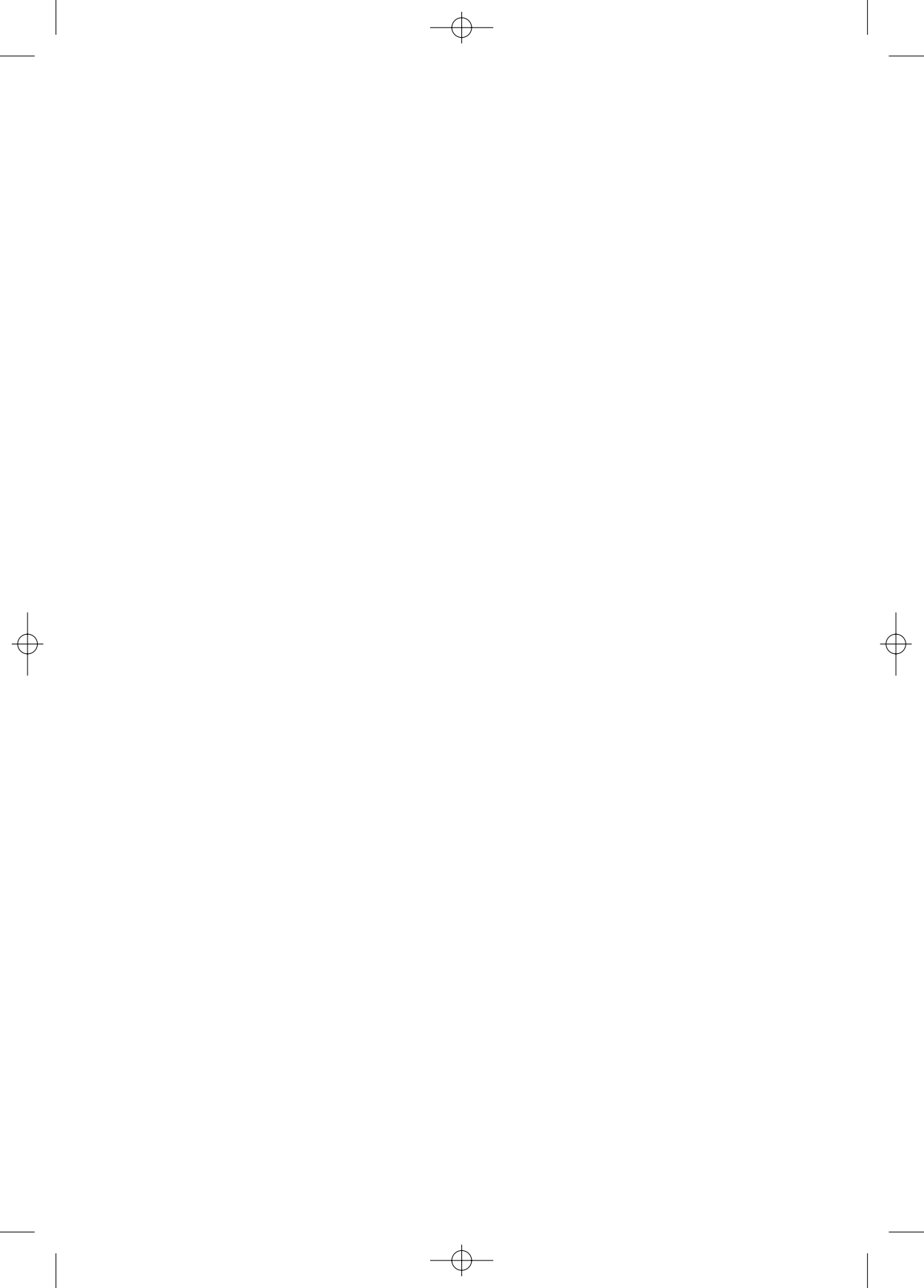
Лечение прекращается после достижения ремиссии и выполнения всей программы, предусмотренной протоколом. В программе данного протокола не проводится поддерживающая терапия по окончании лечения.

Терапия по протоколу прекращается в случае отказа пациента от лечения, прогрессии заболевания на проводимой программе химиотерапии, развития токсических осложнений, не позволяющих продолжать лечение по протоколу.

Литература

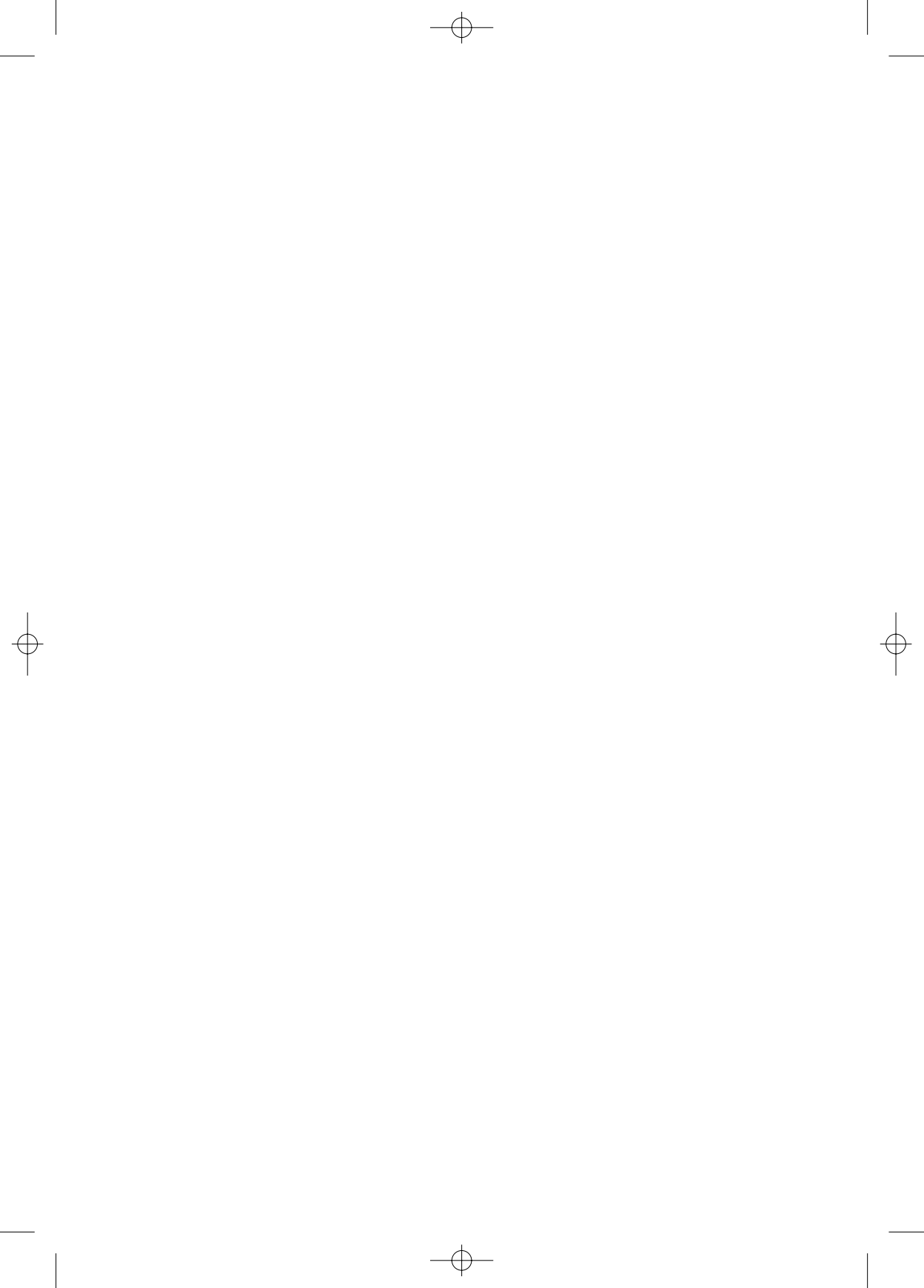
1. Виноградова ЮЕ. Периферические Т-клеточные нодальные лимфомы // Опухоли лимфатической системы. Атлас / Под ред. Воробьева АИ, Кремenceвой АМ. — М.: Ньюдиамед, 2007; стр. 239–240.
2. Виноградова ЮЕ, Луценко ИН, Капланская ИБ и др. Эффективность терапии различных вариантов Т-клеточных анаплазированных крупноклеточных лимфом. Терапевтический архив 2008; № 7:33–37.
3. Tilly H, Gaulard E, Lepage E. Primary anaplastic large cell lymphoma in adults: immunophenotype, and outcome. Blood 1997; 90:3727–3734.
4. Семенова АА, Сорокин ЕН, Поддубная ИВ. Анапластическая крупноклеточная лимфома взрослых: влияние прогностических факторов на терапию. Современная онкология 2008; № 2:44–47.
5. Fanin R, Sperotto A, Silvestri F et al. The therapy of primary adult systemic CD30-positive anaplastic large cell lymphoma: results of 40 cases treated in a single center. Leuk Lymphoma 1999; 35:159–169.

6. Deconinck E, Lamy T, Foussard C et al. Autologous stem cell transplantation for anaplastic large-cell lymphomas: results of a prospective trial. *Br J Haematol* 2000; 109:736–742.
7. Todeschini G, Tecchio C, Pasini F. Hyperfractionated cyclophosphamide with high-doses of arabinosylcytosine and methotrexate (HyperCHiDAM Verona 897). *Cancer* 2005;104:555–560.
8. Le Deley MC, Reiter A, Williams D et al. Prognostic factors in childhood anaplastic large cell lymphoma: results of a large European intergroup study. *Blood* 2008; 111:1560–1566.
9. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M et al. Successful treatment strategy for Ki-1 anaplastic large-cell lymphoma of childhood: a prospective analysis of 62 patients enrolled in three consecutive Berlin-Frankfurt-Munster group studies. *J Clin Oncol* 1994; 12:899–908.
10. Brugières L, Deley MC, Pacquement H et al. CD30(+) anaplastic large-cell lymphoma in children: analysis of 82 patients enrolled in two consecutive studies of the French Society of Pediatric Oncology. *Blood* 1998; 92:3591–3598.
11. Damm-Welk C, Busch K, Burkhardt B. Prognostic significance of circulating tumor cells in bone marrow or peripheral blood as detected by qualitative and quantitative PCR in pediatric NPM-ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* 2007; 110:670–677.



Раздел V

НЕОПУХОЛЕВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ



Н. В. Цветаева, О. Ф. Никулина

**Аутоиммунные
гемолитические анемии**

Руководитель протокола

Н. В. Цветаева
тел. +7 (495) 612-4402
ntsvet@blood.ru

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Аутоиммунные гемолитические анемии (АИГА) — гетерогенная группа аутоагрессивных заболеваний и синдромов, обусловленных разрушением эритроцитов, которое вызвано неконтролируемой продукцией анти-тел против собственных эритроцитов. АИГА встречаются с частотой от 1:41 000 до 1:80 000 в любых возрастных группах; соотношение женщин и мужчин составляет 2:1.

Первые описания АИГА относятся к концу XIX века [1]. W. Dameshek и G. Schwartz (1938) впервые получили экспериментальную иммунную гемолитическую анемию. Важнейшими этапами в изучении АИГА стали разработка R. A. Coombs с соавт. (1945) метода выявления фиксированных на эритроцитах неполных тепловых агглютининов — прямого антиглобулинового теста, названного пробой Кумбса, а также работы J. V. Dacie, прояснившего многие клинические и лабораторные проблемы. В нашей стране внедрению представлений о диагностике, клинике и лечении различных вариантов АИГА в повседневную клиническую практику способствовали исследования И. А. Кассирского, Ю. И. Лорье, Л. И. Идельсона и их последователей.

Классификация

АИГА разделяют на *первичные (идиопатические)* и более распространенные *вторичные*, встречающиеся при других заболеваниях. Вторичные АИГА чаще всего сопряжены с лимфоцитарными опухолями, системной красной волчанкой (СКВ), ревматоидным полиартритом, а также с неспецифическим язвенным колитом, врожденными иммунодефицитами, раком толстой кишки, легких, желудка и яичников, некоторыми инфекциями. В одних случаях АИГА обнаруживают в ходе длительно текущей болезни, а в других гемолиз предшествует проявлению указанных заболеваний, нередко затрудняя своевременную диагностику.

По механизму разрушения эритроцитов выделяют внутриклеточный, внутрисосудистый и смешанный вариант гемолиза.

Серологические свойства аутоантител легли в основу деления АИГА на четыре формы: 1) с неполными тепловыми агглютинидами (80% всех больных); 2) с полными холодовыми агглютинидами (12—15% всех случаев); 3) с тепловыми гемолизинами; 4) с двухфазными холодовыми гемолизинами Доната—Ландштейнера (крайне редкая и, как правило, вторичная форма при сифилисе и вирусных инфекциях). Тип антител во многом определяет клинические проявления гемолиза, выбор лечения и прогноз.

Причина развития АИГА — срыв иммунологической толерантности к собственным антигенам. Механизм этого процесса до сих пор не изучен. Поскольку АИГА редкое заболевание, не исключено, что готовность к подобным нарушениям в какой-то мере обусловлена теми или иными генетическими дефектами Т-лимфоцитов. Показано, что при АИГА, как и при многих других аутоагрессивных заболеваниях, имеет место подавление супрессорной функции Т-лимфоцитов, что способствует увеличе-

нию популяции В-лимфоцитов, образующих антитела против собственных структур. Срыв толерантности происходит, когда она формируется в присутствии малых количеств антигена. Толерантность, развившаяся после контакта с большим количеством антигена, практически не исчезает. В качестве примера обычно приводят отсутствие аутоагрессии против антигенов системы АВ0. Различные формы АИГА могут иметь в своей основе разные ведущие причины. Имеются сведения о выявлении антилимфоцитарных антител и антилимфоцитотоксинов при различных аутоиммунных заболеваниях. При В-клеточных опухолях аутоантитела — продукт опухолевого клона.

Свойства аутоантител определяют особенности различных форм АИГА. Неполные аутоагглютины вызывают агглютинацию эритроцитов только в водно-солевой среде, в то время как действие полных проявляется в любой среде. Неполные тепловые антитела фиксированы на эритроцитах и взаимодействуют через Fc-фрагменты иммуноглобулинов с Fc-рецепторами макрофагов, из-за чего теряется часть мембраны эритроцита, изменяется ее биофизическое состояние и прежде всего — свойства ионных каналов. Это приводит к образованию микросфероцитов и резкому ускорению разрушения (секвестрации) эритроцитов в селезенке, а иногда и в печени. Холодовые агглютинины вызывают транзиторное склеивание эритроцитов на холоде, что приводит к фиксации и активации комплемента на их поверхности с последующим повреждением мембраны. Гемолизины активируют комплемент, повреждающий мембрану внутри сосудистого русла. При этой форме АИГА инфекционный агент может иметь сходство с антигенными структурами эритроцита или на первом этапе несколько видоизменять их, что в последующем приводит к аутосенсibilизации.

Наиболее часто в развитии АИГА принимают участие два класса антител: IgG и IgA или IgG и IgM, а также комплемент, что определяет как патофизиологию, так и лечение АИГА. IgM-антитела активно фиксируют комплемент, при этом, как правило, прямая проба Кумбса отрицательная. У данной категории больных спленэктомия не приводит к прекращению гемолиза, поскольку в разрушении эритроцитов активно участвуют фагоциты печени.

Клинические и лабораторные проявления АИГА

Основные клинические и лабораторные проявления АИГА — нормоцитарная анемия с быстро нарастающей слабостью и плохой адаптацией даже к умеренному снижению гемоглобина, бледность и желтушность кожи и склер, нередко субфебрильная температура и небольшое увеличение размеров селезенки. Спленомегалия у пациента старше 50—60 лет, как правило, заставляет думать о вторичной АИГА, связанной с лимфопролиферативным заболеванием. При холодовой гематоглолининовой болезни степень анемии колеблется в широком диапазоне, но, как правило, анемия выражена умеренно и сопровождается симптомами, связанными с феноменом склеивания эритроцитов, что затрудняет прове-

дение анализа крови. При длительном охлаждении возможно развитие синдрома Рейно, некрозов и бронхоспазма.

Лабораторное обследование выявляет снижение уровня гемоглобина, от умеренного до 26—36 г/л, и соответствующее уменьшение количества эритроцитов при высоком ретикулоцитозе. Число лейкоцитов и тромбоцитов обычно не изменено, но при интенсивном гемолизе возможны лейкоцитоз с омоложением лейкоцитарной формулы, а также тромбоцитоз или тромбоцитопения. В мазке периферической крови, как правило, — сочетание микросфероцитов с крупными ортохромными эритроцитами, но в зависимости от свойств антител могут быть холодовая агглютинация и, иногда, шистоциты. Ключевые изменения биохимических показателей крови: гипербилирубинемия (преобладает непрямая, неконъюгированная фракция), повышение активности ЛДГ в сыворотке в 2—8 раз (в зависимости от интенсивности гемолиза).

Информативен практически забытый показатель (предшественник креатинина сыворотки) — повышенный средний уровень креатина эритроцитов, характеризующий степень их омоложения. Прямая проба Кумбса в большинстве случаев положительная, но при массивном гемолизе, а также при холодовых и гемолизиновых формах АИГА, вызванных IgA- или IgM-аутоантителами, может быть отрицательной. При гемолизиновых формах АИГА и тяжелом гемолитическом кризе с активацией комплемента обнаруживают повышение свободного гемоглобина плазмы (гемоглобинемия), темный, бурый или вишневый цвет мочи (гемоглобинурия), положительные ауто- и перекрестные тесты Хэма и сахарозный; инкубация эритроцитов больного и донора в плазме и сыворотке больного при 37°C в течение 24—48 ч может привести к их гемолизу (тесты Кросби и Хегглина—Майера). В таких случаях с помощью проточной цитометрии необходимо исключить пароксизмальную ночную гемоглобинурию: ПНГ-клон эритроцитов, нейтрофилов и моноцитов (приобретенный дефект клеточной мембраны, лишаящий ее защиты от мембраноатакующего комплекса комплемента, — определяется по отсутствию экспрессии рецепторов CD59, CD24, CD14, CD66 и CD16, а также по отсутствию фиксирующего их якорного белка в реакции с флуоресцентным аэролизинном [FLAER]). Имеет значение «снижение» гаптоглобина сыворотки. Этот феномен обусловлен тем, что гаптоглобин, уже перенасыщенный гемоглобином из разрушенных эритроцитов, перестает связывать добавленный в пробирку меченый гемоглобин. Изменены биофизические свойства эритроцитов, их деформируемость (пластичность), плотность (фильтруемость) и электрофоретическая подвижность. К сожалению, эти простые тесты, очень информативные для диагностики разных анемий и контроля эффективности лечения, редко входят в арсенал клинических лабораторий.

Дифференциальный диагноз и обследование

На первых этапах обследования необходимо определить — острая или хроническая форма АИГА у данного больного. Важны анамнестические

данные, позволяющие исключить наследственную и вторичную гемолитическую анемию. Дифференциально-диагностический план обследования:

- общий анализ крови, включая число тромбоцитов и ретикулоцитов (не менее трех раз);
- биохимический анализ крови, включая:
 - фракции билирубина;
 - активность ЛДГ;
 - активность аминотрансфераз;
 - общий белок;
 - свободный гемоглобин плазмы и гаптоглобин;
- прямая проба Кумбса;
- титр холодовых агглютининов;
- непрямая проба Кумбса (обязательна при интенсивном гемолизе и предшествующих трансфузиях эритроцитов);
- общий анализ мочи (обязательна визуальная оценка цвета мочи);
- определение гемосидерина, а также железа, меди и гемоглобина в моче;
- пункция костного мозга (гиперплазия и морфология эритроидного ростка, количество и морфология лимфоцитов, комплексы метастатических клеток);
- трепанобиопсия (при необходимости);
- иммунофенотипирование лимфоцитов (при лимфоцитозе периферической крови и удаленной селезенке);
- витамин В₁₂, фолат и гомоцистеин сыворотки;
- показатели обмена железа (в том числе трансферрин, ферритин сыворотки и эритроцитов);
- развернутая коагулограмма + волчаночный антикоагулянт;
- ревматологические пробы (антитела к нативной ДНК, ревматоидный фактор, антинуклеарный фактор, антитела к кардиолипиновому антигену);
- иммуноглобулины сыворотки (G, A, M) + криоглобулины;
- рентгенография легких (при необходимости КТ);
- эзофагогастродуоденоскопия;
- ирригоскопия/ректороманоскопия/колоноскопия;
- УЗИ органов брюшной полости и внутрибрюшных лимфатических узлов, малого таза, предстательной железы, щитовидной железы;
- при необходимости — гормоны щитовидной железы и ТТГ, простатический специфический антиген, онкомаркеры.

Частота ошибок при диагностике АИГА превышает 30% (данные ГНЦ).

Дифференциальный диагноз АИГА проводят с другими заболеваниями, протекающими с элементами гемолиза:

- В₁₂-дефицитной анемией;
- пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ);
- наследственной сфероцитарной гемолитической анемией и другими наследственными гемолитическими анемиями;

- тромботической тромбоцитопенической пурпурой;
- маршевой гемоглобинурией;
- болезнью Вильсона (встречается дебют с гемолитического синдрома);
- несовместимыми трансфузиями эритроцитов (в частности, без учета резус-фенотипа);
- гетероиммунными гемолитическими анемиями (пенициллины, цефалоспорины, сульфаниламиды, вирусные и некоторые бактериальные инфекции).

Клинические проблемы и терапия

Тактика лечения АИГА зависит в первую очередь от ее серологической разновидности и остроты гемолитического криза. При лечении криза первичной и вторичной АИГА принципиальных различий нет. Наибольшие успехи достигнуты в лечении самой распространенной формы АИГА — с положительной прямой пробой Кумбса, вызванной неполными тепловыми агглютинидами. Основное содержание данного раздела касается именно этой формы. Сведения о других, более редких, серологических формах АИГА разрозненны и противоречивы. В то время как перечень используемых лекарственных препаратов не имеет существенных различий, эффективность терапии при АИГА, вызванных гемолизинами и холодовыми агглютинидами, меньше, поэтому эту информацию мы не стали выделять в отдельный раздел.

Глюкокортикоидная терапия

На протяжении полувека независимо от формы АИГА первой линией терапии оставались глюкокортикоиды (ГК) (преднизолон и эквивалентные дозы дексаметазона, триамцинолона, метилпреднизолон). При этом начальная доза преднизолонa зависела, как правило, от остроты процесса. Общепринятая начальная доза — 1 мг/кг в сутки (50—80 мг/сут). Увеличение дозы преднизолонa до 2 мг/кг/сут (90—160 мг/сут) не улучшает результатов лечения, приводя к быстрому развитию характерных тяжелых осложнений. Первый гемолитический криз, как правило, удается купировать. В течение двух недель прекращается падение гемоглобина, исчезает гипертермия. Через 3—4 недели уровень гемоглобина может достигнуть нормы. Стремление к быстрому уменьшению дозы с момента нормализации гемоглобина из-за побочного действия ГК (кушингоид, стероидные язвы, артериальная гипертензия, угревая сыпь с формированием гнойничков на коже, бактериальные инфекции, сахарный диабет, остеопороз, венозные тромбозы) всегда приводит к рецидиву гемолиза. Снижать дозу преднизолонa начинают по 5—10 мг за 2—3 дня и продолжают до тех пор, пока суточная доза не достигнет 25—30 мг. Далее отмена препарата проводится значительно медленнее — по 2,5 мг за 5—7 дней. После достижения дозы ниже 10—15 мг

темп отмены должен быть еще больше замедлен. Такая тактика предполагает продолжительность приема преднизолона в течение 3—4 месяцев.

При меньшей продолжительности поддерживающей терапии рецидив гемолиза практически неизбежен. Стойкой ремиссии достигают только у 7—22% пациентов [2]. При большей длительности лечения число клинических ремиссий может увеличиться, но нарастают и нежелательные явления. Повторные курсы ГК нередко дают меньший эффект, в то время как осложнения превращаются в терапевтическую проблему, конкурирующую с самой АИГА. Основной причиной смерти таких больных является не гемолиз, а тромбозы, тромбоэмболии, бактериальные и грибковые инфекции (пневмония, уросепсис, септический эндокардит). Диагноз рецидивирующей формы АИГА, а точнее резистентности к первой линии терапии, фактически формируется после первого же рецидива гемолиза. При АИГА с холодовыми агглютинидами ГК, как правило, малоэффективны, а необъяснимые колебания уровней эритроцитов и гемоглобина, чаще технические, корректируются при 37°C (пример: эритроциты — $0,7 \times 10^{12}/л$, после согревания кюветы — $2,9 \times 10^{12}/л$, что предотвратило необоснованную трансфузию эритроцитов).

В литературе мало сведений о *пульс-терапии метилпреднизолоном* (10—30 мг/кг/сут) или *дексаметазоном* (40 мг/кг/сут) при АИГА [3, 4], но такой подход используют при СКВ и других коллагенозах. Метилпреднизолон обычно вводят по 1000 мг/сут в течение 2—5 дней (как правило, 3 дней). В мировой практике пульс-терапию, как правило, применяют для обрыва гемолиза на первом этапе тяжелой АИГА, а затем возвращаются к обычному пероральному приему ГК, описанному выше. Результаты, полученные в ФБГУ ГНЦ у 28 пациентов (от 18 до 72 лет), показали, что многократные пульсовые трехдневные введения метилпреднизолона значительно увеличивают частоту ремиссий и уменьшают риск осложнений по сравнению со стандартным режимом гормонотерапии (табл. 1 и 2). Кроме того, собственные наблюдения выявили, что мониторинг таких показателей, как нормализация фракции незрелых ретикулоцитов (IRF — Immature Reticulocyte Fraction), среднего уровня креатина в эритроцитах, фильтруемости и распределения эритроцитов по плотности или электрофоретической подвижности, наряду с восстановлением уровней гемоглобина, эритроцитов, ретикулоцитов и активности ЛДГ

Таблица 1. Результаты лечения больных АИГА пульс-терапией метилпреднизолоном (данные ГНЦ)

Диагноз	Количество больных	Ремиссия	Частичная ремиссия	Отсутствие ремиссии
АИГА с тепловыми агглютинидами	25	10	14	1
Синдром Фишера—Эванса	1	—	1	—
АИГА со смешанным типом аутоантител	2	1	—	1

Таблица 2. Сравнительный анализ осложнений при разных режимах глюкокортикоидной терапии (данные ГНЦ)

Осложнения	Стандартная терапия (n = 28)	Пульс-терапия (n = 28)	
		Утяжеление имеющихся	Появление новых
Кушингоид	100%	—	—
Ожирение	100%	—	—
Сахарный диабет	25%	—	—
Гипертоническая болезнь	45%	—	—
Бактериальные, грибковые инфекции	10%	—	—
Пиодермия	20%	—	—
Остеопороз	25%	—	—
Синдром отмены	3,5%	—	17%

дает более строгие критерии полной ремиссии. Перечисленные дополнительные показатели активности гемолиза достигали нормы только после 6—8 курсов пульс-терапии.

Вторая и третья линии терапии

Спленэктомия

Удаление селезенки в качестве второй линии терапии проводят больным как с идиопатическими, так и со вторичными формами АИГА, которые более 4 месяцев вынуждены принимать преднизолон, а также в случае отсутствия ремиссии в течение 1—2 лет при других видах лечения. Длительную ремиссию получают более чем в 60% случаев, и лишь остающаяся слабоположительной прямая проба Кумбса не позволяет считать этих больных выздоровевшими. В отличие от АИГА с неполными тепловыми агглютинидами, при холодовой гемагглютининовой болезни и гемолизинных формах АИГА с участием в гемолизе комплемента вероятность безрецидивного течения очень мала. В 20% случаев удается достичь уменьшения тяжести гемолитических кризов и объема медикаментозной терапии.

Определение места преимущественного разрушения эритроцитов, меченных ⁵¹Сг или ^{99m}Тс-Теоксимом, повышает объективность показаний к спленэктомии. Последний метод сопряжен с меньшей лучевой нагрузкой и занимает всего 1—2 дня, что приемлемо в неотложной ситуации.

Спленэктомия, как правило, эффективна при повышенной секвестрации эритроцитов в селезенке и малоперспективна при активной фиксации метки в печени, свойственной холодовым АИГА (рис. 1).

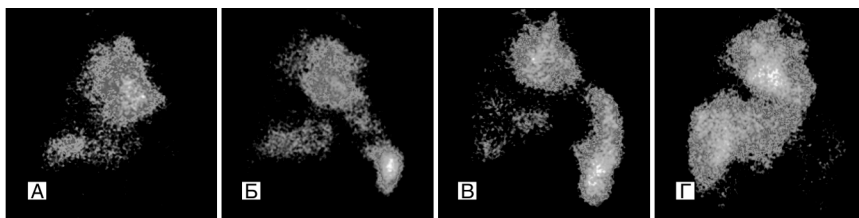


Рисунок 1. Метка аутоэритроцитов ^{99m}Tc -Теоксимом при различных формах гемолиза для определения места их секвестрации. **А.** Норма. **Б, В.** Разрушение эритроцитов в селезенке. **Г.** Секвестрация эритроцитов в печени.

Показания к спленэктомии

- Верифицированный диагноз рецидивов АИГА.
- Противопоказания к назначению ГК (сахарный диабет, остеопороз).
- Не только лечебная, но и диагностическая цель операции.
- Высокая секвестрация эритроцитов в селезенке и отсутствие ее в печени.

Противопоказания к спленэктомии

- Выраженная секвестрация эритроцитов в печени.
- Длительный прием высоких доз преднизолона к моменту принятия решения.
- Инфекционные осложнения.
- Высокий тромбогенный риск (комплекс неблагоприятных полиморфизмов генов системы свертывания, антифосфолипидный синдром, возраст более 60 лет, тромбоэмболии в анамнезе, мерцательная аритмия).
- Комплексная соматическая патология.

Предоперационная подготовка при острых формах АИГА требует заместительных трансфузий отмытых эритроцитов. При титре прямой пробы Кумбса более 1:4 всегда надо проводить индивидуальный подбор донорской крови. Вопреки бытующему мнению, заместительные трансфузии эритроцитов, как правило, не сопровождаются осложнениями, если это не холодовая АИГА.

В *послеоперационном периоде* частым осложнением является аспленический тромбоцитоз, достигающий максимума к 6—21-му дню ($500\text{—}1800 \times 10^9/\text{л}$). Персистирующий тромбоцитоз отмечается у всех пациентов с сохраняющейся анемией и зависит ($P < 0,001$) от ее тяжести [5]. Последствия тромбоцитоза — тромбозы портальной системы и собственных вен печени, мест установки венозных катетеров, вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии. Эти осложнения ожидаемы при высоком тромбогенном риске.

Факторы риска тромбозов:

- продолжающийся гемолиз;
- пожилой возраст;

- острые инфекции с лейкоцитозом;
- маркеры антифосфолипидного синдрома;
- неблагоприятные полиморфизмы генов системы свертывания крови (ингибитора активатора плазминогена, фактора V Лейден, фибриногена, метилентетрагидрофолатредуктазы и др.).

При гипертромбоцитозе в раннем послеоперационном периоде назначают как дезагреганты (Тромбо АСС, 100 мг в сутки, и/или Плавикс, начиная со 150—300 мг в сутки в течение 3 дней, затем 37,5—75 мг в сутки), так и профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов.

Длительная субфебрильная температура, не реагирующая на антибиотикотерапию, — частый спутник нераспознанного венозного тромбоза. При диагностике тромбоза портальной системы (доплерография сосудов брюшной полости) или другого венозного тромбоза рекомендуется круглосуточное введение гепарина со скоростью 1000 ед/ч (24 000 ед/сут) инфузционным, под контролем коагулограммы и тромбоэластограммы. При сохраняющейся гиперкоагуляции доза гепарина может быть повышена до 1500—1800 ед/ч. Введение непрерывное, в течение 3—4 недель. При рассасывании тромбов (контрольная доплерография сосудов портальной системы) осуществляют переход на низкомолекулярный гепарин (например, надропарин, 0,6—1,2 мл/сут, или эноксапарин, 40—80 мг/сут), а в дальнейшем на варфарин, 5 мг в день, под контролем МНО.

При тяжелой анемии, слишком длительной терапии преднизолоном и у пожилых пациентов в послеоперационном периоде нередко возникает ателектаз левого легкого с последующей нижнедолевой пневмонией. Для исключения поддиафрагмальной гематомы или абсцесса используют УЗИ.

В последние годы, с внедрением эндоскопической хирургии, незэффективность脾эктомии, обусловленная присутствием добавочной селезенки, стала редкостью. Тем не менее необходимо всегда оценивать лабораторные артефакты, свойственные периферической крови: тельца Жолли, фрагментированные эритроциты и мелкие дефекты на их мембране, ядросодержащие клетки красного ряда, сидероциты.

Иммуносупрессивная терапия

Иммунодепрессанты и цитостатические препараты назначают пациентам пожилого возраста (первая или вторая линия терапии) и пациентам с рецидивирующими АИГА в качестве третьей линии терапии. Частота ответа составляет 17—50%, но в нашей клинике мы не получали таких результатов. Как правило, применяют циклофосфамид, азатиоприн, меркаптопурин или тиогуанин, редко — при холодовой АИГА — винкристин и хлорамбуцил. На начальном этапе лечения рецидива гемолиза возможно их сочетание с ГК, которые постепенно отменяют в течение 2—4 недель. Оптимальные режимы и длительность терапии не определены.

Циклофосфамид обычно назначают в дозе 400 мг в день или через день. Есть единичные сообщения об успешном использовании высоких доз этого препарата (10 мг/кг/сут в течение 10 дней или 50 мг/кг/сут в те-

чение 4 дней): ремиссия была продолжительной и длилась 4—29 мес [6]. Мы не имеем аналогичного собственного опыта.

Азатиоприн назначают при уменьшении степени анемии в дозе 1—2,5 мг/сут на длительный период (4—6 мес). Поддерживающая терапия (25 мг через день) в последующем может продолжаться от 4 месяцев до 5—6 лет, однако, по нашему опыту, этот препарат приходится отменять из-за нарушения функции печени.

Внутривенный иммуноглобулин и плазмаферезы оказывают умеренный и очень короткий эффект и не являются самостоятельными методами терапии АИГА. Внутривенный иммуноглобулин вводят в дозе 0,4—2 г/кг в сутки в течение 3—5 дней. Продолжительность ответа составляет 10—14 дней, редко более 3 недель и в большинстве случаев вряд ли оправдывает стоимость данного вида терапии. Показанием к такой терапии может быть только тяжелая инфекция или ее профилактика у детей. Проведение плазмаферезов наиболее принято при холодовой гемагглютининовой болезни, однако полностью ликвидировать симптомы болезни не удается никогда, а уменьшение титра холодовых агглютининов сохраняется не дольше месяца. Во время процедуры необходимо постоянно подогревать извлеченную кровь, чтобы избежать агглютинации эритроцитов. У таких больных наряду с противозэритроцитарными выявляются активные антилимфоцитарные аутоантитела, направленные против Т-лимфоцитов.

Иногда плазмаферез сочетают с лимфоцитаферезом.

Новые препараты

Циклоспорин (Сандиммун Неорал) может приводить к развитию ремиссий у ранее резистентных больных [7—9]. Однако число описанных случаев невелико — около десяти. Препарат назначали либо в виде монотерапии, либо в сочетании с преднизолоном или даназолом, при этом начальные дозы существенно различались. При низкой поддерживающей дозе циклоспорина в течение длительного времени выраженные побочные явления отсутствовали. Emilia с соавт. лечили трех пациентов, начиная с 5 мг/кг/сут в 2 приема. Через 6 дней дозу циклоспорина снизили до 3 мг/кг/сут, далее поддерживали в крови концентрацию 200—400 нг/мл. Литературные данные свидетельствуют о возможности длительных ремиссий (1—2 года) у ранее резистентных больных, в том числе при вторичных и гемолизиновых формах АИГА, а также синдроме Фишера—Эванса. Требуется продолжительная поддерживающая терапия. Однако же были и неудачи.

Даназол в практике лечения АИГА так и не нашел широкого применения. Этот препарат назначали на длительный период в дозе 200 мг/сут с последующим ее увеличением до 400 мг/сут и более при хорошей переносимости. Часто это была не монотерапия. Несмотря на то что сообщалось о достижении ремиссии продолжительностью до 5 лет у резистентных больных с идиопатической формой АИГА в 77% случаев и с вторичной формой АИГА — в 60% случаев [10], даназол мало используют в лечении АИГА. За последние 10 лет были единичные публикации [11]. Тем не менее интерес к препарату пока полностью не утрачен.

Ритуксимаб (Мабтера) — рекомбинантные моноклональные антитела к кластерам дифференцировки зрелых В-лимфоцитов (анти-CD20) — стали использовать в лечении сначала резистентных вторичных, а затем идиопатических АИГА только в последние 5—10 лет. Частота ремиссий достигает 55—80%, причем они отмечаются не только при АИГА с тепловыми агглютинидами, но и при холодовых формах АИГА. Первоначальный режим терапии — 375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 недель. Однако ремиссию удается получить после двух введений (1-й и 8-й дни курса), как это доказано в исследованиях ГНЦ (табл. 3 и 4). В последнее время возросло разнообразие режимов лечения по кратности и дозам.

Таблица 3. Характеристика больных ГНЦ с резистентной формой АИГА до лечения ритуксимабом

Анализируемые данные	Резистентные формы АИГА
Количество больных	20
Возраст, годы (двое умерли от разрыва аневризмы аорты и осложнений сахарного диабета)	22—68
Длительность заболевания до лечения, годы	1—9
Предшествующая терапия	Преднизолон, пульс-терапия, спленэктомия, циклофосфамид, азатиоприн
Режим лечения: ритуксимаб, 375 мг/м ² в 1-й и 8-й дни (если количество В-лимфоцитов на 8-й день < 1%); в 1, 8, 15 и 22-й дни (если количество В-лимфоцитов на 7—8-й день > 1%)	

Таблица 4. Результативность ритуксимаба у 20 больных с резистентной АИГА (данные ГНЦ с 2004 г.)

Результаты лечения	Количество больных (%)	Продолжительность ремиссии, месяцы
Первая полная ремиссия	13/20 (65%)	3—52 (медиана 13)
Частичная ремиссия	7/20 (35%)	2—21 (медиана 13)
Продление ремиссии (с помощью повторных курсов) ¹	10/10 (100%)	10—48 (медиана 21)

¹ Повторные курсы проводились 10 больным из 20.

В экспериментах и клинической практике, в том числе нашей собственной, было показано, что число В-лимфоцитов CD20⁺, CD19⁺ в периферической крови уже после первого введения препарата резко снижается и нередко они вообще перестают определяться. Восстановление начинается через 4—6 месяцев, возвращение к норме происходит через 9—12 месяцев после завершения терапии, что не всегда совпадает с рецидивом гемолиза.

Некоторые положительные стороны действия ритуксимаба при аутоагрессивных заболеваниях начинают проявляться только сейчас, по мере

накопления длительных и моноцентровых клинических наблюдений (число больных — более 1000). Преимущество терапии ритуксимабом заключается в возможности прекращения поддерживающего лечения. Значимых осложнений при введении препарата не наблюдали. Кроме того, у взрослых пациентов не отмечалось увеличения частоты инфекционных осложнений, хотя описаны единичные случаи тяжелых обострений вирусных гепатитов В и С. Нетяжелые бактериальные инфекции возникали только у 16% наших пациентов и всегда купировались назначением антибиотиков, а у детей, согласно мировой практике, — введением иммуноглобулина.

Надо помнить, что ритуксимаб проникает через плаценту и в полной мере воздействует на В-лимфоциты плода.

В период беременности акушерами разрешены, помимо преднизолона, только два иммунодепрессанта — азатиоприн и циклоспорин.

Оценка эффективности лечения

Правильная и своевременная диагностика АИГА с неполными тепловыми агглютинидами обеспечивает адекватную тактику лечения и восстановление гематологических показателей через 3—5 недель. Признаки улучшения состояния больного, уменьшение «анемических» жалоб наблюдаются в течение первой недели лечения, повышение уровня гемоглобина — только через 7—10 дней. Адекватность терапии можно оценить по нормализации уровней гемоглобина, ретикулоцитов, билирубина, активности ЛДГ. Кроме того, после стабилизации показателей гемограммы желательно выбрать для мониторинга один или несколько дополнительных показателей активности гемолиза: фракцию незрелых ретикулоцитов (IRF) (при наличии клинического анализатора), средний уровень креатина эритроцитов, а также показатели биофизических свойств эритроцитов — деформируемости, фильтруемости, электрофоретической подвижности. В процессе лечения контрольные исследования гемограммы и биохимических показателей проводят не реже 3 раз в месяц, после достижения ремиссии — каждые 1,5—2 месяца.

Критерии ответа

- Критерии ремиссии: полное восстановление показателей гемограммы (гемоглобин > 120 г/л, ретикулоциты $< 20\%$), уровня непрямого билирубина и активности ЛДГ продолжительностью не менее 2 месяцев.
- Критерии частичной ремиссии: гемоглобин > 100 г/л, ретикулоциты менее двух норм, уровень непрямого билирубина 25 мкмоль/л и ниже продолжительностью не менее 2 месяцев.
- Отсутствие ответа на терапию констатируют при незначительной положительной динамике или ответе на терапию продолжительностью менее 1 месяца.

При достижении клинической ремиссии полный клинический анализ крови необходимо делать ежемесячно; определение уровня билирубина, активности ЛДГ, мониторинг фильтруемости и деформируемости, креатина эритроцитов и/или иммуноферментное определение количества иммуноглобулинов на мембране эритроцитов — каждые 2 месяца; прямую пробу Кумбса — каждые 3—6 месяцев.

Ошибки и необоснованные назначения

- Гипердиагностика АИГА при отрицательной пробе Кумбса, когда диагноз устанавливают только по высокому содержанию иммуноглобулинов на поверхности эритроцита, выявленному иммуноферментным методом (при инфекциях и механическом гемолизе тест может быть положительным).
- Назначение преднизолона при гемолитической анемии с недоказанной аутоиммунной природой. Наиболее часто эта ошибка встречается при ПНГ и B_{12} -дефицитной анемии.
- Проведение пробного курса до начала обследования больного, неадекватно низкие дозы и длительная бесконтрольная терапия преднизолоном и иммунодепрессантами.
- Упорное лечение преднизолоном более 4—6 месяцев при отсутствии ремиссии.
- Отсутствие контроля за числом тромбоцитов и учета тромбогенного риска (в том числе генетических факторов тромбофилии) после спленэктомии.
- Необоснованное назначение при холодовых формах АИГА ГК и спленэктомии, которые редко оказываются эффективными.
- Недооценка возможности возникновения при ремиссии АИГА другой распространенной анемии (например, железодефицитной или B_{12} -дефицитной).

Программа терапии АИГА, разработанная в ФГБУ ГНЦ МЗСР

В ГНЦ в течение многих лет существовала клинико-лабораторная группа, обеспечивающая дифференциальную диагностику гемолитических анемий. Был не только накоплен опыт верификации диагноза АИГА, но и разработаны новые программы контроля активности гемолиза и лечения больных с резистентными формами АИГА, вызванными тепловыми агглютинидами. Расширение спектра лабораторных исследований, используемых для оценки результата лечения, открыло возможность выявлять предвестники рецидива АИГА и проводить предупредительную терапию, не допуская гемолитического криза. Такой подход восстанавливает качество жизни больных и обеспечивает их социальную адаптацию.

Алгоритм ведения больных с острыми и резистентными формами АИГА представлен на рис. 2.

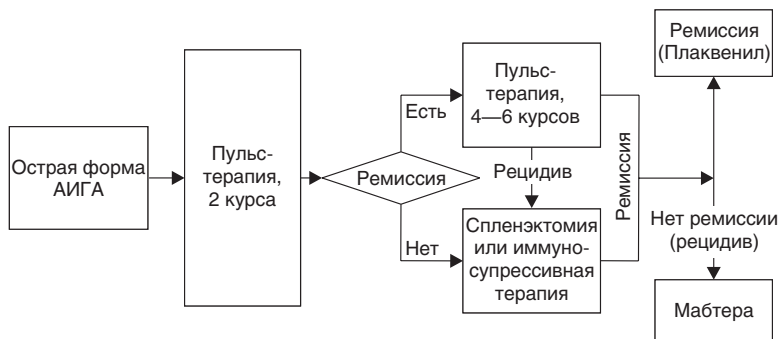


Рисунок 2. Схема лечения больных с АИГА.

Первая линия терапии впервые выявленной АИГА, в том числе с острым течением, или повторного гемолитического криза — пульс-терапия метилпреднизолоном.

Выбор дозы препарата (5—10 мг/кг) определяется остротой развития гемолиза, степенью анемии, наличием сопутствующей патологии (гипертоническая болезнь II степени, сахарный диабет, инфекционные осложнения), возрастом, а также осложнениями ранее проводимой глюкокортикоидной терапии.

Метилпреднизолон вводят в дозе 500 мг (редко 1000 мг) внутривенно капельно (1,5—2 ч) в течение 3 дней, иногда 4—5 дней. В начале лечения проводят два курса пульс-терапии с интервалом 5—10 дней, не допуская усиления гемолиза.

Эффект первых двух курсов определяет дальнейшую тактику лечения.

1. При подавлении гемолиза проводят еще 4—6 аналогичных курсов. В отсутствие признаков возобновления гемолиза перерыв между последующими курсами последовательно увеличивают до 2, 3 и 4 недель.
2. При некупируемом гемолизе после двух начальных курсов метилпреднизолона ставят вопрос о проведении спленэктомии с учетом прогноза ее эффективности или другой альтернативной терапии.

У больных с сопутствующими заболеваниями — сахарным диабетом, артериальной гипертонией — показана коррекция дозы сахароснижающих, гипотензивных препаратов. В качестве сопроводительной терапии показано применение препаратов калия (Аспаркам, Панангин, по 1—2 таблетке 3 раза в день), H_2 -блокаторов; при повышении уровня мочевой кислоты назначают аллопуринол, 100—200 мг в сутки.

Одно из наиболее распространенных и серьезных осложнений после проведения спленэктомии — аспленический тромбоцитоз. Поэтому в зависимости от степени риска тромбозов проводится профилактика дезагрегантами и/или низкомолекулярными гепаринами, как указано выше. При тромбоцитозе более $1500 \times 10^9/\text{л}$ возможно назначение гидроксимочевины, 1000—1500 мг/сут, под контролем гемограммы 2 раза в неделю.

При резистентности к спленэктомии или альтернативной терапии показана терапия ритуксимабом (Мабтерой).

Показания для назначения ритуксимаба:

- резистентные формы АИГА с нарастающим количеством различных осложнений;
- неперспективность спленэктомии — выявление повышенного печеночного индекса секвестрации эритроцитов (рис. 1, Г);
- пожилой возраст с высокой степенью риска осложнений первой и второй линий терапии.

Противопоказания к назначению ритуксимаба:

- непереносимость препарата;
- активный гепатит В и С;
- острая вирусная или бактериальная инфекция.

Обоснование курсовой дозы ритуксимаба (Мабтеры)

В основе лежит общепринятый четырехнедельный курс Мабтеры с разовой дозой 375 мг/м² в 1, 8, 15 и 22-й дни. До начала курса и на 7—8-й день курса проточной цитофлюориметрией определяют процент В-лимфоцитов CD20⁺, CD19⁺ в периферической крови. При снижении этого процента до уровня менее 1% на 7—8-й день терапии курс ограничивают двумя введениями препарата. Если процент В-лимфоцитов CD20⁺, CD19⁺, снизившись от исходного уровня, все же остается более 1%, курс лечения включает все четыре введения ритуксимаба.

Основанием для *повторного курса ритуксимаба* являются доклинические признаки рецидива гемолиза, определяемые по динамике стандартных лабораторных показателей — гемоглобина, эритроцитов, ретикулоцитов, ЛДГ, билирубина, а также по результатам принятых в ГНЦ более чувствительных методов мониторинга — распределению эритроцитов по плотности, их деформируемости, фракции незрелых ретикулоцитов (IRF) и/или среднему уровню креатина эритроцитов, количеству иммуноглобулинов на мембране эритроцитов.

Если после проведения пульс-терапии, спленэктомии или иммуносупрессивной терапии достигнута ремиссия, показана длительная поддерживающая терапия вплоть до подтверждения ремиссии дополнительными методами контроля гемолиза (прием Плаквенила, 200—400 мг в сутки, не менее 6 месяцев). После достижения эффекта терапии ритуксимабом все ранее резистентные больные АИГА не требовали какой-либо поддерживающей терапии. При возникновении угрозы рецидива АИГА повторное введение ритуксимаба всегда оказывалось эффективным и нередко давало более продолжительный ответ, чем при первом курсе.

Заключение

Разработанная в ГНЦ программа лечения АИГА, вероятно, в дальнейшем претерпит определенные изменения и может оспариваться. Но на данном этапе очевидны ее преимущества по сравнению с ранее используемыми стандартами.

Представленная модифицированная первая линия терапии АИГА в виде пульс-терапии метилпреднизолоном обладает следующими преимуществами:

- данный режим лечения не уступает по эффективности стандартной терапии (37% полных ремиссий против 7%);
- уменьшается частота осложнений, свойственных глюкокортикоидной терапии;
- оперативность решения об изменении тактики терапии в отсутствие эффекта от 2—3 курсов пульс-терапии.

Необходимо продолжить накопление положительного опыта применения ритуксимаба в качестве терапии второго-третьего ряда у больных с *резистентными формами* АИГА, учитывая перспективность полученных результатов.

Ритуксимаб отличают:

- достижение полных ремиссий без поддерживающей терапии при резистентных АИГА;
- хорошая переносимость;
- отсутствие иммуногенности;
- возможность получения не только быстрого (2—3 недели), но и отсроченного эффекта через 2—3 месяца;
- воспроизводимая эффективность — повторные курсы так же успешны, как первый;
- повторный эффект может быть более длительным;
- возможная альтернатива脾эктомии у пожилых;
- перспектива стать новым стандартом лечения холодовых АИГА;
- отсутствие увеличения частоты бактериальных и герпесвирусных инфекций у взрослых.

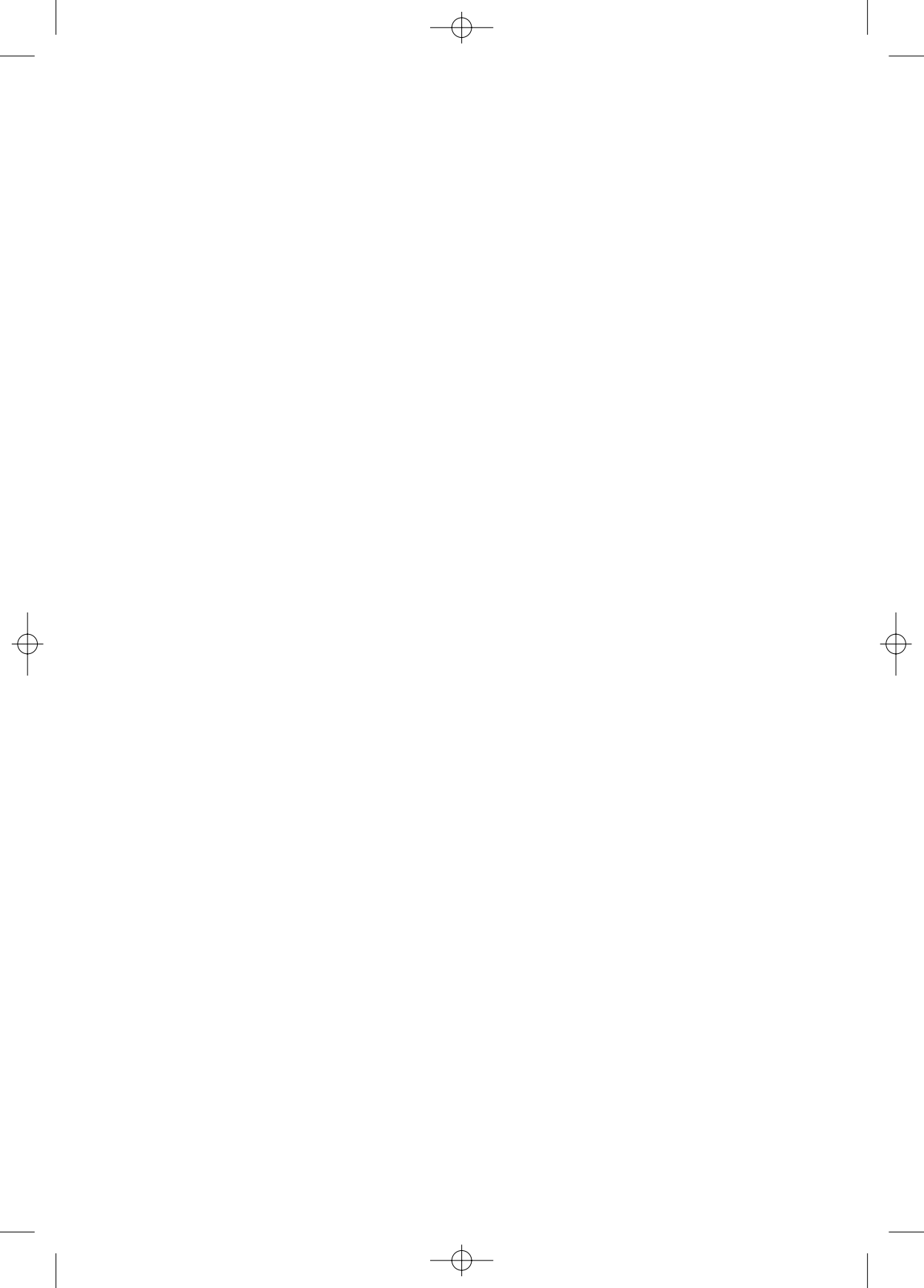
Таким образом, ритуксимаб занял свою нишу в лечении резистентных форм АИГА и холодовых АИГА. При АИГА с холодовыми антителами, возможно, это будет препарат первого ряда.

Мониторинг активности гемолиза дает, во-первых, уверенность в достижении ремиссии, во-вторых, возможность распознать приближение рецидива и прервать начинающийся гемолиз. В итоге тактика ведения больных в ремиссии меняется — появилась возможность не догонять, а предупреждать развитие гемолитических кризов, сохраняя и возвращая качество жизни пациентов.

Литература

1. Pirofsky B. The hemolytic anaemias — historical review and classification // Pirofsky B, ed. Autoimmunisation and the Autoimmune Hemolytic Anaemias. — Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1969; p. 3—20.
2. Руководство по Под ред. Воробьева АИ. — М.: Ньюдиамед, 2005.
3. Ozsoylu S. High dose intravenous methylprednisolone (HIVMP) in gematologic disorders. Hematol Rev 1990; 4:197—207.

4. Meyer O, Stahl D, Beckhove P et al. Pulsed high-dose dexamethasone in chronic autoimmune haemolytic anaemia of warm type. *Br J Haematol* 1997; 98:860–862.
5. Hersh J, Dacie JV. Persistent post-splenectomy thrombocytosis and thrombo-embolism: a consequence of continuing anaemia. *Br J Haematol* 1966; 12:44–53.
6. Moyo VM, Smith D, Brodsky I et al. High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 2002; 100:704–706.
7. Emilia G, Messori C, Longo G, Bertesi M. Long-term salvage treatment by cyclosporin in refractory autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol* 1996; 93:341–344.
8. Dündar S, Ozdemir O, Ozcebe O. Cyclosporin in steroid-resistant auto-immune haemolytic anaemia. *Acta Haematol* 1991; 86:200–202.
9. Rackoff WR, Manno CS. Treatment of refractory Evans syndrome with alternate-day cyclosporine and prednisolone. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 16:156–159.
10. Ahn YS. Efficacy of danazol in hematologic disorders. *Acta Haematol* 1990; 84:122–129.
11. Pignon JM, Poirson E, Rochant H. Danazol in autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 1993; 83:343–345.



Е. А. Лукина, Е. П. Сысоева

**Болезнь Гоше: диагностика,
лечение и мониторинг**

Руководитель протокола

Е. А. Лукина
тел. +7 (495) 612-0923
lukina@blood.ru

Координатор

Е. П. Сысоева
тел. +7 (495) 612-4332
selena@blood.ru

Ответственные соисполнители

О. С. Гундобина
тел. +7 (495) 967-1420
olgound@yandex.ru

Е. Ю. Захарова
тел. +7 (495) 324-2004
labnbo@medgen.ru

Н. А. Финогенова
тел. +7 (499) 236-1596

Л. Я. Фетисова
тел. +7 (499) 237-0298

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Болезнь Гоше (МКБ 10: E 75.5) — наиболее частая форма наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления. В основе заболевания лежит наследственный дефицит активности β -глюкоцеребброзидазы — лизосомного фермента, участвующего в деградации продуктов клеточного метаболизма. Болезнь Гоше была впервые описана в 1882 г. Р. С. Е. Gaucher, который идентифицировал патогномичные для данного заболевания клетки — макрофаги, накапливающие липиды, позднее названные клетками Гоше [1].

Эпидемиология

Болезнь Гоше встречается с частотой от 1:40 000 до 1:60 000 у представителей всех этнических групп; в популяции евреев-ашкенази частота заболевания достигает 1:450 [1, 2].

Этиология и патогенез

Болезнь Гоше наследуется по аутосомно-рецессивному механизму. В основе заболевания лежат мутации гена глюкоцеребброзидазы, локализующегося в регионе q21 на 1-й хромосоме. Присутствие двух мутантных аллелей гена (гомозиготное наследование) сопровождается снижением (или отсутствием) каталитической активности глюкоцеребброзидазы, что приводит к накоплению неутилизованных липидов в цитоплазме макрофагов. Следствием функциональной перегрузки макрофагов являются: 1) образование характерных клеток Гоше, имеющих размеры от 20 до 100 мкм, небольшое, смещенное к периферии ядро с плотным хроматином и обильную цитоплазму с типичным «сморщенным» или полосатым видом; 2) аутокринная стимуляция моноцитопоза и увеличение абсолютного количества макрофагов, что проявляется гепато- и спленомегалией, инфильтрацией макрофагами костного мозга, легких и других органов; 3) нарушение многих физиологических функций макрофагов, в том числе регуляции кроветворения и метаболизма костной ткани, что, предположительно, лежит в основе цитопенического синдрома и поражения костно-суставной системы [2—6].

Классификация

В соответствии с наличием поражения ЦНС и его особенностями выделяют три типа болезни Гоше [1—3]:

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

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

Клинические признаки

Основные клинические проявления болезни Гоше:

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

Спленомегалия — увеличение объема селезенки выше нормального. Селезенка может быть увеличена в 5—80 раз по сравнению с нормой.

Гепатомегалия — увеличение объема печени более чем в 1,25 раза выше нормального. Размеры печени обычно увеличиваются в 2—4 раза. При УЗИ могут выявляться очаговые поражения печени, которые, предположительно, являются следствием ишемии и фиброза. Функция печени, как правило, не страдает, однако у 30—50% больных отмечается небольшое повышение активности сывороточных аминотрансфераз, обычно не более чем в 2 раза, изредка — в 7—8 раз.

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

Поражение костей варьирует от бессимптомной остеопении и колбообразной деформации дистальных отделов бедренных костей (колбы Эрленмейера) до тяжелейшего остеопороза и ишемических (аваскулярных) некрозов с развитием вторичных остеоартрозов и необратимых ортопедических дефектов, требующих оперативного лечения (эндопротезирования суставов). Поражение костей может проявляться хроническими болями, патологическими переломами или рецидивирующими костными кризами — эпизодами сильнейшей оссалгии, сопровождающимися лихорадкой и местными островоспалительными симптомами (отек, покраснение), имитирующими картину остеомиелита. В тяжелых случаях наблюдается разрушение тел позвонков с последующими компрессионными переломами и образованием углового горба [6, 7].

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

Поражение легких встречается у 1—2% больных, преимущественно у перенесших спленэктомию, и проявляется как интерстициальное поражение легких или поражение легочных сосудов с развитием симптомов легочной гипертензии.

Тип I является наиболее частым клиническим вариантом болезни Гоше и встречается как у детей, так и у взрослых. Средний возраст больных

в момент манифестации заболевания составляет от 30 до 40 лет [8—10]. Спектр клинических проявлений очень широкий: на одном конце — «бессимптомные» пациенты (10—25%), на другом — больные с тяжелым течением: массивной гепато- и спленомегалией, глубокой анемией и тромбоцитопенией, выраженным истощением и тяжелыми, угрожающими жизни осложнениями (геморрагии, инфаркты селезенки, деструкция костей). В промежутке между этими полярными клиническими группами находятся больные с умеренной гепатоспленомегалией и почти нормальным составом крови, с поражением костей или без него [11]. У детей наблюдается отставание в физическом и половом развитии; характерна своеобразная гиперпигментация кожных покровов в области коленных и локтевых суставов.

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

При болезни Гоше *типа III* неврологические симптомы возникают позднее, как правило, в возрасте 6—15 лет. Характерным симптомом служит парез мышц, иннервируемых глазодвигательным нервом. Могут наблюдаться миоклонические и генерализованные тонико-клонические судороги, появляются и прогрессируют экстрапирамидная ригидность, снижение интеллекта, тризм, лицевые гримасы, дисфагия, ларингоспазм. Степень интеллектуальных нарушений варьирует от незначительных изменений личности до тяжелой деменции. Могут наблюдаться мозжечковые нарушения, расстройства речи и письма, поведенческие изменения, эпизоды психоза. В большинстве случаев течение заболевания медленно прогрессирующее. Летальный исход наступает вследствие тяжелого поражения легких и печени. Продолжительность жизни пациентов с болезнью Гоше III типа может достигать 12—17 лет, в единичных случаях — 30—40 лет.

Диагностика

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

Определение активности кислой β -глюкоцереброзидазы в лейкоцитах крови является основой современной диагностики болезни Гоше. Диаг-

ноз подтверждается при снижении активности фермента до уровня ниже 30% от нормального значения. Степень снижения активности фермента не коррелирует с тяжестью клинических проявлений и течением заболевания. Дополнительным биохимическим маркером, характерным для болезни Гоше, является значительное повышение активности хитотриозидазы в сыворотке.

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

Морфологическое исследование костного мозга позволяет выявить характерные диагностические признаки — многочисленные клетки Гоше — и одновременно исключить диагноз гемобластоза или лимфопролиферативного заболевания как причину цитопении и гепатоспленомегалии. Изредка единичные клетки с аналогичной морфологией (Гоше-подобные) встречаются при других заболеваниях, сопровождающихся повышенной деструкцией клеток, например при хроническом миелолейкозе и лимфо-пролиферативных заболеваниях.

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

Денситометрия и МРТ — более чувствительные методы, позволяющие выявить поражение костей (остеопению, инфильтрацию костного мозга) на ранних стадиях, не доступных визуализации рентгенографией.

УЗИ и КТ печени и селезенки позволяют выявить их очаговые поражения и определить исходные объемы органов, что необходимо для последующего контроля эффективности заместительной ферментной терапии.

Лечение

Цели лечения:

- устранение болевого синдрома, нормализация самочувствия больных;
- регресс или ослабление цитопенического синдрома;
- сокращение размеров селезенки и печени;
- предупреждение необратимого поражения костно-суставной системы и жизненно важных внутренних органов (печень, легкие, почки).

Лечение заключается в назначении пожизненной заместительной ферментной терапии (ЗФТ) рекомбинантной глюкоцереброзидазой (имиглюцераза, Церезим). Показаниями к началу заместительной терапии служат: детский возраст, цитопения, клинические и рентгенологические признаки поражения костей, значительная сплено- и гепатомегалия, симптомы поражения легких и других органов [7—9]. У детей ЗФТ начинают в стационаре.

Содержимое каждого флакона Церезима растворяют водой для инъекций и аккуратно перемешивают, не допуская образования пузырьков. Весь приготовленный раствор собирают в одном флаконе и разводят

0,9% раствором хлорида натрия для внутривенных инъекций до общего объема 150—200 мл. Препарат вводится внутривенно капельно в течение 1,5—2 часов; частота введения — 2 раза в месяц. Не следует вводить Церезим одновременно с другими лекарственными средствами.

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

У взрослых больных с болезнью Гоше типа I начальная доза имиглюцеразы составляет 30 ед/кг на одно введение (60 ед/кг в месяц). Препарат вводится внутривенно капельно 2 раза в месяц. В отдельных случаях (тяжелый остеопороз с повторными патологическими переломами трубчатых костей, поражение легких с развитием легочной гипертензии или гепатопульмонарного синдрома) доза имиглюцеразы может быть повышена до 60 ед/кг на одно введение (120 ед/кг в месяц). После достижения поставленных целей лечения у взрослых доза имиглюцеразы постепенно снижается до поддерживающей — 15—30 ед/кг в месяц (пожизненно).

У детей с болезнью Гоше начальная доза имиглюцеразы составляет:

- при типе I, протекающем без поражения трубчатых костей скелета, — 30 ед/кг на одно введение (60 ед/кг в месяц);
- при типе I, протекающем с поражением трубчатых костей скелета (костные кризы, патологические переломы, очаги литической деструкции, асептический некроз головок бедренных костей), — 60 ед/кг на одно введение (120 ед/кг в месяц);
- при типе III — 120 ед/кг на одно введение (240 ед/кг в месяц).

При болезни Гоше типа II ЗФТ не эффективна.

Прогноз

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

Ошибки и необоснованные назначения

Проведение спленэктомии. У больных с гепатоспленомегалией и цитопенией неясного происхождения в качестве дифференциального диагноза

следует рассматривать болезнь Гоше и до принятия решения о необходимости脾эктомии определять активность β -глюкоцеребозидазы.

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

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

Противопоказано *назначение глюкокортикоидов* с целью купирования цитопенического синдрома.

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

Обследование пациентов с болезнью Гоше

I. Первичное обследование

1. Сбор анамнеза и жалоб.
2. Клинический осмотр.
3. Лабораторные исследования.
4. Инструментальное обследование.
5. Дополнительные исследования — по показаниям.

1. Сбор анамнеза и жалоб

Обращают внимание на наличие:

- предшествующей脾эктомии (полной или частичной);
- болей в костях и суставах; давность, характер и локализацию болей, наличие в прошлом переломов костей;
- проявлений спонтанного геморрагического синдрома или геморрагических осложнений при оперативных вмешательствах;
- анемических жалоб, симптомов гиперметаболического состояния (субфебрилитет, потеря веса);
- отягощенного семейного анамнеза (наличие脾эктомии или вышеперечисленных симптомов у родных братьев и сестер).

2. Клинический осмотр

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

3. Лабораторные исследования

- *Энзимодиагностика* — определение активности *кислой β -глюкоцеребозидазы* в лейкоцитах крови или в культивируемых фибробластах, полученных из биоптата кожи.

- *Молекулярный анализ* на наличие мутаций гена глюкоцеребозидазы.
- *Морфологический анализ костного мозга* (стерильная пункция и/или трепанобиопсия костного мозга): у взрослых — обязателен для исключения опухолевых и неопухолевых заболеваний системы крови; у детей — по показаниям.
- *Общий анализ крови и мочи.*
- *Биохимический анализ крови*, в том числе:
 - рутинные показатели: билирубин общий и прямой; активность аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы, лактатдегидрогеназы; мочевины, креатинина, холестерина, триглицериды, глюкоза, общий белок, альбумины, электрофорез глобулинов;
 - суррогатные маркеры активности болезни Гоше (хитотриозидаза сыворотки, ферритин сыворотки);
 - сывороточные показатели метаболизма железа (железо, общая железосвязывающая способность сыворотки, ферритин, трансферрин);
 - сывороточные показатели содержания витамина B_{12} и фолатов (у взрослых).
- *Исследование коагулограммы* (АЧТВ, протромбин, фибриноген, агрегация тромбоцитов).
- *Определение сывороточных маркеров гепатитов В и С* (HBsAg и антитела к ВГС).
- *Иммунохимическое исследование белков сыворотки* с определением иммуноглобулинов классов G, A, M, парапротеинов, криоглобулинов.

4. Инструментальное обследование

- Регистрация электрокардиограммы.
- УЗИ органов брюшной полости и почек.
- Допплеровское исследование сосудов портальной системы.
- Рентгенография органов грудной клетки.
- Рентгенография бедренных костей, тазобедренных суставов и пояснично-крестцового отдела позвоночника (боковая проекция).
- МРТ бедренных костей (T_1 и T_2).
- МРТ или КТ печени и селезенки с определением объемов органов ($см^3$).
- Денситометрия костей скелета (стандарт — поясничный позвонок и шейка бедренной кости).

5. Дополнительные исследования

- Допплер-эхокардиография — у больных, перенесших спленэктомию.
- Эзофагогастродуоденоскопия — при наличии соответствующих жалоб или признаков портальной гипертензии.
- Рентгенография других отделов костно-суставной системы при наличии болей или опорно-двигательных нарушений в этих отделах.
- Осмотр ортопеда.
- Осмотр окулиста.

- Осмотр невролога.
- Осмотр гинеколога.

II. Исследования, необходимые для контроля за течением болезни Гоше и оценки эффективности ЗФТ

1. Осмотр общетерапевтический (см. выше)

2. Лабораторные исследования

- Общий анализ крови и мочи.
- Биохимический анализ крови:
 - рутинные показатели: билирубин общий и прямой; активность аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы, лактатдегидрогеназы; мочевины, креатинина, холестерина, триглицериды, глюкоза, общий белок, альбумины, электрофорез глобулинов;
 - суррогатные маркеры активности болезни Гоше (хитотриозидаза сыворотки, ферритин сыворотки);
 - сывороточные показатели метаболизма железа (железо, общая железосвязывающая способность сыворотки, ферритин, трансферрин) и содержания витамина B_{12} и фолатов.

3. Инструментальное обследование

- Регистрация электрокардиограммы.
- УЗИ органов брюшной полости и почек.
- Рентгенография пораженных участков скелета (бедренных костей или других отделов скелета).
- МРТ бедренных костей.
- МРТ или КТ печени и селезенки с определением объемов органов (см^3).
- Денситометрия костей скелета (стандарт — поясничные позвонки и шейка бедренной кости).

Схема мониторинга взрослых пациентов представлена в табл. 1.

4. Дополнительные исследования (по показаниям)

- Морфологический анализ костного мозга — при подозрении на развитие гемобластоза или миелодисплазии.
- Исследование коагулограммы (АЧТВ, протромбин, фибриноген, агрегация тромбоцитов) — при необходимости оперативных вмешательств или наличии немотивированного геморрагического синдрома.
- Определение сывороточных маркеров гепатитов В и С (HBsAg и анти-тела к ВГС) — при наличии признаков дисфункции печени.
- Иммунохимическое исследование белков сыворотки с определением иммуноглобулинов классов G, A, M, парапротеинов, криоглобулинов — для контроля за динамикой гипергаммаглобулинемии и парапротеинемии.

Таблица 1. Схема мониторинга взрослых пациентов с болезнью Гоше

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

- Допплер-эхокардиография — у больных, перенесших спленэктомию.
- Эзофагогастродуоденоскопия — по показаниям (при наличии диспепсии или признаков портальной гипертензии).
- Рентгенография других отделов костно-суставной системы при наличии болей или опорно-двигательных нарушений в этих отделах.
- Осмотр ортопеда.
- Осмотр окулиста.
- Осмотр невропатолога.
- Осмотр гинеколога.

Особенности мониторинга болезни Гоше у детей

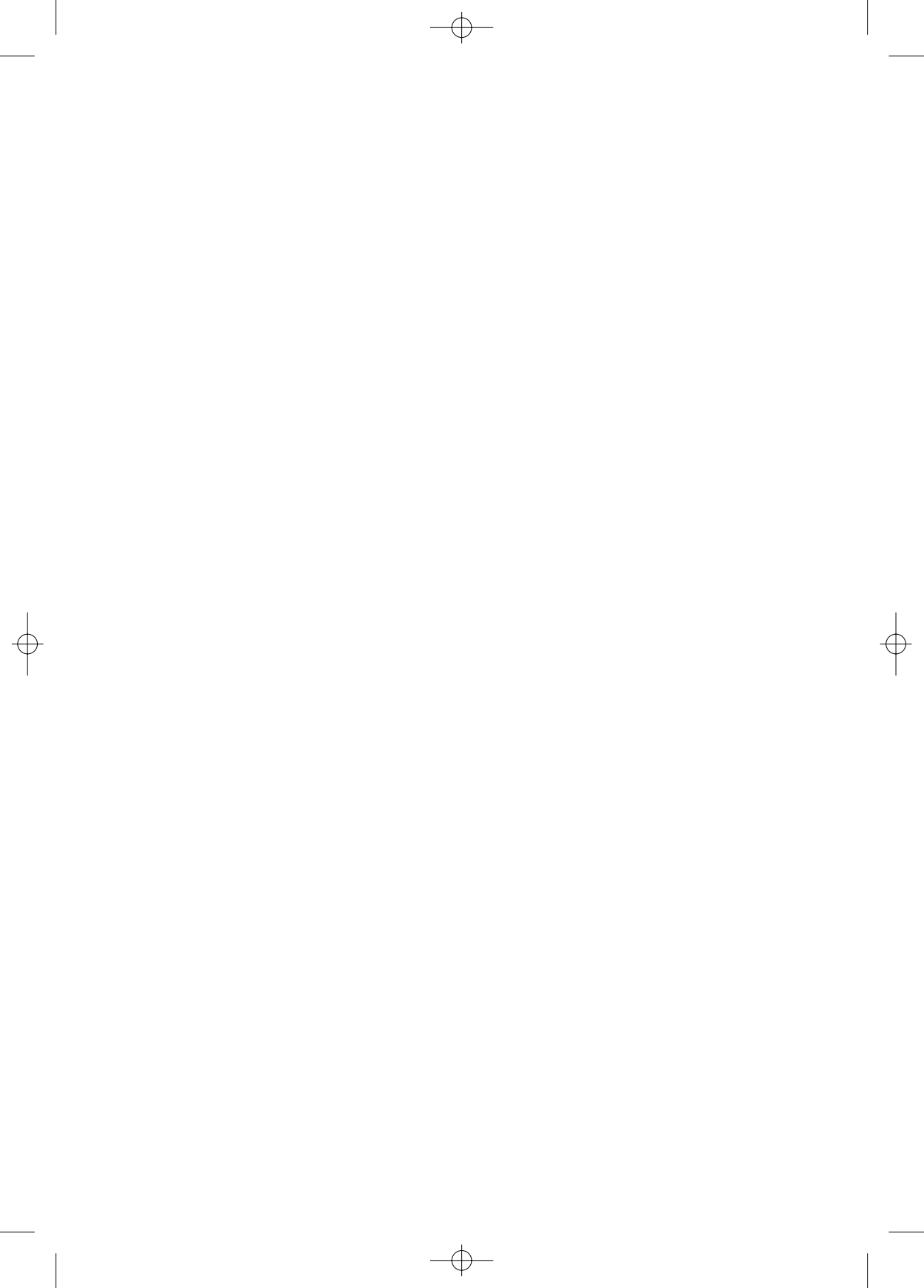
Контроль за течением болезни Гоше у детей осуществляется в соответствии с рекомендациями, разработанными Объединенной международной группой по изучению болезни Гоше (ICGG). Клинический осмотр педиатром проводят 2 раза в месяц, перед каждым введением Церезима. Схема мониторинга детей с болезнью Гоше на фоне ЗФТ представлена в табл. 2.

Таблица 2. Схема мониторинга детей с болезнью Гоше

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

Литература

1. Краснопольская КД. Наследственные болезни обмена веществ: Справочное пособие для врачей. — М.: Фохат, 2005.
2. Воробьев АИ, Бриллиант МД, Лукина ЕА. Болезнь Гоше // Руководство по гематологии / Под ред. АИ Воробьева. — М.: Ньюдиамед, 2003; том 2, стр. 202—205.
3. Лукина ЕА. Болезнь Гоше // Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови / Под ред. АИ Воробьева. — М.: Литерра, 2009; стр. 563—566.
4. Brady RO, Kanfer JN, Shapiro D. Metabolism of glucocerebrosides: evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1965; 18:221—225.
5. Mistry PK. Gaucher disease: a model for modern management of a genetic disease. *J Hepatol* 1999; 30:1—5.
6. Poll LW, Terk MR. Skeletal aspects of Gaucher disease. *Brit J Radiol* 2002; 75(Suppl 1):A1—A42.
7. Zimran A, Kay A, Beutler E et al. Gaucher disease: clinical, laboratory, radiologic and genetic features of 53 patients. *Medicine* 1992; 71:337—353.
8. Di Rocco M, Giona F, Carubbi F et al. A new severity score index for phenotypic classification and evaluation of responses to treatment in type I Gaucher disease. *Haematologica* 2008; 93:1211—1218.
9. Gaucher Disease. Eds AH Futerman, A Zimran. — Boca Raton, FL: Taylor & Francis, 2007.
10. Lee RE. The pathology of Gaucher disease. *Prog Clin Biol Res* 1982; 95:177—217.
11. Weinreb NJ. Type I Gaucher disease in elderly patients. *Gaucher Clinical Perspectives* 1999; 7:1—8.



Я. С. Пустовойт

Протоколы лечения порфирий

Руководитель протокола

Я. С. Пустовойт
тел. +7 (916) 545-6984
yaroslav@blood.ru

Координаторы

В. Л. Сурин

Я. С. Пустовойт

Исполнители

Ю. А. Лучинина

И. В. Карпова

К. В. Яцков

С. А. Махиня

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Определение

Порфирии — группа генетически детерминированных заболеваний, ассоциированных с циклом биосинтеза гема. В результате дефекта активности одного из ферментов цикла происходит частичное блокирование определенного этапа синтеза гема, которое сопровождается накоплением в токсических концентрациях метаболитов порфиринового обмена, приводящим к поражению всех отделов нервной системы и развитию анемии (рис. 1).



Рисунок 1. Схема биосинтеза гема и формы порфирий, обусловленные нарушениями активности отдельных ферментов. Нозологические формы обозначены арабскими цифрами: 1 — порфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы δ-аминолевулиновой кислоты, отравление свинцом; 2 — острая перемежающаяся порфирия; 3 — врожденная эритропоэтическая порфирия; 4 — поздняя кожная порфирия, печеночно-эритропоэтическая порфирия; 5 — наследственная копропорфирия, отравление свинцом; 6 — гардеропорфирия; 7 — вариегатная порфирия; 8 — протопорфирия, отравление свинцом.

Эпидемиология

Порфирии не являются эндемичными заболеваниями и с одинаковой частотой встречаются во всех регионах земного шара. Распространенность острых форм порфирий (ОП), по различным оценкам, составляет 7—12 случаев на 100 000 здоровых людей. В то же время распространенность бессимптомного носительства генетических дефектов, приводящих к острым порфириям, составляет $\approx$ 50—100 случаев на 100 000 человек.

Классификация

Порфирии подразделяются на печеночные и эритропоэтические в зависимости от ткани, где происходит преимущественное нарушение метаболизма порфиринов (рис. 2, классификация I) [1]. Вместе с тем существует клиническая классификация, согласно которой порфирии подразделяются на формы с поражением кожных покровов и острые провоцируемые формы (рис. 2, классификация II). Острые порфирии, такие как порфирия, связанная с дефицитом дегидратазы δ -аминолевулиновой кислоты, острая перемежающаяся порфирия (ОПП), наследственная копропорфирия (НКП), вариегатная порфирия (ВП), характеризуются симптомами

I

Печеночные порфирии

- Порфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы δ -аминолевулиновой кислоты
- Острая перемежающаяся порфирия
- Наследственная копропорфирия
- Вариегатная порфирия
- Поздняя кожная порфирия

Эритропоэтические порфирии

- Врожденная эритропоэтическая порфирия
- Эритропоэтическая протопорфирия

II

Острые порфирии

- Порфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы δ -аминолевулиновой кислоты
- Острая перемежающаяся порфирия
- Наследственная копропорфирия
- Вариегатная порфирия

Порфирии, протекающие с поражением кожных покровов

- Поздняя кожная порфирия
- Наследственная копропорфирия
- Вариегатная порфирия
- Врожденная эритропоэтическая порфирия
- Эритропоэтическая протопорфирия

Рисунок 2. Классификация порфирий.

кой, в основе которой лежит тяжелое поражение нервной системы. При порфирии, связанной с дефицитом дегидратазы δ -аминолевулиновой кислоты, и ОПП нет кожных проявлений. Это объясняется тем, что активными метаболитами при этих заболеваниях являются предшественники порфиринов (δ -аминолевулиновая кислота [δ -АЛК] и порфобилиноген [ПБГ]), которые не имеют родства к тканям дермы. В то же время при снижении активности любого из ферментов на поздних этапах биосинтеза гема, а именно начиная с 4-го этапа, происходит накопление собственно порфиринов. Их избыток в дерме провоцирует явления фототоксичности. Вследствие этого такие формы острой порфирии, как НКП и ВП, могут протекать также и с клиникой кожных поражений.

Провоцирующие факторы при печеночных порфириях

Факторы, способные реализовать бессимптомное носительство дефектного гена и перевести латентно протекающую порфирию в клиническую стадию, могут быть как экзогенной, так эндогенной природы. К известным в настоящее время относятся следующие:

- голодание;
- инфекции [2];
- алкоголь;
- лекарственные препараты (нестероидные противовоспалительные, барбитураты, некоторые антибиотики, сульфаниламиды и другие, список которых представлен в Приложении);
- циклические изменения гормонального профиля у женщин (менструальный цикл, беременность);
- инсоляция.

Приблизительно в 20% случаев при подробном сборе анамнеза не удается установить причину приступа. Возможно, в данных случаях определенную роль играют до конца не изученные сложные механизмы регуляции экспрессии мутантного и нормального аллелей патогномичного гена, отвечающего за функцию «пострадавшего» фермента.

Необходимо подчеркнуть особую роль половых гормонов в провокации приступов ОП у женщин, так как именно изменение их уровня в организме является наиболее частой причиной приступов острой порфирии [3].

Синдромы и симптомы при острых печеночных порфириях

В клинической картине острых печеночных порфирий наиболее ярко проявляются симптомы поражения вегетативного отдела центральной нервной системы (ЦНС). Это такие симптомы, как боли в животе, тахикардия, артериальная гипертензия, запоры, тошнота, рвота.

Наиболее частый симптом, с которого, как правило, дебютирует заболевание, — боли в животе (у 89,8% больных*, по данным ГНЦ, 2010 г.). Абдоминальный синдром является следствием вовлечения в патологический процесс солнечного сплетения, что приводит к парезу желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сопровождается тошнотой, рвотой и запорами. В развитии пареза ключевую роль играет вазоконстрикция мезентериальных сосудов с последующей ангинозной ишемией петель тонкого кишечника и нарушением его моторики.

Отличительными чертами абдоминального синдрома при ОП служат: отсутствие четкой локализации болей, вздутие живота во всех отделах за счет паретичных петель кишечника, отсутствие перистальтики, отрицательный или сомнительный симптом Щеткина—Блюмберга.

Рвота и запор сопутствуют абдоминальному синдрому и встречаются соответственно с частотой 67,3* и 73,5*.

Симптомом, отражающим тяжесть острого приступа, является тахикардия. Частота его встречаемости — 93,9%*. Частота сердечных сокращений достигает 170 в минуту. Во время острых приступов у больных отмечается увеличение уровня катехоламинов в сыворотке в 10—15 раз выше нормы. Развитию тахикардии способствует также ослабление активности блуждающего нерва, что приводит к преобладанию симпатических влияний на сердечно-сосудистую систему.

Артериальная гипертензия представлена в клинике 71,4%* острых приступов. Обсуждаются различные механизмы возникновения артериальной гипертензии, среди которых наиболее вероятны основывающиеся на ее нейрогенном или почечном происхождении, артериоспазм, нарушение функции барорецепторов, ведущие к преобладанию симпатического отдела вегетативной нервной системы. Поражение почек с нарушением их функции развивается в результате цитотоксического и вазоспастического воздействия избытка порфиринов и их предшественников. Повторные эпизоды транзиторной артериальной гипертензии с очень высокими цифрами артериального давления могут являться причиной вовлечения почечных сосудов и приводить к необратимой, прогрессирующей артериальной гипертензии из-за артериолонефросклероза. Этим, очевидно, объясняется развитие хронической почечной недостаточности у больных, длительное время страдающих острыми порфириями.

Одним из наиболее частых проявлений, доминирующим в клинике острых приступов порфирии, является **периферическая полинейропатия**. Выраженные боли в мышцах спины, грудной клетки, шеи, а также прогрессирующая мышечная слабость, достигающая глубины параличей (96,9% случаев*), служат главными признаками периферической сенсорной и моторной полинейропатии. Парезы и параличи при острых порфириях всегда симметричны, обычно возникают в проксимальных отделах рук и ног и впоследствии распространяются на дистальные. Этот синдром дебютирует в конце второй, в начале третьей недели заболевания. Скорость прогрессии парезов различна и зависит от сроков начала

* Здесь и далее звездочками отмечены собственные данные автора.

взвешенной адекватной патогенетической терапии, а также от числа врачебных ошибок, заключающихся в назначении порфириногенных лекарственных препаратов. В запущенных случаях ОП отмечаются парез диафрагмы и скелетной дыхательной мускулатуры (12,2% случаев). Бульбарный синдром (46,9% случаев) также характерен для поздних стадий ОП, особенно для запущенных случаев, и возникает при поражении подъязычного (XII пара), добавочного (XI пара), блуждающего (X пара) и языкоглоточного (IX пара) черепно-мозговых нервов. Клиническими симптомами развивающегося бульбарного синдрома являются: носовой оттенок голоса — ринолалия, невнятная речь — дизартрия, поперхивание — дисфагия, а также свисание мягкого неба и отсутствие его подвижности при фонации.

Парезы и параличи часто сопровождаются гипо- и гиперестезиями. Чаще всего встречается выпадение кожной чувствительности на латеральной поверхности верхней трети бедер и усиление болевой чувствительности по передней поверхности средней и нижней трети голеней. Наиболее вероятной причиной развития парезов считается дегенерация нейронов вследствие сегментарной демиелинизации под действием избытка δ -АЛК.

Энцефалопатия, эпилептиформные припадки, интеллектуальные нарушения, неадекватное поведение, галлюцинации и психозы являются симптомами **поражения высших центров нервной деятельности**. Наиболее вероятными причинами этой симптоматики могут быть нейротоксическое действие δ -АЛК и нарушение функции нейрона в результате дефицита пула внутриклеточного гема [1].

У больных нередко отмечаются длительный спазм сосудов головного мозга, энцефалопатия вследствие артериальной гипертензии, тяжелая гипонатриемия, приводящая к отеку ткани головного мозга (как следствие неадекватной секреции антидиуретического гормона [АДГ], гипергидратации, сердечной, почечной или печеночной недостаточности). Достаточно частыми у этих больных являются психические нарушения. Беспокойство, раздражительность и депрессия нетипичны для острого приступа. Но если они возникают на фоне нормального психоэмоционального статуса у пациента с уже поставленным диагнозом, то их целесообразно считать предвестниками надвигающегося приступа заболевания. Нарастание беспокойства, депрессия могут отмечаться при повышении уровня порфиринов в организме. При тяжелых атаках могут возникать паранойя и галлюцинации. Связь между ОП и шизофренией, маниакально-депрессивным синдромом до сих пор четко не установлена, хотя категорически не отрицается.

Поражение кожных покровов и повышенная светочувствительность при порфириях

В клинике ряда нозологических форм, выделенных в отдельную группу (рис. 2, классификация II), нередко встречается поражение кожных

покровов. Наиболее часты, особенно при острых формах порфирий, явления повышенной чувствительности кожи к воздействию солнечных лучей. Она обусловлена фотохимическими реакциями, происходящими под действием ультрафиолетового спектра солнечного излучения (400—410 нм) с избыточным количеством депонированных в дерме порфиринов, что приводит к образованию реактивных частиц, например супероксид-аниона, активирующего ксантиноксидазу, и других метаболитов, повреждающих клетки базальной мембраны. Повторное воздействие активного солнца на кожу приводит к формированию многослойности базальной мембраны, что сопровождается образованием дополнительных кровеносных сосудов в поверхностных слоях дермы. Реактивные кислородсодержащие частицы также могут приводить к высвобождению медиаторов из тучных клеток, усиливая явления фототоксичности. Необходимо заметить, что физико-химические свойства предшественников порфиринов (δ -АЛК и ПБГ) не создают предпосылок к фотосенсибилизации.

Наиболее выражены изменения кожи при таких формах порфирии, как поздняя кожная порфирия (ПКП), врожденная эритропоэтическая порфирия (ВЭП) и эритропоэтическая протопорфирия (ЭПП). При этих формах нет острой неврологической симптоматики. Симптомы поражения кожи в меньшей степени, чем при острых порфириях (НКП, ВП), зависят от влияния солнца, то есть от времени года. Это обусловлено особенностями обмена порфиринов, о чем подробнее будет сказано ниже (в разделе «Диагностика»). Существует несколько механизмов, приводящих к стойким изменениям кожных покровов. Продуцируемые тучными клетками протеазы, высвобождаемые в присутствии порфиринов и под воздействием солнечного излучения с длиной волны 400—410 нм, оказывают влияние на происходящие в коже патологические изменения. Уропорфириноген — преобладающий порфирин при поздней кожной порфирии — стимулирует синтез коллагена фибробластами. При поздней кожной порфирии и эритропоэтической порфирии наблюдаются пигментирование кожи и гипертрихоз, преимущественно на лице, в периорбитальных областях, однако механизм этих изменений до конца не выяснен.

Клиническая картина

Клиника ОП выразительна и полиморфна. Динамика развития симптомов может иметь различную последовательность и носить характер, маскирующий ОП под другую патологию. Иногда наблюдается атипичное или моносимптомное течение болезни, еще больше усложняющее диагностику. В Российской Федерации время, прошедшее от начала болезни до постановки диагноза и начала лечения, занимает от 30 до 120 дней. Это приводит к развитию большого количества осложнений, определяющих тяжесть состояния больного и заставляющих соответствующим образом переставлять акценты в лечении.

Поздняя верификация диагноза, задержка патогенетической терапии на недели и большое количество ятрогений на диагностическом этапе — причины, определяющие плохие результаты лечения. Их устранение — основная задача настоящей действительности.

Острая перемежающаяся порфирия

ОПП — наиболее тяжелая форма острых порфирий — имеет быстро-прогрессирующее течение с симптомами вовлечения всех отделов нервной системы. Болеют преимущественно женщины. Среди наблюдаемых в ГНЦ больных соотношение между женщинами и мужчинами составляет 11:1.

Начало заболевания в подавляющем большинстве случаев острое и связано с воздействием провоцирующих факторов, выявление и устранение которых является первоочередной задачей врача. Для выяснения причины приступа требуется подробный опрос больного. Если упустить из виду провоцирующий фактор, вполне возможно, что его пагубное воздействие на порфириновый обмен будет продолжаться. В этом случае заболевание будет прогрессировать, а эффект от начатого лечения будет минимальным. Например, пациент может принимать антибиотики с высокой порфириногенной активностью, назначенные другим врачом, и не предупредить об этом. Поэтому следует тщательно собирать анамнез, интересуясь сопутствующими заболеваниями и проводимой терапией. Необходимо заменить те лекарственные препараты, которые вызывают сомнения. Другой пример: изменения уровней половых гормонов в рамках менструального цикла могут привести к повторной атаке ОП на фоне начатого лечения и ухудшить состояние больной. В начале лечения приступа женщинам необходимо медикаментозно подавлять функцию яичников.

В дебюте ОПП появляются недомогание, дисфория и сердцебиение. Этот субклинический этап может продолжаться около недели и ничем, кроме тахикардии, себя не проявлять. Тахикардия служит самым ранним диагностическим маркером ОП и важнейшим критерием активности заболевания в динамике. Безусловно, опираться на этот показатель можно, лишь четко дифференцируя прогрессию ОПП от гиповолемии или инфекционных процессов. Увеличение числа сердечных сокращений может отмечаться уже за 7—10 дней до ухудшения самочувствия пациента.

Нередкими симптомами этого периода являются также эмоциональная лабильность, депрессия, плаксивость, раздражительность.

Макроманифестация заболевания чаще начинается с болей в животе, быстро нарастающих по интенсивности. Боли не локализованные и могут мигрировать. Характерно выпирание брюшной стенки за счет паретичных петель кишечника. При осмотре симптом Щеткина—Блюмберга отсутствует или сомнителен. Возможно выполнение глубокой пальпации органов брюшной полости. Нередки и другие диспептические симптомы, являющиеся следствием пареза ЖКТ: многодневные запоры, тошнота, рвота. Диарея крайне редка.

Боли в животе могут быть единственным проявлением болезни в течение 10 первых дней. Именно из-за абдоминального синдрома проис-

ходит подавляющее число госпитализаций больных ОП в хирургические стационары.

Исключительно важным, ухудшающим прогноз фактором является выполнение диагностических лапаротомий. По данным ГНЦ, 43,9% больных* ОПП на ранних этапах диагностического поиска подверглись лапаротомии. Хирургическая травматизация тканей и использование порфириногенных анестезиологических препаратов провоцируют молниеносное течение болезни, приводя к трагическому ухудшению состояния больного. От хирурга требуются выдержка и критический анализ клинической ситуации. Необходимо обратить внимание на отсутствие при ОПП признаков воспаления (лейкоцитоз, увеличение СОЭ, резко положительные симптомы раздражения брюшины), а также на возможное присутствие не характерных для хирургической патологии тетрапареза, гипонатриемии, артериальной гипертензии и других симптомов. Именно многогранность симптоматики ОПП, не укладывающейся в определенные нозологические формы, должна заставить врача насторожиться и помочь ему приблизиться к правильному диагнозу. Начиная со второй недели болезни появляется клиника полинейропатии в виде мышечной слабости в проксимальных отделах конечностей с постепенным переходом на дистальные отделы. Без лечения глубина парезов достигает степени пlegии. Через 30—40 дней больной будет полностью обездвижен. Характерны также нарушения чувствительности по типу гипо- и гиперестезий в области поясницы, грудной клетки, дистальных отделов конечностей. На вершине приступа у больных могут отмечаться психическая лабильность, неадекватность, галлюцинации, судороги. Судороги могут протекать как по типу эпилептиформных, сопровождающихся потерей сознания, так и по типу периферических судорог конечностей. Обязательными симптомами приступа являются постоянная тахикардия до 160 ударов в минуту и артериальная гипертензия до 170/110 мм рт. ст. Величины этих показателей достоверно отражают степень нарушения порфиринового обмена на текущий момент. На поздних этапах ОПП появляются симптомы поражения VII, IX—XII пар черепно-мозговых нервов. Редкий синдром — неадекватная секреция антидиуретического гормона, отраженная в лабораторных показателях в виде снижения содержания сывороточного натрия. При значительном его снижении (до ≈ 100 —110 ммоль/л) появляются общемозговая симптоматика, обусловленная отеком мозга, загруженность, дезориентация, судороги и т. д. [4, 5]. Ярким маркером острых порфирий служит выделение разных оттенков красной или бурой мочи «цвета портвейна». Редко отмечается немотивированная субфебрильная лихорадка без признаков локальной или системной инфекции (у 31,6% больных*) [6]. Прогноз заболевания во многом определяется оперативностью действий врача.

Наследственная копропорфирия

Клиническая картина заболевания такая же, как при острой перемежающейся порфирии. В клинике НКП доминируют явления полиней-

ропатии. Однако при идентичности симптомов течение врожденной копропорфирии, как правило, не такое тяжелое, как течение ОПП [7], наблюдается меньше осложнений, в том числе инфекционных. Важный признак НКП — фотодерматоз на открытых участках кожных покровов (у 20% больных) [7, 8] в виде эритемы, волдырей, эрозий, трещин. Кожные покровы обладают плохой способностью к репарации.

Вариегатная порфирия

Название этой порфирии происходит от латинского слова «variegata» (пестрая), что отражает многообразие различных симптомов, характерных для ВП. Болезнь может иметь либо неврологическую симптоматику, либо кожную, либо сочетание той и другой. Известны и другие названия: протокопропорфирия и южноафриканская генетическая порфирия. Эта форма болезни встречается наиболее часто у лиц белой расы, проживающих в ЮАР, потомков переселенцев из Голландии в XVII веке. Болезнь поражает как мужчин, так и женщин, при этом кожные симптомы болезни чаще встречаются у мужчин, а признаки острой порфирии — у женщин. Острые проявления болезни напоминают таковые при острой перемежающейся порфирии. Больных беспокоят боли в животе, запоры, тахикардия. Неврологические проявления бывают очень тяжелыми. У больных, живущих в Африке, кожная симптоматика наблюдается в 80% случаев, а у европейцев она встречается гораздо реже и выражена значительно слабее. Провоцирующие заболевание факторы такие же, как при других ОП.

Порфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы δ -аминолевулиновой кислоты

Эта форма порфирии описана не более чем у 20 больных в мире. Клинически значимые признаки заболевания: боли в животе, мышцах ног, парезы, переходящие в параличи, артериальная гипертензия, рвота, запоры. Заболевание протекает приступообразно [1, 7, 8].

Поздняя кожная порфирия и гепатоэритропоэтическая порфирия

Поздняя кожная порфирия — очень часто встречающаяся форма порфирий. Около 60% больных — мужчины. Болеют люди среднего (после 30 лет) и старшего возраста. У этих больных на первый план выходит клиника поражения кожных покровов. Неврологических симптомов нет. Обращает на себя внимание повышенная ранимость кожи с вторичными воспалительными элементами на разных этапах инволюции. Страдает практически вся площадь кожных покровов, но особенно часто — кисти, шея, верхняя часть грудной клетки, спины, то есть области, открытые солнечному излучению. На лице и руках появляются гиперпигментация и склеродермоидные изменения кожи. У части больных отмечается ги-

пертрихоз, особенно заметный у женщин. Большинство обострений приходится на весенне-летний период.

Симптоматика поздней кожной порфирии в большинстве случаев дополняется проявлениями сопутствующих заболеваний. Наиболее часто при ПКП встречаются вирусные инфекции: от 10 до 70% больных — носители вируса гепатита С, стала нередко выявляться ВИЧ-инфекция. Гепатит В и цитомегаловирусная инфекция среди пусковых механизмов этой формы порфирий фигурируют реже. Поздняя кожная порфирия часто сочетается с различными аутоиммунными заболеваниями [7, 8]. Патогенез этих связей не ясен. У 65% больных повышено содержание железа в паренхиматозных органах, особенно в печени.

Врожденная эритропоэтическая порфирия

Заболевание известно также как болезнь Гюнтера. Заболевание дебютирует в грудном возрасте, и его первым клиническим проявлением обычно бывают разных оттенков красные пятна на детских пеленках. Цвет — это следствие избыточного содержания в моче фракций порфиринов. Эритропоэтическая порфирия также проявляется тяжелой фотосенсибилизацией с поражением кожи на участках, открытых солнечным лучам. Это приводит к развитию на коже эрозий, пузырей, глубоких трещин. В жидкости, содержащейся в пузырях, определяется большая концентрация порфиринов, дающих флюоресценцию в ультрафиолетовом свете. Для больных характерны гипертрихоз лица и конечностей. Они страдают светобоязнью. У детей старше года возникают признаки недоразвития скелета, а отложение порфиринов в дентине приводит к значительному потемнению зубов. В ультрафиолетовом свете такие зубы дают красное свечение. Выраженная анемия у больных — следствие неэффективного эритропоэза и гемолиза, сопровождающегося спленомегалией. В анализах периферической крови выявляются анизоцитоз, пойкилоцитоз, полихромазия, базофильная пунктация эритроцитов. В мазке крови можно увидеть повышение числа ретикулоцитов. Выраженность ретикулоцитоза варьирует в зависимости от тяжести течения заболевания. В костном мозге — выраженная гиперплазия вместе с явлениями дизэритропоэза. Важными лабораторными находками служат укорочение продолжительности жизни эритроцитов и повышенная концентрация желчных пигментов.

Эритропоэтическая протопорфирия

Первый случай заболевания был описан Магнусом и соавт. в 1961 г. [9]. С тех пор во всем мире наблюдались сотни случаев заболевания. Болезнь возникает в подростковом возрасте, значительно позже, чем врожденная эритропоэтическая порфирия, и характеризуется быстрым развитием острой фототоксичности, включающей в себя неприятные ощущения ожога на участках тела, куда попадает солнечный свет; при этом физических признаков ожога может не быть. В случае длительного пребывания на

солнце появляются покраснение, отек, петехиальные высыпания, чаще на тыльной поверхности рук. Развитие пузырей для эритропоэтической протопорфирии нехарактерно. Частое пребывание на солнечном свете приводит к утолщению кожи на открытых участках, особенно над суставами и на спинке носа. Характерны радиальные и кольцевые трещины на носу и вокруг рта [7]. До 4% носителей имеют признаки печеночной недостаточности, обусловленные избыточным накоплением содержащего протопорфирин пигмента в гепатоцитах, купферовских клетках, портальных макрофагах.

Диагностика¹

В клинической практике существуют две основные ситуации, когда требуется проведение исследований для подтверждения или исключения у пациента диагноза порфирия. Каждая из них требует своего специфического подхода, правильный выбор которого зависит от знаний клинической картины.

Подозрение на острую порфирию

Анализируя течение приступов у разных больных, мы выделили семь специфических и характерных для ранних стадий ОП симптомов. Сочетание трех-четырех из них позволит рядовому врачу с высокой долей вероятности выявить среди обращающихся за медицинской помощью больного с ОП.

Симптомы:

Эмоциональная лабильность.

- Тахикардия.
- Гипонатриемия.
- Абдоминальный синдром.
- Изменение окраски мочи.
- Запоры.
- Парезы.

Подозревая у больного острую порфирию, до момента исключения диагноза врач должен воздержаться от назначения лекарственных средств и выполнения процедур (в том числе операций), способных повредить ему в случае порфирии. В большей части случаев диагноз порфирии не будет подтвержден, но определенные тесты должны быть проделаны.

Ключевым тестом в диагностике ОПП, ВП и НКП является исследование мочи на присутствие в ней избытка порфобилиногена. Для этого используют:

- Качественный скрининг-тест свежесобранного образца мочи с реактивом Эрлиха по методу Уотсона—Шварца [10]. При наличии в моче

¹ В написании этого раздела принимала участие И. В. Карпова.

избытка порфобилиногена он вступает во взаимодействие с реактивом и образует окрашенный продукт розово-красного цвета. Этот тест практически всегда положителен во время острых приступов порфирии.

- Количественное определение содержания порфобилиногена в моче. В норме оно не должно превышать 2 мг/л. Больным с высоким содержанием порфобилиногена и наличием клинической симптоматики можно поставить диагноз острой порфирии [11, 12].

При порфирии, обусловленной дефицитом дегидратазы δ -аминолевулиновой кислоты, определяется высокая концентрация δ -аминолевулиновой кислоты в моче при нормальном содержании порфобилиногена.

Дифференциальный диагноз между острой перемежающейся порфирией, вариегатной порфирией и наследственной копропорфирией проводится путем измерения содержания общих порфиринов в кале [11, 12].

В норме концентрация порфиринов в кале меньше 200 нмоль/г сухого веса. Нормальная концентрация общих порфиринов в кале подтверждает диагноз острой перемежающейся порфирии. Повышение концентрации общих порфиринов в несколько раз говорит в пользу врожденной копропорфирии или вариегатной порфирии. Иногда при острой перемежающейся порфирии наблюдается незначительное повышение содержания порфиринов в кале.

Далее проводится оценка содержания различных изомеров порфиринов в плазме. Их соотношение при некоторых нозологических формах имеет диагностическое значение и будет приведено ниже. При исследовании плазмы можно дифференцировать наследственную копропорфирию от вариегатной.

Следующим этапом является определение активности ферментов: порфобилиногендезаминазы в эритроцитах (при ОПП); копропорфириногенаксидазы в лимфоцитах (при НКП); протопорфириногенаксидазы в лимфоцитах (при ВП). Измерение активности ферментов позволяет подтвердить диагноз у больных с клиническими проявлениями заболевания и выявить бессимптомных носителей. При острой перемежающейся порфирии 85—90% больных имеют сниженный уровень активности порфобилиногендезаминазы в клетках всех тканей. Для удобства исследуются эритроциты, где активность этого фермента, как правило, снижена в два раза по сравнению с нормальным уровнем. Примерно у 5% больных она может быть нормальной [13, 14]. В таком случае дефект связан с неэритроидной изоформой порфобилиногендезаминазы, и для установления дефицита активности фермента необходимо исследовать другие клетки (например, лимфоциты, гепатоциты).

Несмотря на распространенность бессимптомного носительства порфирий и удобство его выявления путем оценки активности специфического фермента в клетках, диагностику нельзя считать абсолютно достоверной. Так, при острой перемежающейся порфирии уровни активности

порфобилиногендезаминазы в норме и при патологии перекрываются, и в 10—15% случаях при интерпретации результатов ее измерения можно допустить ошибку, а следовательно, поставить ошибочный диагноз [8, 13].

Поэтому окончательным этапом диагностики у больных и, в особенности, у бессимптомных носителей порфирий является проведение ДНК-анализа [15].

Повышенная светочувствительность и кожная симптоматика

Причиной многих кожных нарушений и острой светочувствительности может быть одна из форм порфирии с поражением кожных покровов (рис. 2). Чтобы исключить другие возможные причины поражения кожи у пациента, следует провести дифференциальную диагностику кожной порфирии с другими дерматологическими заболеваниями.

Эритропоэтическая протопорфирия является очень важной, хотя и малораспространенной причиной острой светочувствительности. Для подтверждения или исключения этого диагноза следует провести ключевой тест по определению общих порфиринов в эритроцитах. При повышенной их концентрации следует измерить соотношение свободного и Zn-связанного протопорфиринов [12]. В случае значительного превышения концентрации свободного протопорфирина подтверждается диагноз эритропоэтической протопорфирии.

Для исключения других форм кожных порфирий нужно провести следующие исследования [11, 12]:

- определение общих порфиринов и их предшественников (ПБГ и δ -АЛК) в моче;
- определение общих порфиринов в кале;
- определение общих порфиринов в плазме и исследование спектра ее поглощения при флюоресцентной спектроскопии.

Если результаты всех трех тестов у пациента с активными кожными нарушениями будут нормальными, то маловероятно, что они вызваны порфирией. В случае же получения хотя бы одного или нескольких положительных результатов подтверждается диагноз кожной порфирии, форму которой определяют с помощью дополнительных диагностических тестов [11, 12].

Стратегическая задача в ведении больных порфириями — профилактика повторных приступов при острых формах и ухудшения состояния при вялотекущих формах, преимущественно за счет исключения известных провоцирующих факторов. Для постановки точного диагноза у больных с клиническими формами порфирий обычно бывает достаточно проведения биохимического анализа мочи, кала, плазмы, эритроцитарной массы на содержание в них порфиринов, а также определения активности фермента в эритроцитах или лимфоцитах.

Для больных, уже перенесших хотя бы один приступ, необходимость строжайших мер профилактики ясна. Для решения вопроса о профилактических мерах у кровных родственников больных, которые могут быть

носителями заболевания, необходимо генетическое обследование [11, 15]. У каждого члена семьи больного берут образец венозной крови для выделения из нее геномной ДНК или мРНК. Далее проводят поиск мутаций при помощи прямого секвенирования амплифицированных с использованием ПЦР или ПЦР с обратной транскрипцией фрагментов исследуемого гена или мРНК, содержащих кодирующие последовательности и экзон-интронные сочленения. Используют также различные виды электрического конформационного и рестрикционного анализов [15].

В настоящее время генетические исследования в популяциях активно проводятся в большинстве развитых стран: Финляндии, Швеции [16], Франции [17], Бельгии, Испании [18], США, Аргентине [19], ЮАР и др.

С 1999 г. в ГНЦ проводится молекулярная диагностика острой перемежающейся порфирии, с 2003 г. — наследственной копропорфирии (тяжелых форм острых печеночных порфирий) [15], а с 2011 г. — поздней кожной порфирии.

С целью профилактики острых приступов порфирии в группе кровных родственников больных необходимо создание генетических паспортов в таких семьях.

Дифференциальная диагностика

Острые порфирии следует дифференцировать со всеми заболеваниями, которые сопровождаются:

- абдоминальными болями;
- развитием симметричных парезов конечностей;
- бульбарными нарушениями;
- выделением мочи измененного цвета;
- энцефалопатией;
- психическими нарушениями:
 - психозами, устойчивыми к терапии;
 - шизоаффективными расстройствами;
 - циклоидным психозом;
 - конверсионными расстройствами;
 - соматизацией и синдромом хронической усталости.

В дифференциальной диагностике ОП с другими заболеваниями существует и обратная проблема. При наличии симптомов недомогания у пациента с уже установленным диагнозом ОП необходимо помнить, что кроме порфирии у него существует риск развития и других болезней. Тенденция все «сваливать» на порфирию грозит потерей времени и резким ухудшением состояния больного. Поэтому при наличии болей в животе помимо немедленного количественного анализа мочи необходимы осмотр хирурга, УЗИ брюшной полости. При потемнении цвета мочи необходимо исключить патологию почек и т. д.

Поражение кожных покровов при порфириях следует дифференцировать с прочими дерматологическими заболеваниями.

Лечение

Острые порфирии

Целью терапии является прерывание прогрессии ОП. Это возможно лишь при эффективном подавлении активности фермента синтетазы δ -аминолевулиновой кислоты. Молодым пациенткам необходимо подавить репродуктивную функцию, что связано с высоким риском нового приступа ОП, вызванного функцией яичников. С этой целью используют оральные контрацептивы (Ригевидон), аналоги гонадолиберина (Золадекс), андрогены (Сустанон, Андриол), а в отдельных случаях овариэктомии. Отмена овариосупрессии производится после длительного бесприступного (несколько месяцев и более) периода в течении заболевания.

Показаниями к началу лечения, направленного на подавление синтеза порфиринов, служат симптомы, характерные для ОП (см. выше), и повышение показателей порфиринового обмена. У больных, уже перенесших приступ, необходимо оценить показатели порфиринового обмена в динамике и убедиться в их нарастании.

При констатации приступа необходимо начинать патогенетическое лечение, предполагающее *использование следующих методов*:

- заместительная терапия аргинатом гема;
- углеводная нагрузка;
- элиминация порфириновых метаболитов серий плазмаферезов, иногда гемодиализацией.

Методом выбора, безусловно, служит заместительная терапия аргинатом гема. Более долгосрочные перспективы по получению клинического эффекта имеет углеводная нагрузка, осуществляемая как парентеральными растворами, так и энтеральными смесями в виде искусственного питания. Плазмаферезы дают наибольший эффект при лечении НКП и ВП, где основными метаболитами являются изомеры порфиринов. При ОПП и порфирии, обусловленной дефицитом дегидратазы δ -АЛК, отличающихся преобладанием предшественников порфиринов, эффект плазмаферезов значительно менее выражен.

Исключительно полезным плазмаферез может стать в дебюте ОП, при наличии данных о предшествовавших алкоголизации или приеме лекарств. В таких случаях необходимо провести 2—3 сеанса плазмафереза с целью элиминации порфириногенного фактора.

Патогенетические методы лечения

- Назначение аргината гема, 3 мг/кг в/в капельно 1 раз в сутки в течение 4—7 дней [20].
- Введение избыточного количества углеводов (200—600 г сухого вещества глюкозы) — глюкоза 40%, 1000 мл в/в капельно 1 раз в сутки в течение 2—4 недель [21].
- Плазмаферезы с объемом эксфузии 1/3 объема циркулирующей плазмы за сеанс. Частота 2—3 раза в неделю. Курс — 10 сеансов.
- Рибоксин 2%, 10 мл в 100—200 мл 0,9% раствора NaCl, в/в капельно 1—2 раза в сутки в течение 2—4 недель.

- Подавлению вегетативной симптоматики при приступе ОП способствуют инъекции октреотида в дозе 100—300 мкг/сут подкожно 1—3 раза в сутки на протяжении от 3 недель до 6 месяцев, в сочетании с плазмаферезами [22].

Посиндромная терапия

1. Гиперкинетический синдром

- Атенолол
- Пропранолол
- Лизиноприл
- Амлодипин

2. Запор

- Сенна
- Натрия пикосульфат
- Неостигмин

3. Анестезия

- Прокаин
- Бупивакаин

4. Обезболивание

- Индометацин
- Тримеперидин
- Фентанил

5. Тошнота и рвота

- Неостигмин
- Хлорпромазин
- Промазин

6. Психозы и неврозы

- Хлорпромазин
- Промазин

7. Эпилептиформные припадки

- Диазепам
- Клоназепам

Успешное лечение больного с приступом ОП предполагает обеспечение достаточного суточного калоража (не менее 3500—4000 ккал в сутки) введением парентеральных и энтеральных смесей.

Профилактика приступов ОП предусматривает ограничение воздействия на организм провоцирующих факторов (см. выше).

Поздняя кожная порфирия

Целью лечения ПКП является предупреждение развития воспалительных изменений кожи.

Лечение ПКП

- Использование солнцезащитных кремов.
- При наличии клинико-лабораторных признаков гемосидероза предпочтительны кровопускания по 250—500 мл (или эритроцитаферезы),

проводимые 1 раз в 7—14 дней, с целью достижения уровня гемоглобина 90—100 г/л и удержания его на этих цифрах на срок до 6 месяцев.

- Элиминация порфиринов проведением плазмаферезов с удалением 1—1,5 л плазмы не реже 2 раз в неделю.
- В отсутствие возможности использовать вышеперечисленные методы хороший эффект дает прием хлорохина: начинают с 1/4 таблетки 0,25 мг 1 раз в день и повышают дозу каждые 2 недели (2 недели — 1/4 таблетки, 2 недели — 1/2 таблетки и т. д.) до 0,25 мг (1 таблетка) 2 раза в день в течение 2 месяцев. Затем таким же образом производят снижение дозы. Курс лечения занимает 6 месяцев [7].

При ПКП, ассоциированных с почечной недостаточностью, требующей гемодиализа, проводится комбинированное лечение [23].

- Дефероксамин, 1,5 г, на фоне гемодиализа.
- Эритропоэтин, 20 ед/кг после диализа.
- Кровопускания, по 50—100 мл 2 раза в неделю (при гемоглобине > 100 г/л).

Профилактика ПКП предполагает максимальную защиту от солнечного света (одежда, кремы, очки), воздержание от приема алкоголя, гормональных контрацептивов [21] и препаратов железа, исключение воздействия токсичных веществ.

Эритропоэтическая протопорфирия

Целью лечения является предупреждение развития хронических воспалительных изменений кожи и повреждения глаз.

Комплекс лечебных мероприятий при ЭПП

- Использование ультрафиолетовой лампы TL-01 с узкополосным излучением (311 нм) для облучения кожи больного с целью повышения ее толерантности к ультрафиолету.
- Прием производных β-каротина.
- Прием антигистаминных средств.
- Трансплантация печени (в тяжелых случаях).

Профилактика ЭПП — такая же, как профилактика ПКП.

Врожденная эритропоэтическая порфирия

Целью лечения является предупреждение развития хронических воспалительных изменений кожи и повреждения глаз.

Лечение ВЭП

- Прием активированного угля.
- Применение трансфузий эритроцитарной массы в сочетании с хелаторами железа (дефероксамин).
- Выполнение спленэктомии.
- Прием гидроксимочевины.
- Трансплантация костного мозга [24].

Профилактика ВЭП — такая же, как профилактика ПКП.

Оценка эффективности лечения

Контроль за эффективностью лечения ОП включает мониторинг содержания общих порфиринов, ПБГ и δ -АЛК в моче, концентрации натрия в слюворотке. При осмотре больного необходимо акцентировать внимание на наличии тахикардии, артериальной гипертензии, болей в животе и конечностях, на эмоциональном статусе больного. У больных с клиникой поражения кожных покровов обращают внимание на состояние кожи, конъюнктивы. У больных с ПКП, ЭПП, ВЭП нередко страдает печень и требуется мониторинг ее функции (билирубин, АСТ, АЛТ, ЩФ, УЗИ, биопсия). Кроме того, у больных с ВЭП оценивают выраженность анемического синдрома, явления гемолиза (ретикулоцитоз, гемоглобин, УЗИ селезенки).

У большинства пациентов и в межприступный период показатели порфиринового обмена могут превышать норму. Особенно это касается ОПП. Эта особенность является своего рода вариантом нормы. Главным в оценке состояния больных остается их самочувствие и соматическое состояние.

Прогноз

Все порфирии, кроме спорадической формы ПКП, являются наследственно обусловленными. Поэтому полное их излечение невозможно.

Грамотная профилактика приступов ОП позволяет добиваться многолетнего латентного течения болезни. В случае развития приступа ОП ранняя терапия аргинатом гема (Нормосангом) позволяет его купировать и предупредить развитие осложнений. Если у больного отмечаются два-три и более приступа в год, в исходе приступов может сохраниться неврологический дефицит (вялые периферические парезы).

При развитии тяжелых осложнений ОП (бульбарный синдром, паралич дыхательной мускулатуры, гипонатриемия) существует угроза летального исхода. Больных помещают в реанимационные отделения для компенсации дыхательной функции, адекватной заместительной терапии, коррекции метаболических расстройств и терапии Нормосангом.

При порфириях, протекающих с поражением кожных покровов, возможно развитие склеродермоидных процессов.

При тяжелом течении ВЭП показана трансплантация костного мозга.

Репродуктивная функция женщины и порфириновый обмен

Овариосупрессивная терапия¹

Одной из важнейших составных частей этиопатогенетического лечения ОП у женщин является овариосупрессивная терапия, направленная на подавление репродуктивной функции.

¹ В написании этого раздела принимала участие Е. В. Игнашина.

У здоровых женщин отмечены значительные колебания уровня синтетазы δ -АЛК в лейкоцитах во время менструального цикла, с пиком во время менструации. У женщин с латентным течением ОП колебания активности этого фермента часто приводят к избыточному накоплению промежуточных продуктов порфиринового обмена и возникновению приступа ОП.

Среди 90 пациенток с ОПП⁺ пусковыми механизмами приступов служили: менструальный цикл — у 1 больной (38,8%)^{*}, беременность — у 7 (7,7%)^{*}, роды — у 1 (1%)^{*}. Еще у 6 пациенток причинами приступов были сочетанное воздействие менструального цикла и приема лекарств, менструального цикла и инсоляции.

Для сравнения, у 98 больных обоих полов причинами приступов ОПП служили прием лекарственных средств — 14%^{*} случаев, инфекции — 5%^{*}, прием алкоголя — 4%^{*}.

Дебюты ОП, связанные с менструальной функцией, в подавляющем большинстве случаев наблюдались в возрастной группе от 21 года до 30 лет (23 пациентки)^{*}. В возрастной группе до 20 лет таких пациенток было 8^{*}, в возрастной группе от 31 года до 40 лет — 10^{*}. Женщин старше 40 лет, пострадавших от спровоцированных менструальным циклом приступов, в выборке больных ГНЦ нет.

У 27 больных^{*} ОПП женщин с приступами, индуцированными менструальным циклом, за десятилетний период наблюдения отмечено от 2 до 15 атак. Эти статистические данные явились серьезным основанием для разработки и внедрения протокола овариосупрессивной терапии.

В настоящее время за рубежом одним из наиболее перспективных направлений в ведении женщин, страдающих ОП, является назначение аналогов гонадолиберина [25—27].

В качестве альтернативной гонадопротективной терапии обсуждается назначение пациенткам с порфирией комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Единого мнения по данному вопросу в настоящее время нет, так как одни авторы имеют отрицательный опыт терапии [28], другие описывают различную толерантность женщин к экзогенным гормонам и делятся удачным опытом назначения низкодозных КОК для предотвращения клинической симптоматики порфирии [29, 30].

Суммируя литературные данные и свой практический опыт, мы считаем целесообразным придерживаться следующей лечебной тактики при ведении пациенток с порфирией.

Если менструации провоцируют у женщины атаку заболевания, необходимо попытаться избежать овуляции с помощью приема КОК по следующей схеме: 63 таблетки препарата в непрерывном режиме, затем предусмотренный семидневный перерыв, во время которого должно произойти менструальноподобное кровотечение. Успешное безрецидивное течение заболевания достигалось назначением КОК, содержащих неселективный прогестаген II поколения — левоноргестрел, 150 мкг, и этинилэстрадиол, 30 мкг (Ригевидон). КОК, имеющий в своем составе селективный прогестаген (дезогестрел), к ремиссии порфирии не привел. Назначая КОК на длительное время, важно регулярно

исследовать функциональное состояние печени, так как помимо возможного влияния стероидов на активность ферментов, участвующих в синтезе гема, они могут непосредственно воздействовать на печеночную паренхиму. Следует помнить о риске развития у пациенток с порфирией, особенно при приеме КОК, гепатоцеллюлярной карциномы и цирроза печени [31].

При невозможности назначения пациентке КОК следует рекомендовать терапию аналогами гонадолиберина по стандартной схеме с учетом вида и дозировки препарата. Учитывая выраженные побочные эффекты, такие как приливы, нестабильность АД, диспареунию и остеопороз, лечение можно сочетать с назначением эстрогенсодержащих накожных пластырей и ежедневным приемом 1 г кальция.

Еще одним вариантом овариосупрессивной терапии может служить назначение женщинам препаратов тестостерона [26]. В метаболизме порфиринов он участия не принимает, но эффективно подавляет циклическую активность яичников. Препаратом выбора является Сустанон, который вводится в дозе 250 мг внутримышечно 1 раз в 3—4 недели, или Андриол, по 40 мг внутрь ежедневно или через день. Преимущество фармакокинетики Андриола заключается в том, что он непосредственно всасывается в грудной лимфатический проток, минуя порталный кровоток, чем нивелируется гепатотоксичность. К сожалению, очевидны и недостатки терапии андрогенами: появление брахифонии, гипертрихоза, акне и себореи, специфические изменения мышечной архитектоники у женщин. Дозу препарата следует подбирать индивидуально, останавливаясь на наименьшей, позволяющей избежать атак порфирии и свести к минимуму побочные эффекты.

Относительно использования препаратов 17 α -этилтестостерона собственного опыта у нас не имеется. Результаты зарубежных коллег характеризуют 17 α -этилтестостерон (даназол) как стероидный индуктор печеночной аминолевулиновой синтетазы, вызывающий атаку порфирии [32].

Несомненно, перспективным в дальнейшей терапии может быть назначение ралоксифена — селективного модулятора эстрогенных рецепторов, прежде всего из-за того, что цитохром P450 не принимает участия в метаболизме ралоксифена, и потому активации синтеза порфиринов происходить не должно. В случае неэффективности или невозможности использовать предложенные схемы лечения «терапией отчаяния» может стать двухсторонняя овариэктомия, показания к которой должны быть строго взвешены и оценены.

Зарубежными специалистами до недавнего времени предлагалось проведение овариосупрессивной терапии только женщинам с приступами ОП, которые спровоцированы менструальным циклом [3]. В последние годы при таких приступах все чаще проводят стандартные 4-дневные курсы лечения аргинатом гема, без назначения овариосупрессии. Однако, на наш взгляд, это ошибочная тактика, так как число спровоцированных менструальным циклом приступов не уменьшается и количество введенного препарата может стать избыточным, приведя к гемосидерозу. Опи-

раясь на собственный опыт ведения таких больных, мы предлагаем начинать овариосупрессивную терапию всем женщинам одновременно с началом комплексной патогенетической терапии ОП, независимо от вида порфириногенного фактора, вызвавшего приступ. Овариосупрессивную терапию по предложенному нами протоколу можно начинать при отсутствии противопоказаний к лекарственным средствам. Перед назначением КОК желательно обследовать пациента на предрасположенность к тромбофилии. При наличии любых гомозиготных мутаций, обуславливающих повышенное свертывание крови, от терапии КОК лучше воздержаться. Если есть противопоказания к назначению оральных контрацептивов, сразу переходят к препаратам второй линии (аналогам гонадолиберина). Если во время лечения репродуктивную функцию не подавлять, у пациентки возобновляются менструации, часто приводя к тяжелым повторным приступам ОП, в чем мы неоднократно убеждались. Повторные приступы нивелируют эффекты терапии, продлевая пребывание в стационаре.

Заканчивать овариосупрессивную терапию рекомендуется в стадии реконвалесценции, после разрешения всех клинических симптомов ОП и при достижении стойкой тенденции к снижению показателей порфиринового обмена. В каждом случае решение принимается индивидуально лечащим врачом.

Беременность при нарушениях порфиринового обмена¹

Острые порфирии

При начавшемся приступе ОП, спровоцированном беременностью, необходимо срочно начинать терапию аргинатом гема (Нормосанг). Во время беременности приступ будет иметь молниеносное течение, поэтому использование плазмаферезов и углеводной нагрузки, дающих отсроченный эффект, не оправдано: за это время (6—10 дней) беременная и плод могут серьезно пострадать. В отсутствие аргината гема может быть поставлен вопрос о прерывании беременности как провоцирующего фактора. Какая-либо корректирующая гормональная терапия невозможна, так как гормональные препараты опасны для больных ОП. При необходимости искусственного прерывания беременности применение Нормосанга также обязательно, поскольку использование анестетиков и массивная травматизация мягких тканей нередко приводят к атаке заболевания.

Обострение ОП наиболее вероятно у беременной, ранее страдавшей от повторных приступов, спровоцированных менструальным циклом.

Для оценки различных рисков и определения стратегии ведения беременности у конкретной больной следует руководствоваться следующими критериями [33].

¹ В написании этого раздела принимала участие З. М. Федер.

1. Характер течения ОП у больной до наступления беременности. У женщин с частыми (от 2 до 4 раз в год) приступами, спровоцированными менструальным циклом, риск обострения намного выше, чем у женщин, страдающих от приступов ОП редко (1 раз в 2—3 года и реже), особенно если на фоне регулярных менструаций ухудшений не возникает.
2. Вероятность возникновения нового приступа. У больных-реконвалесцентов она значительно выше при воздействии любого порфириногенного фактора, в том числе беременности, чем у пациентов с латентным течением ОП в течение нескольких лет. В период беременности это крайне актуально, поскольку провоцирующий фактор действует на протяжении 9 месяцев. Необходимо регулярно, 1 раз в месяц, проводить оценку состояния порфиринового обмена с помощью количественного анализа экскреции порфиринов и их предшественников с мочой.
3. Срок беременности при возникновении приступа ОП. В первом и последнем триместрах более выражены гормональные изменения, и течение приступа будет более тяжелым.
4. Наличие у пациентки детей. Если у больной есть ребенок, то от новой беременности лучше отказаться. Приступ ОП, спровоцированный беременностью, даже при адекватном лечении Нормосангом может протекать крайне тяжело, и есть риск летального исхода.
5. Наличие у больной ОП сопутствующей патологии. Перед наступлением беременности необходимо провести санацию всех очагов инфекции, включая ротовую полость. Если есть какая-либо соматическая патология, надо постараться ее излечить; особенно это касается гинекологических заболеваний. Во время беременности может произойти обострение любой болезни, что способно как привести непосредственно к приступу ОП, так и заставить врачей начать медикаментозное лечение сопутствующего заболевания, в выборе которого есть ограничения.
6. Срок давности последнего приступа ОП. После приступа с последующим полным восстановлением должно пройти не менее двух лет бесприступного течения ОП. За этот период должно произойти стойкое снижение показателей порфиринового обмена. С этой целью проводится их мониторинг (количественный анализ общих порфиринов, ПБГ и δ -АЛК в моче) не реже двух раз в год.

Наступление беременности должно быть планируемым. После констатации беременности необходимо динамическое наблюдение в роддоме, где будет проводиться родоразрешение. Вся лекарственная терапия должна быть согласована между акушерами и гематологами.

Одним из ключевых условий для ведения беременности у таких больных является наличие аргината гема. В отсутствие аргината гема для патогенетического лечения приступов ОП должны использоваться инфузии концентрированных растворов глюкозы и плазмаферезы. Но эффект двух последних методов менее выражен и требует большей затраты времени. На период беременности должно быть зарезервировано не менее

4 ампул аргината гема. При подостром течении ОП у беременных возможно применение терапии углеводами и плазмаферезами.

Оценка динамики ПБГ играет ключевую роль при назначении аргината гема. Однако необходимо помнить, что у больных, перенесших хотя бы один приступ ОП, показатели обмена порфиринов и их предшественников часто бывают выше нормы даже в латентной стадии заболевания. Если в динамике во время беременности отмечается только некоторое увеличение показателей, следует придерживаться выжидательной тактики. Показанием для назначения аргината гема служит не только значительное нарастание уровней общих порфиринов и ПБГ (по сравнению с предыдущими показателями), но и появление характерных клинических симптомов ОП.

У больных ОП содержание и экскреция продуктов порфиринового обмена всегда повышены, поэтому в той или иной степени снижена функция почек и существует тенденция к вазоконстрикции артериальных сосудов, может быть нарушен маточно-плацентарный и фето-плацентарный кровотоки. В таких случаях существует угроза развития гипотрофии плода и остановки развития беременности. Необходим регулярный ультразвуковой контроль развития плода и плацентарного кровотока. При признаках неблагополучия могут потребоваться профилактическое введение аргината гема, назначение вазодилататоров, метаболических препаратов.

Несколько слов необходимо сказать о диагностике ОП у детей. Вероятность наследования ребенком ОП составляет около 50% — при условии, что один из родителей является гетерозиготным носителем дефектного гена, а другой носителем не является. Если выяснится, что ребенок является гетерозиготным носителем ОП, появления первых симптомов болезни можно ожидать после окончания полового созревания (у девушек — после 16 лет, у юношей — после 20—22 лет). Клинические случаи болезни у детей — гетерозиготных носителей младше 14—15 лет крайне редки [34, 35]. У гомозиготных носителей дефектного гена (активность фермента — 0—5% нормы) болезнь проявляется с первых месяцев жизни, протекает тяжело и заканчивается смертью.

В детском возрасте диагностику ОП по экскреции ПБГ и δ -АЛК проводить нецелесообразно, так как у детей эти показатели редко бывают повышенными [34, 36]. Абсолютно достоверным доказательством наличия у ребенка болезни будут результаты ДНК-анализа, проведенного в возрасте 3—5 лет. Ребенок с подтвержденным носительством ОП должен соблюдать общие рекомендации для этих больных. Они сводятся к профилактическим мерам, позволяющим избегать воздействия на организм порфириногенных факторов.

Проведение молекулярного анализа крови плода в перинатальном периоде может дать ответ о наличии носительства ОП. Но сам этот факт не является медицинским показанием к прерыванию беременности, так как у большинства (90%) гетерозиготных носителей не бывает клинических проявлений ОП. Поэтому мы считаем нецелесообразным проведение перинатальной диагностики у беременных женщин, страдающих ОП.

Поздняя кожная порфирия

Избыточное накопление порфиринов в тканях ухудшает их трофику. Это справедливо и для органов репродуктивной системы, что влечет за собой осложнения при развитии беременности. В качестве патогенетической терапии перед наступлением плановой беременности показано проведение плазмаферезов или прием Делагила для элиминации порфиринов из организма.

Необходимо также помнить о заболеваниях, индуцирующих ПКП (вирусные гепатиты, цитомегаловирусная инфекция, ВИЧ-инфекция, гемохроматоз), течение которых также оказывает отрицательное влияние на развитие беременности. При планировании беременности больным с гемосидерозом показан длительный курс терапии эритроцитаферезами, хелаторами железа с целью элиминации избытка железа.

Эритропоэтические порфирии

Врожденная эритропоэтическая порфирия и эритропоэтическая протопорфирия являются тяжелыми заболеваниями, развитие беременности при которых приведет к осложнениям. Четкой концепции ведения беременности у таких больных нет ввиду их малочисленности. По всей видимости, паллиативными могут послужить меры, принимаемые для снижения активности основного заболевания, описываемые в разделах, касающихся ВЭП и ЭПП.

Роды

Выбор способа родоразрешения (хирургическое пособие или самостоятельные роды) осуществляют акушеры, исходя из акушерской ситуации. Родоразрешение проводится по существующим акушерским стандартам. Ограничения коснутся медикаментозной поддержки при необходимости проведения стимуляции родов и анестезиологического пособия согласно существующим спискам лекарственных препаратов для больных с ОП [37]. Врач-анестезиолог должен составить план предстоящего анестезиологического пособия, где будет не менее двух продуманных вариантов анестезии, с учетом возможности развития осложнений в родах. В первые часы послеродового периода необходимо выполнить однократное введение Нормосанга в дозе 3 мг/кг (препарат разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl). Это необходимо в связи с существующим риском приступа, обусловленным травматизацией тканей в родах, гормональным выбросом, кровопотерей [33].

Послеродовый период

В послеродовом периоде родильница с ОП наблюдается согласно существующим акушерским стандартам. В течение первых 2 дней после введения Нормосанга лучше воздержаться от вскармливания ребенка (до полной элиминации препарата из организма матери). При необходимо-

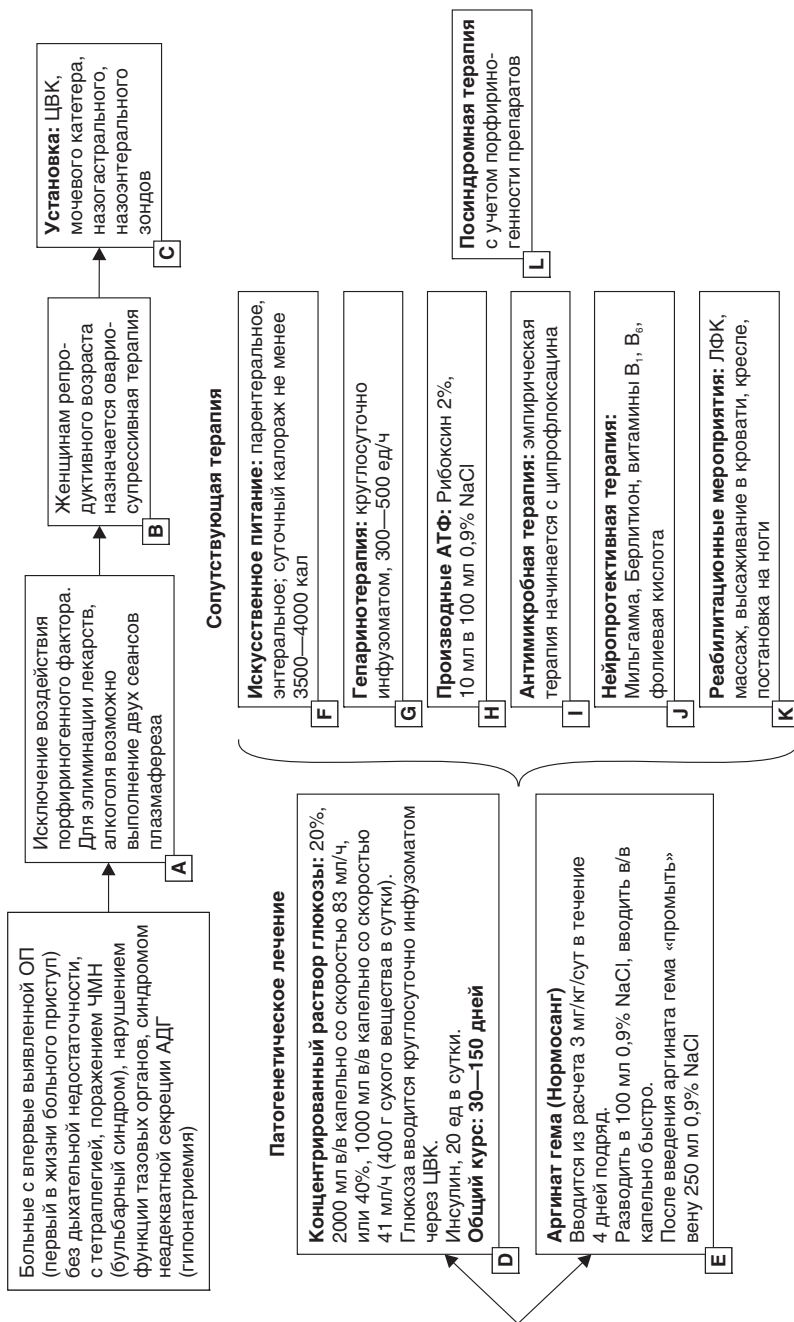
сти назначения дополнительных лекарств их применение обязательно должно быть согласовано со списком разрешенных при ОП лекарственных средств. Ребенок противопоказаний к прививкам не имеет.

*Протокол обследования первичных больных
с нарушениями порфиринового обмена*

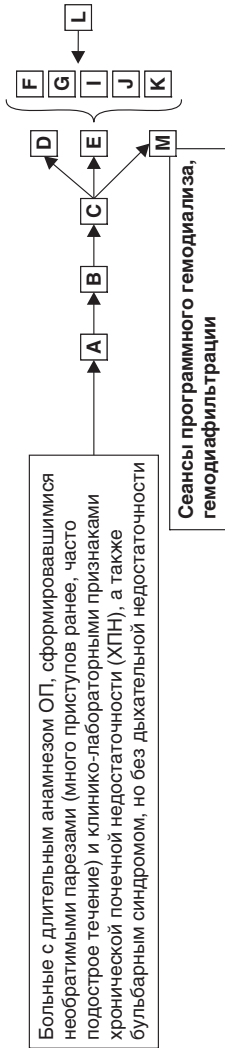
- Качественный скрининговый тест с реактивом Эрлиха по методу **Уотсона—Шварца**.
- Количественное определение уровня общих порфиринов, **ПБГ и δ-АЛК** в моче.
- Определение общих порфиринов в кале.
- Определение общих порфиринов в эритроцитах.
- Определение общих порфиринов в плазме.
- Определение активности патогномоничного фермента в зависимости от нозологической формы (порфобилиногендезаминазы — в эритроцитах, копропорфириногеноксидазы — в лейкоцитах, протопорфириногеноксидазы — в лейкоцитах).
- ДНК-анализ ядросодержащих клеток крови.
- Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, ретикулоцитов.
- Общий анализ мочи.
- Проба Зимницкого.
- Биохимический анализ крови (общий белок и белковые фракции, креатинин, мочеви́на, мочева́я кислота, билирубин, фракции билирубина, АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, электролиты).
- Коагулограмма (АЧТВ, ПТИ, тромбиновое время, фибриноген).
- Иммунохимическое исследование сыворотки и мочи у больных с тяжелым течением ОП.
- Исследование крови на гепатиты, ВИЧ-инфекцию, сифилис.
- Определение группы крови, резус-фактора.
- Электрокардиография.
- Эхокардиография.
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза.
- Компьютерная томография органов брюшной полости, малого таза (по показаниям).
- Компьютерная томография шеи, головы, лицевого скелета (по показаниям).
- Осмотр гинеколога.
- Фиброгастродуоденоскопия с биопсией слизистой при наличии видимых изменений (по показаниям).
- Люмбальная пункция с цитологическим исследованием СМЖ (по показаниям).
- Консультация оториноларинголога при дифференциальной диагностике пареза лицевых нервов.
- Консультация уролога при нарушениях уродинамики.
- Консультация нефролога при почечной недостаточности.

Приложение

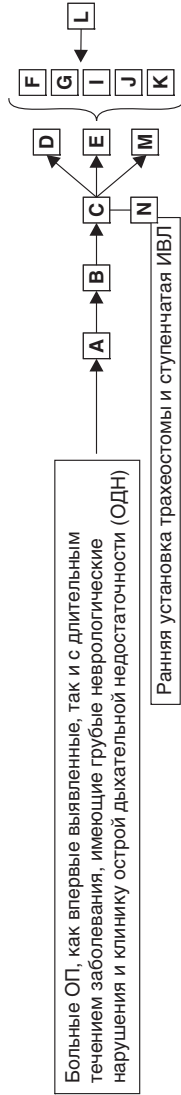
Стандартная схема лечения острых порфирий (острая перемежающаяся порфирия, вариегатная порфирия, наследственная копропорфирия, порфирия, обусловленная дефицитом дегидратазы δ -аминолевулиновой кислоты)



Больные с длительным и подострым течением ОП, осложнившимся ХПН



Больные с острой дыхательной недостаточностью



Женщинам назначается длительная овариосупрессивная терапия

1-я линия терапии: КОК (Ригевидон) в непрерывном режиме на 90 дней.

Противопоказания: гиперкоагуляция, заболевания печени, венозная недостаточность, отвод по ряду гинекологических заболеваний.

Примечание: перед началом приема КОК измеряют уровень пролактина. Если он в норме, начинают прием. Контроль на 90-й день, при повышении уровня пролактина > 2—3 норм — отмена КОК и при необходимости овариосупрессии назначение аналогов гонадолиберина.

2-я линия терапии: аналоги гонадолиберина (Золадекс, 3,6 мг). Инъекция в параумбиликальную область 1 раз в 28 дней. Анестезия новокаином. Более 3 месяцев использовать препарат нежелательно.

Противопоказание — остеопороз

B

Следующий курс терапии аргинатом гема выполняется не ранее чем через 14 дней после окончания предыдущего курса.

Показанием к началу служит увеличение показателей общих порфиринов и предшественников в динамике, а также появление симптомов — предвестников обострения (тахикардия, артериальная гипертензия, запоры, эмоциональная лабильность) или макросимптомов приступа.

E

Комментарии¹

- Ниже приведены наиболее частые симптомы и синдромы, встречаемые у больных ОП [39].
 1. Тахикардия.
 2. Артериальная гипертензия.
 3. Абдоминальный синдром (острый живот).
 4. Сенсорно-моторная полинейропатия (тетрапарезы и тетраплегии и гиперестезии).
 5. Запоры.
 6. Тошнота.
 7. Рвота.
 8. Выделение темной или красной мочи (обусловленное избытком порфибилиногена).
 9. Эмоциональная лабильность, поведенческие нарушения, энцефалопатия.
 10. Субфебрилитет 37,0—37,5°C.
 - Для продвинутых этапов заболевания характерны следующие симптомы и синдромы.
 1. Нарушение функции тазовых органов.
 2. Эпилептиформные припадки и судороги.
 3. Галлюцинации, бред.
 4. Гипонатриемия (синдром неадекватной секреции АДГ).
 5. Кома.
 6. Парез VII пары черепно-мозговых нервов (ЧМН).
 7. Бульбарный синдром (парез IX—XI пар ЧМН) в виде сочетанных или изолированных дисфагии, дизартрии и дисфонии.
 8. Парадоксальное дыхание вследствие пареза диафрагмы.
 9. Парез межреберных скелетных мышц с развитием клиники острой дыхательной недостаточности (ОДН).
 - Сочетание двух-трех или большего количества этих симптомов редко наводит врача на мысль о возможности ОП, особенно на ранних этапах болезни.
- На сроках заболевания 30—50 дней у всех больных отмечается тяжелое течение ОП с симптомами, характерными для продвинутых стадий болезни, такими как неспецифическая лихорадка, тетраплегия, бульбарный синдром, двусторонний парез лицевых нервов, нарушение функции тазовых органов, парез диафрагмы, дыхательная недостаточность.
- В ГНЦ накоплен большой опыт ведения больных с тяжелым течением острых порфирий и множеством осложнений, тактика лечения которых зависит от ряда факторов. Для выбора лечения пациентов удобно разделить на три группы.
- Больные ОП *первой группы* имеют наименьшую угрозу развития угрожающих жизни осложнений и могут оставаться в терапевтическом от-

¹ В написании этого раздела принимал участие К. В. Яцков.

делении, но должны находиться под наблюдением квалифицированного персонала. Наличие у пациента бульбарного синдрома требует консультации реаниматолога для оценки риска развития аспирационной пневмонии. При наличии дисфонии и/или дизартрии, но сохранении адекватного глотательного рефлекса с переводом на искусственное вскармливание можно повременить. При самостоятельном питании этих больных оптимально использование полутвердой и жидкой пищи. В случае если у пациента отмечается дисфагия, обязателен перевод на парентеральное или зондовое искусственное питание.

- У пациентов ОП *второй группы* часто возникающие инфекционные осложнения нередко усугубляют уже имеющуюся почечную недостаточность, что в любой момент может потребовать заместительной терапии программным гемодиализом. Стационарное лечение ОП у этой категории больных лучше сразу начинать в учреждениях, где имеются отделения, позволяющие проводить экстракорпоральное очищение крови.
- Для больных *третьей группы* с развивающейся дыхательной недостаточностью обязателен немедленный перевод в специализированное отделение реанимации с возможностью подачи кислорода и перевода на ИВЛ.

Далее мы разберем основные осложнения у пациентов с тяжелым течением ОП.

- **Острая дыхательная недостаточность.** Одним из самых грозных осложнений порфирийного полиневрита является нарушение иннервации диафрагмы и скелетной дыхательной мускулатуры. В развитии клиники дыхательной недостаточности парез диафрагмы появляется раньше пареза межреберной скелетной мускулатуры. При вдохе больного его брюшная стенка западает. Развивается одышка до 26—35 в минуту. На этом этапе может потребоваться инсуффляция кислорода через носовые катетеры или маску. Хороший эффект оказывают сеансы неинвазивной вентиляции легких, улучшающие проходимость дыхательных путей и предупреждающие спадение альвеол. Необходимо также предусмотреть возможность перевода больного на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ).
- Особенности ИВЛ при ОП заключаются в раннем (в первые дни) наложении трахеостомы, так как восстановление адекватной иннервации дыхательной мускулатуры происходит не ранее чем через 5—6 недель.
 - При восстановлении дыхательных движений в период реконвалесценции важен постепенный переход с контролируемых на вспомогательные режимы ИВЛ. На последних этапах восстановления дыхания используется режим поддержки давлением, который целесообразно чередовать с периодами самостоятельного дыхания, удлиняя их продолжительность в дневные часы. Вспомогательные режимы аппаратной вентиляции целесообразно оставлять на период ночного сна.

- Специфической для ОП терапии пареза ЖКТ нет. Симптоматика разрешается при проведении патогенетической терапии аргинатом гема. При наличии неясных болей в животе, клиники динамической непроходимости в сочетании с симптомами ОП необходимо воздержаться от немедленной и угрожающей жизни больных с ОП лапаротомии или лапароскопии до выполнения качественной пробы с мочой пациента и реактивом Эрлиха на повышенное содержание ПБГ. Использование антихолинэстеразных препаратов (Прозерин) для стимуляции кишечника приводит к гиперсаливации.
 - Клиническими симптомами развивающегося бульбарного синдрома являются: носовой оттенок голоса — ринолалия, невнятная речь — дизартрия, поперхивание — дисфагия, а также свисание мягкого неба и отсутствие его подвижности при фонации. Наличие этого синдрома угрожает жизни ввиду возможности обструкции дыхательных путей мокротой, слюной или пищей с развитием обструкционной ОДН или аспирационной пневмонии. В качестве мер профилактики используется установка назогастральных и назоэнтеральных зондов, а также регулярная санация ротоглотки. Несмыкание голосовой щели способствует нарушению кашлевого толчка.
 - Больных с дисфагией необходимо переводить на искусственное питание — парентеральное или энтеральное. Оно не только восполняет энергетические потребности больного, но и представляет собой один из патогенетических методов лечения собственно ОП. Известно, что углеводная нагрузка приводит к подавлению синтеза порфиринов [21]. Для достижения этого эффекта необходим избыток сахаров в пересчете на сухую глюкозу от 400 до 600 г в сутки. У больных с инфекционными осложнениями белково-энергетические затраты выше, что требует адекватного состава питания не только по компонентам (белки, жиры, углеводы), но и по калоражу.
1. Лечебный эффект в виде ингибирования синтеза порфиринов достигается только введением большого количества сахаров (глюкозы, декстрозы и др.). Для обеспечения необходимой углеводной нагрузки парентеральным путем без осложнения гиперволемией необходимо использовать концентрированные (20—40%) растворы.
 2. Концентрированные растворы необходимо вводить в крупные венозные сосуды для сведения к минимуму риска развития флебита. Следовательно, необходима установка центрального венозного катетера (ЦВК), отвечающего требованиям проведения плазмаферезов.
 3. Искусственное питание, проводимое исключительно за счет парентеральных растворов в течение длительного времени, является очень дорогим.
 4. Искусственное питание, проводимое за счет парентеральных растворов, может привести к гиперосмолярности плазмы, гиперазотемии, трансаминаземии и другим осложнениям [38].
- Больным ОП, нуждающимся в зондовом питании, в ранние сроки госпитализации рекомендуется накладывать гастростому, которая исключает образование пролежней слизистых верхних дыхательных

путей и сводит к минимуму возможность возникновения сфеноидита и гайморита, часто наблюдающихся при использовании зондов.

- Для профилактики и лечения перечисленных осложнений разработан комплекс мер, которые перечислены ниже.
1. Профилактика тромбозов постоянным введением гепарина в дозе 12 000—18 000 ед в сутки под ежедневным контролем АЧТВ. Оптимальная доза гепарина для профилактики — та, которая позволяет поддерживать АЧТВ на уровне 1,5 нормы. Важно также эластическое бинтование ног или использование специальных компрессионных чулок в течение периода адинамии.
 2. Тщательный уход за больным. Пациентов необходимо переворачивать с бока на бок, на спину и живот каждые 3 часа. С самого начала лечения для профилактики пролежней нужно использовать приспособления, позволяющие на время приподнимать участки тела, наиболее активно контактирующие с твердым покрытием. Кожные покровы необходимо регулярно (не менее 2 раз в сутки) обрабатывать растворами, включающими шампунь и этанол.
 3. Большое значение для последующей реабилитации больных имеет раннее использование ортезов и специальных упоров для кистей и стоп, предотвращающих развитие анкилозов в лучезапястных и голеностопных суставах.
 4. Гиперестезии, возникающие у больных, проявляются болями в костях и мышцах тела и конечностей. Боли могут носить очень интенсивный характер, требующий медикаментозного обезболивания (глюкозо-новокаиновая смесь, индометацин, тримеперидин, фентаниловый пластырь, дроперидол).
 5. При стихании болей необходимо как можно раньше начинать лечебную гимнастику. Поскольку из-за слабости мышц объем активных движений может быть сильно ограничен, больным нужно помогать, уменьшая вес их собственных конечностей с помощью рук персонала или путем подбора системы противовесов. Целью гимнастики является самостоятельное выполнение больным активных движений с возможно большей амплитудой. Если больной не способен двигаться, оправдано выполнение пассивных движений его конечностями. Раннее начало кинезиотерапии способствует более полному восстановлению объема движений и нивелирует последствия катаболизма тканей.
 - Всем больным, страдающим ОП, до начала специфического лечения желательно провести исследование полиморфизма генов системы гемостаза, что позволит предвидеть и предупреждать тромбообразование. У больных с повышенным риском тромбозов курсы лечения Нормосангом не должны превышать 4 дней. Для овариосупрессии предпочтительно использовать аналоги гонадолиберина (Золадекс), а не комбинированные оральные контрацептивы.
 - Достаточно редким и очень специфичным для ОП является синдром неадекватной секреции АДГ (отмечен у каждого четвертого пациента с ОП из наблюдавшихся в ГНЦ к 2008 г.) — следствие активности основ-

ного заболевания. Синдром развивается при увеличении концентрации АДГ в сыворотке выше 4,0 нг/л и проявляется снижением уровня сывороточного натрия до 100—125 ммоль/л и общемозговой симптоматикой. При стойком снижении уровня сывороточного натрия ниже 120 ммоль/л в течение нескольких часов может развиваться мозговая кома с риском летального исхода. Для своевременного выявления гипонатриемии необходимо со дня поступления пациента в стационар ежедневно контролировать электролитные показатели и суточный диурез.

Лечение синдрома неадекватной секреции АДГ включает:

- 1) временное ограничение суточного потребления жидкости до 1000—1200 мл;
 - 2) медленное введение гипертонического раствора NaCl под тщательным лабораторным контролем;
 - 3) назначение небольших доз мочегонных средств.
- Необходимость длительного протезирования функций различных органов создает предпосылки для развития характерных для ОП инфекционных осложнений, которые можно разделить на пять категорий.
 1. Инфекции дыхательных путей.
 2. Инфекции мочевыделительной системы.
 3. Инфекции челюстно-лицевых пазух.
 4. Инфекции желудочно-кишечного тракта.
 5. Инфекции центральных венозных катетеров (ЦВК).
 - При рентгенологических данных, указывающих на пневмонию, ателектазы или плеврит, необходимо выполнить фибробронхоскопию и бронхоальвеолярный лаваж, материал которого направляется на цитологическое и микробиологическое исследования. По их результатам в ранние сроки назначается адекватная антимикробная терапия.
 - При инфекциях мочевыделительной системы развивается пиеловенозный рефлюкс. Таким больным необходима установка постоянных мочевых катетеров Фоли для эвакуации мочи. Мониторинг возбудителей инфекции особенно актуален для больных, находящихся на антибактериальной терапии, для своевременной идентификации нового возбудителя и смены лекарственных препаратов. Обязательно использование закрытой дренажной системы с антирефлюксным клапаном и поддержание уровня дренажа ниже уровня мочевого пузыря для исключения застоя мочи.
 - Инфекции челюстно-лицевых пазух часто наблюдаются у пациентов с плегиями, которые длительное время находятся в вынужденном положении лежа. Это нарушает естественную аэрацию полостей и отток их содержимого. Ситуацию ухудшают назотрахеальная интубация и назогастральные зонды. Подтверждением диагноза служит наличие уровня жидкости или гомогенное затемнение полости пазухи. В таком случае необходима консультация отоларинголога для назначения специфической терапии.
 - При парентеральном питании отсутствие стимуляции фатерова соска пищей ухудшает эвакуацию желчи из желчного пузыря, провоцируя

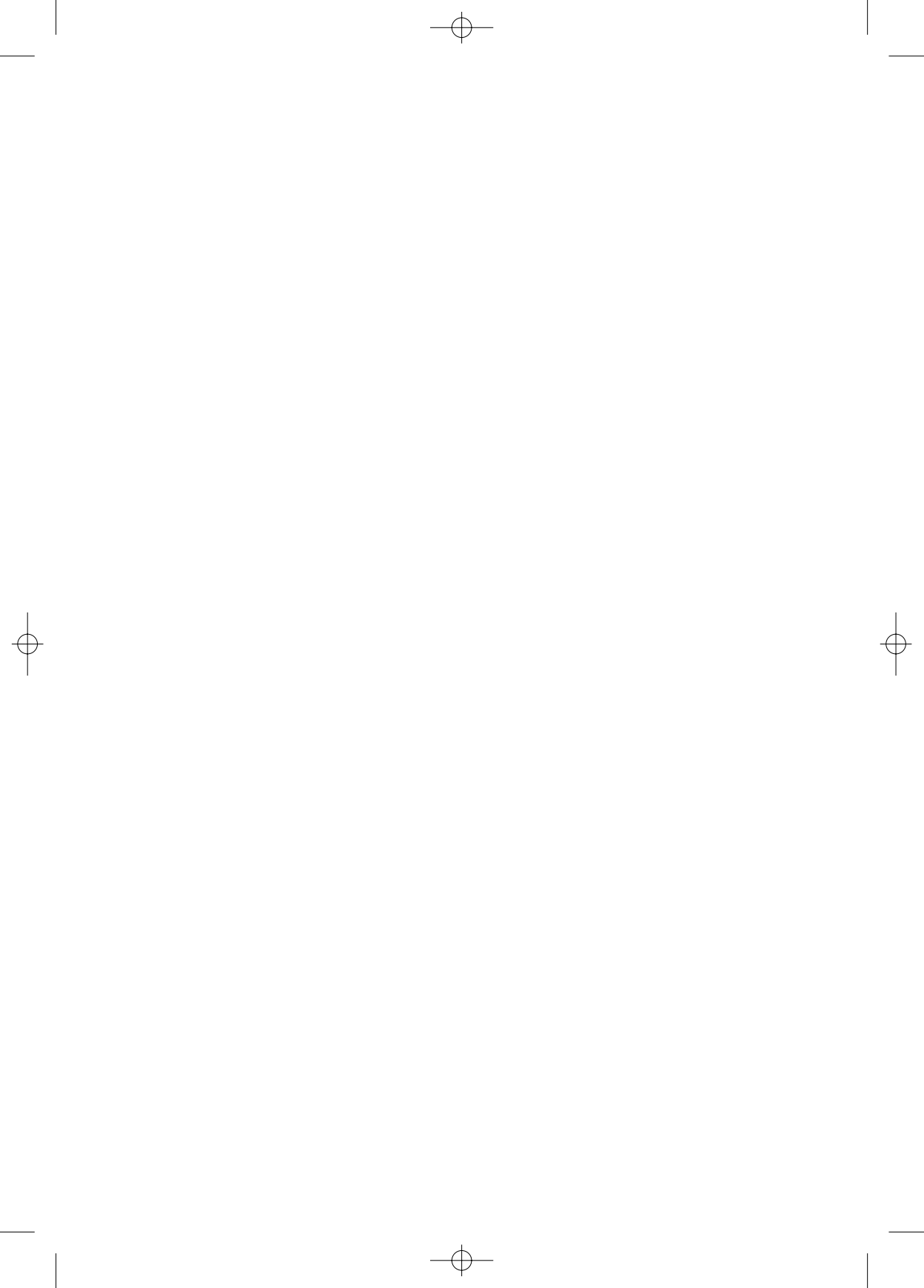
перерастяжение его стенок. Необходим ультразвуковой контроль подпеченочного пространства. Инфекции билиарной системы у больных ОП могут проявляться холециститом, холангитом и эмпиемой желчного пузыря. В ряде случаев может потребоваться пункция желчного пузыря с целью декомпрессии и введения антибиотиков. При длительной антибактериальной терапии у пациентов часто развивается дисбактериоз ЖКТ.

- При подозрении на инфицирование ЦВК выполняют одновременные количественные посевы крови из катетера и периферической вены. При подозрении на катетер-ассоциированный тромбоз делают доплерографию катетеризированной и прилежащих вен для выявления инфицированного тромба. При высокой вероятности или доказанной катетер-ассоциированной инфекции ЦВК удаляют, а новый катетер устанавливают контралатеральным доступом.
- При лечении инфекционных осложнений у больных, страдающих ОП, рекомендуется придерживаться следующих положений.
 1. Назначение антибиотиков должно быть прицельным. Необходимо выполнить посевы крови, мочи, мазка из зева и, по показаниям, жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже.
 2. Ожидая результатов бактериологического анализа, эмпирическую терапию необходимо начинать с простых антибиотиков широкого спектра действия (если инфекция не относится к разряду тяжелых). После верификации микробной флоры и определения ее чувствительности к антибиотикам предпочтение следует отдать более простым препаратам, тогда при формировании устойчивости в резерве останутся более эффективные антимикробные препараты.
 3. При локальных инфекциях (пролежни, мочевые пути, инфекции трахеобронхиального дерева) предпочтение следует отдать местному применению антисептиков и антибиотиков, особенно, если они являются порфириногенными. Возможно орошение ими имеющихся ран, а также мочевого пузыря или трахеобронхиального дерева. В частности, такой подход справедлив по отношению к амфотерицину В, крайне порфириногенному препарату, используемому в терапии грибковых инфекций. При местном применении порфириногенные препараты оказывают клинический эффект, мало всасываясь в системный кровоток и почти не влияя на порфириновый обмен.
- Мониторинг инфекций. Своевременность начала антимикробной терапии или замены препаратов очень актуальна, поскольку очередное обострение инфекции может привести к повторной атаке ОП. Приступ не только ухудшает общее состояние пациента, продлевая сроки лечения, но и требует повторного курса терапии аргинатом гема, что делает лечение очень дорогим. Избежать перечисленных проблем можно путем проведения регулярных посевов крови, жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже, мочи и др. в течение того времени, пока состояние больного трактуется как тяжелое. В первую очередь это касается мониторинга уже сформировавшихся очагов инфекции.

Литература

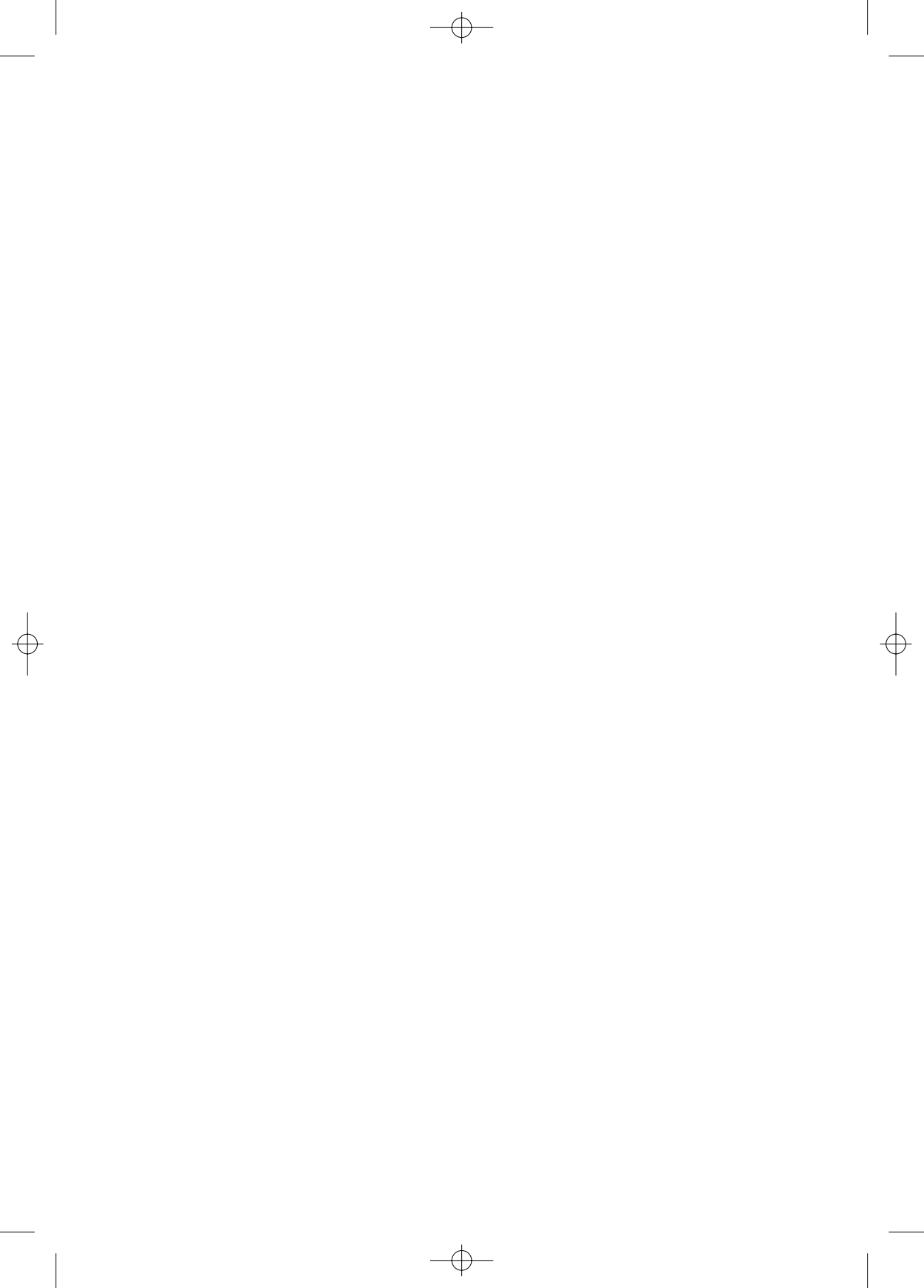
1. Kappas A, Sassa S, Galbraith R, Nordmann Y. The porphyrias // In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *Metabolic Basis of Inherited Disease*. 7 ed. — New York: McGraw-Hill, 1995; p. 2103–2159.
2. Stein J, Tschudy D. Acute intermittent porphyria: A clinical and biochemical study of 46 patients. *Medicine* 1970; 49:1–16.
3. Anderson KE. LHRH analogues for hormonal manipulation in acute intermittent porphyria. *Semin Hematol* 1989; 26:10–15.
4. Галстян ГМ, Шулуто ЕМ, Буланов АЮ и др. Нетипичные электролитные нарушения у больных с заболеваниями системы крови. *Терапевтический архив* 2000; № 7:63–67.
5. Пустовойт ЯС, Галстян ГМ, Карпова ИВ и др. Клинический полиморфизм острой перемежающейся порфирии у близких родственников. *Гематология и переливание крови* 1999; № 4:32–36.
6. Пивник АВ, Подберезин ММ, Пустовойт ЯС. Острая перемежающаяся порфирия: клиника, диагностика, лечение. *Гематология и переливание крови* 1998; № 1:36–43.
7. Lim HW, Murphy GM. The porphyrias. *Clin Dermatol* 1996; 14:375–387.
8. Thunell S. Porphyrins, porphyrin metabolism and porphyrias. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60:509–540.
9. Magnus IA, Jarrett A, Prankerd TA, Rimington C. Erythropoietic protoporphyria: A new porphyria syndrome with solar urticaria due to protoporphyriaemia. *Lancet* 1961; 2:448–451.
10. De Assis JL. Acute intermittent porphyria: diagnostic value of the Watson-Schwartz test. *Arq Neuropsiquiatr* 1957; 15:35–45.
11. Карпова ИВ, Сурин ВЛ, Тагиев АФ, Пивник АВ. Лабораторная диагностика острой перемежающейся порфирии. *Проблемы гематологии и переливания крови* 1998; № 1:43–48.
12. Zaider E, Bickers DR. Clinical laboratory methods for diagnosis of the porphyrias. *Clin Dermatol* 1998; 16:277–293.
13. Gross U, Jacob K, Frank M, Doss MO. Haem precursors and porphobilinogen deaminase in erythrocytes and lymphocytes of patients with acute intermittent porphyria. *Cell Mol Biol* 1997; 43:29–35.
14. Herrick AL, McColl KEL, Moore MR et al. Acute intermittent porphyria in two patients on anticonvulsant therapy and with normal erythrocyte porphobilinogen deaminase activity. *Brit J Clin Pharmacol* 1989; 27:491–497.
15. Сурин ВЛ, Лукьяненко АВ, Карпова ИВ и др. Три новые мутации в гене порфобилиногендезаминазы, обнаруженные у больных острой перемежающейся порфирией из России. *Генетика человека* 2001; № 5:1–8.
16. Lundin G, Lee J, Thunell S, Anvert M. Genetic investigation of the porphobilinogen deaminase gene in Swedish acute intermittent porphyria families. *Hum Genet* 1997; 100:63–66.
17. Puy H, Deybach J, Lamoril J et al. Molecular epidemiology and diagnosis of PBG deaminase gene defects in acute intermittent porphyria. *Amer J Hum Genet* 1997; 60:1373–1383.
18. Solis C, Lopez-Echaniz I, Sefarty-Granada D et al. Identification and expression of mutations in the hydroxymethylbilane synthase gene causing acute intermittent porphyria (AIP). *Mol Med* 1999; 5:664–671.
19. De Siervi A, Rossetti MV, Parera VE et al. Identification and characterization of hydroxymethylbilane synthase mutation causing acute intermittent porphyria:

- Evidence for an ancestral founder of common G111R mutation. *Am J Med Genet* 1999; 86:366–375.
20. Laiwah AC, McColl KE. Management of attacks of acute porphyria. *Drugs* 1987; 34:604–616.
 21. Doss M, Verspohl F. The “glucose effect” in acute hepatic porphyrias and in experimental porphyria. *Klin Wochenschr* 1981; 59:727–735.
 22. Medenica R, Lazovic G, Huschart T et al. Polypeptide levels increase during acute onset of hepatic porphyrias. *Cel Mol Biol* 1996; 43:9–27.
 23. Lecha M, Herrero C, Ozalla D. Diagnosis and treatment of the hepatic porphyrias. *Dermatol Ther* 2003; 16:65–72.
 24. Murphy GM. Diagnosis and management of the erythropoietic porphyries. *Dermatol Ther* 2003; 16:57–64.
 25. Andersson K, Spitz J, Bardin W, Kappas K. Gonadotropin-releasing analogue prevents cyclical attack of porphyrias. *Arch Int Med* 1990; 150:1469–1474.
 26. Savage M, Reed P, Orrman-Rossister S et al. Acute intermittent porphyria treated by testosterone implant. *Postgrad Med J* 1992; 68:479–481.
 27. Yamamori J, Asai M, Muramoto A et al. Prevention of premenstrual exacerbation of hereditary coproporphyria by gonadotropin-releasing hormone analogue. *Intern Med* 1999; 38:365–368.
 28. Wetterberg L, Olsson HB, Alm-Avgald J. Estrogen treatment caused acute attacks of porphyria. *Lakartidningen* 1995; 92:2197–2198.
 29. Perlroth MG, Marver HS, Tschudy DP. Oral contraceptive agents and the management of acute intermittent porphyria. *JAMA* 1965; 194:1037–1042.
 30. Gross U, Honcamp M, Daume E, Franc M. Hormonal oral contraceptives, urinary porphyrin excretion and porphyria. *Horm Metab Res* 1995; 27:378–383.
 31. Andersson K, Bylesjo L, Lithner F. The epidemiology of hepatocellular carcinoma in patients with AIP. *J Int Med* 1996; 240:195–201.
 32. Lamon JM, Frykholm B, Herrera W. Danazol administration to females with menses associated exacerbation of AIP. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48:123–126.
 33. Пустовойт ЯС, Федер ЗМ, Карпова ИВ и др. Особенности ведения беременности у женщин, страдающих острыми порфириями. Разбор клинических случаев. *Терапевтический архив* 2007; № 8:62–67.
 34. Hultdin J, Schmauch A, Wikberg A et al. Acute intermittent porphyria in childhood: A population-based study. *Acta Paediatr* 2003; 92:562–568.
 35. Kaplan PW, Lewis DV. Juvenile acute intermittent porphyria with hypercholesterolemia and epilepsy: a case report and review of the literature. *J Child Neurol* 1986; 1:38–45.
 36. Waldenstrom J. The porphyrias as inborn errors of metabolism. *Amer J Med* 1957; 22:758–773.
 37. Пустовойт ЯС, Пивник АВ. Список безопасных и опасных препаратов для больных острыми порфириями. *Гематология и переливание крови* 2001; № 3:40–44.
 38. Бутров АВ, Попова ТС, Свиридов СВ и др. Парентеральное питание в интенсивной терапии и хирургии. Методические рекомендации. — М., 2006.
 39. Пустовойт ЯС, Пивник АВ, Карпова ИВ. Клиника, диагностика и лечение порфирий. Пособие для врачей. — М., 2003.



Раздел VI

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ



Г. А. Клясова

Антимикробная терапия

Руководитель протокола

Г. А. Клясова
тел. +7 (495) 612-5181
klias@blood.ru

Координаторы

Е. Е. Ходунова
тел. +7 (495) 614-9272
hodunova_lena@mail.ru

Е. Е. Трушина
тел. +7 (495) 614-9272
ktrushina@blood.ru

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Введение

Частота инфекционных осложнений при цитостатической терапии гемобластозов составляет 80% и более. Основными факторами, определяющими развитие инфекций у иммунокомпрометированных больных, являются нейтропения (глубина, длительность и быстрота развития), нарушения клеточного и гуморального иммунитета, повреждение слизистой желудочно-кишечного тракта, наличие центрального венозного катетера.

Клинические проявления инфекционного процесса у этой категории пациентов, особенно в период нейтропении, крайне скудные. В 50—70% случаев единственным симптомом бывает повышение температуры. Выявить очаг инфекции удастся не более чем у 30—50% больных, а выделить микроорганизмы из крови или других диагностически значимых биосубстратов — еще реже, в 20—25% случаев.

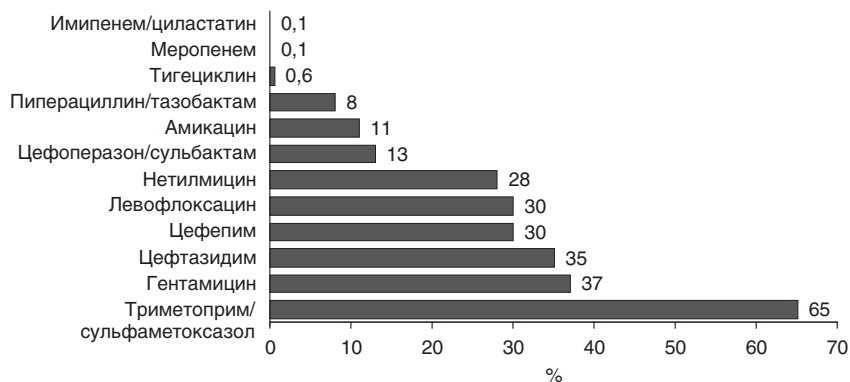
В связи с этим основным принципом терапии инфекционных осложнений у больных с нейтропенией является эмпирический подход к назначению антибактериальных препаратов, когда их применяют при первых признаках инфекции, при лихорадке, до идентификации возбудителей инфекции. В то же время эмпирический подход к назначению антибиотиков является относительным, поскольку выбор антибактериальных препаратов определяется ретроспективным анализом верифицированных возбудителей и их антибиотикочувствительностью. В табл. 1 представлен спектр микроорганизмов, выделенных из крови при сепсисе у больных опухолями системы крови, находящихся на стационарном лечении в гематологических отделениях 7 лечебных учреждений 5 городов России (результаты многоцентрового исследования с 2003 по 2008 г.). Основными возбудителями сепсиса были *Escherichia coli* (17,8%), коагулазанегативные стафилококки (17,4%), *Enterococcus* spp. (10,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (7,6%), *Klebsiella pneumoniae* (8,2%). Видовой спектр микроорганизмов, выделенных в разных клиниках, был сопоставимым. Среди энтеробактерий с высокой частотой встречались штаммы, продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС — ферменты резистентности). Продукция БЛРС определялась у 40% штаммов *Escherichia coli* и у 60% штаммов *Klebsiella pneumoniae*. Среди грамотрицательных неферментирующих бактерий отмечена высокая частота полирезистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* (25%), нередко стали такие возбудители, как *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

Среди грамположительных бактерий выявлено преобладание *Enterococcus faecium*, оксациллиноустойчивых штаммов (75%) коагулазанегативных стафилококков, оксациллиночувствительных штаммов (74%) золотистого стафилококка. Среди дрожжевых грибов отмечено широкое видовое разнообразие за счет штаммов *Candida non-albicans*.

Результаты определения антибиотикочувствительности микроорганизмов, играющих ведущую роль в этиологии сепсиса, за период с 2003 по 2009 г. представлены на рис. 1—5.

Таблица 1. Спектр микроорганизмов, выделенных из крови при сепсисе у больных гемопозитическими опухолями (n = 1654)

Микроорганизмы	Абсолютное число	Процент
Грамотрицательные бактерии	822	49,7
Бактерии семейства <i>Enterobacteriaceae</i>	544	32,9
<i>Escherichia coli</i>	294	17,8
<i>Klebsiella</i> spp.	135	8,2
<i>Enterobacter</i> spp.	65	3,9
Иные	50	3,0
Неферментирующие бактерии	278	16,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	126	7,6
<i>Acinetobacter</i> spp.	61	3,7
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	41	2,5
Иные	50	3,0
Грамположительные бактерии	706	42,7
Коагулазанегативные стафилококки	287	17,4
<i>Enterococcus</i> spp.	171	10,3
Стрептококки группы <i>viridans</i>	98	5,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	89	5,4
Иные	61	3,7
Анаэробные бактерии	3	0,2
<i>Clostridium histoliticum</i>	3	0,2
Грибы	123	7,4

**Рисунок 1.** Резистентность (в %) бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (n = 672). Резистентные штаммы — устойчивые + умеренно устойчивые.

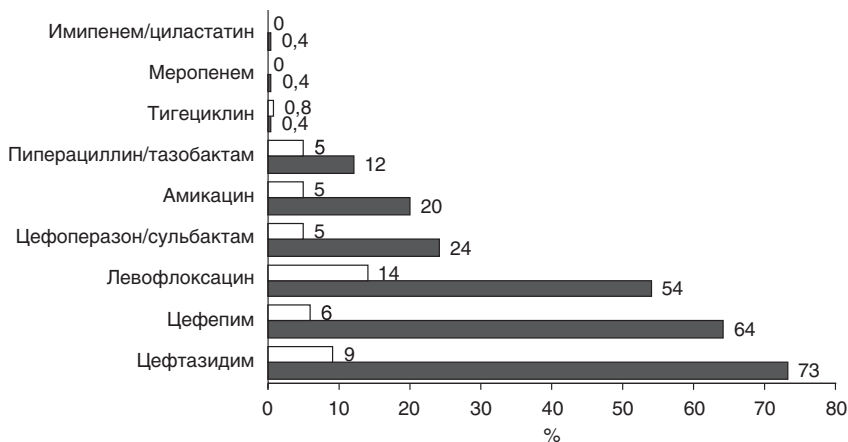


Рисунок 2. Резистентность (в %) бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, продуцирующих (n = 275, черные столбики) и не продуцирующих БЛРС (n = 397, белые столбики).

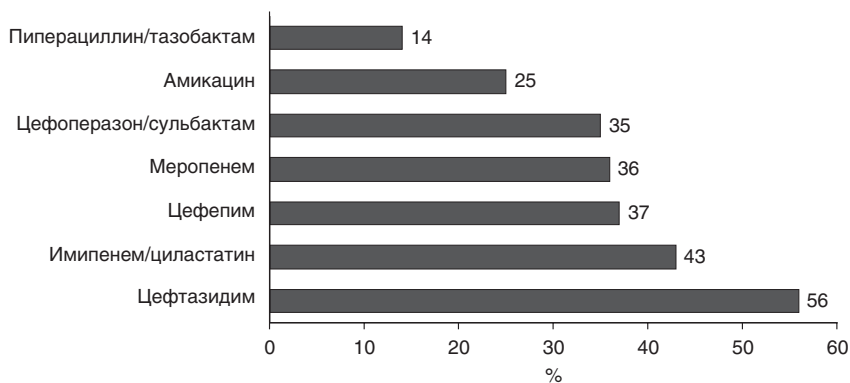


Рисунок 3. Резистентность (в %) *Pseudomonas aeruginosa* (n = 159).

Из β-лактамовых антибиотиков, наиболее широко назначаемых при фебрильной нейтропении, минимальная резистентность была выявлена к пиперациллину/тазобактаму (Тазоцин) и цефоперазону/сульбактаму (Сульперазон). Доля штаммов энтеробактерий, не чувствительных к цефепиму, достигала 30%. Пиперациллин/тазобактам и цефоперазон/сульбактам в отличие от цефепима проявляли активность в отношении энтеробактерий, продуцирующих БЛРС. Штаммы *Pseudomonas aeruginosa* проявляли минимальную резистентность (14%) к пиперацил-

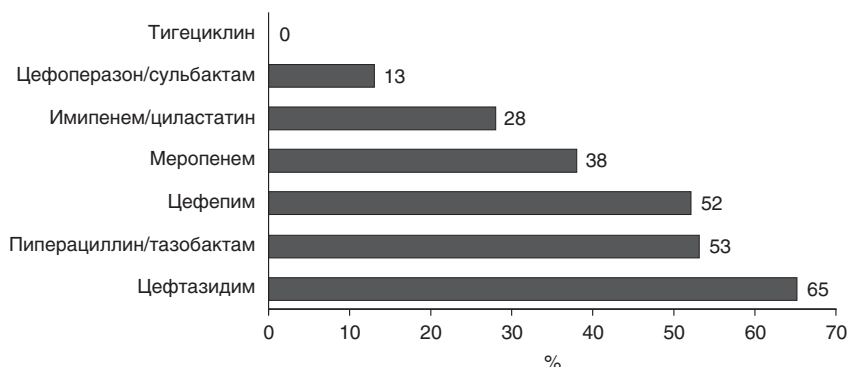


Рисунок 4. Резистентность (в %) *Acinetobacter* spp. (n = 79).

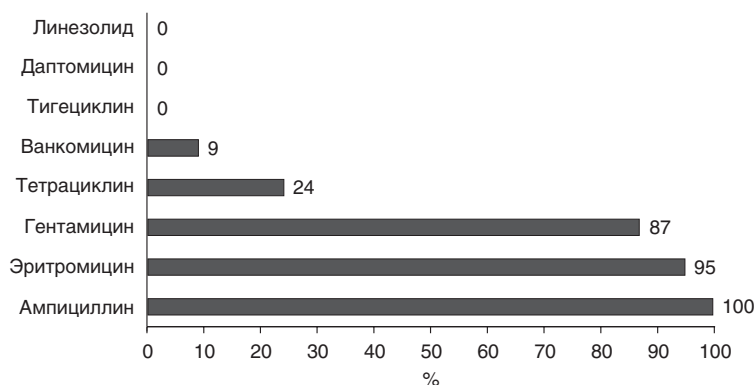


Рисунок 5. Резистентность (в %) *Enterococcus faecium* (n = 150).

лину/тазобактаму, а в отношении штаммов *Acinetobacter* spp. был активен цефоперазон/сульбактам. В отношении энтеробактерий наиболее активными оказались антипсевдомонадные карбапенемы и тигециклин. Перекрестная резистентность между карбапенемами и тигециклином у бактерий не выявлена. Все штаммы *Pseudomonas aeruginosa* были чувствительны к полимиксину. Отмечена максимальная активность тигециклина в отношении *Acinetobacter* spp. К триметоприму/сульфаметоксазолу выявлена высокая резистентность (65%) у энтеробактерий.

Выделены штаммы *Enterococcus faecium* (9%), устойчивые к ванкомицину. Абсолютная активность в отношении грамположительных бактерий выявлена у линезолида (Зивокс), даптомицина (Кубицин), тигециклина (Тигаил).

Диагностические исследования, проводимые при лихорадке у больных гемобластозами

Во всех случаях инфекционного процесса следует активно проводить диагностику, направленную на выявление как очагов инфекции, так и этиологических агентов.

При подозрении на инфекцию образцы клинического материала от больных должны быть взяты незамедлительно. Особо следует подчеркнуть необходимость более пристального внимания и проведения более тщательных микробиологических исследований у больных, принимающих глюкокортикоиды, и у лиц пожилого возраста. У этой группы пациентов септицемия может протекать вообще без температуры, что бывает у 70% тяжелобольных в возрасте от 66 лет и старше, или лихорадка может быть лишь субфебрильной.

Ежедневный внимательный осмотр пациента

При нейтропении ежедневно проводят тщательный осмотр пациента, который наряду с обычными терапевтическими стандартами обследования больных включает следующие подходы.

- Активный опрос больного относительно возможных симптомов инфекции, включая наличие болей по ходу пищевода, в промежности.
- Ежедневный осмотр слизистой оболочки полости рта при нейтропении, особенно периодонта. Обращают внимание на рыхлость, отек слизистой оболочки (мукозит), наличие налетов, язв.
- Осмотр кожи в отношении возможного появления септикопиемических очагов при лихорадке, даже в отсутствие жалоб больного. При лечении глюкокортикоидами септикопиемические очаги могут быть и при нормальной температуре.
- Осмотр места установки венозного катетера.
- Внимательная аускультация грудной клетки. Жесткое дыхание в отсутствие хрипов, минимальное количество влажных хрипов на ограниченном участке могут быть начальным проявлением пневмонии.
- Тщательная пальпация живота. Первые симптомы псевдомембранозного колита — это появление боли или «урчание» при пальпации в правой подвздошной области (область слепой кишки).

Микробиологические исследования

Микробиологическое исследование крови

- Показания — температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ или наличие септикопиемических очагов на коже.
- Кровь из вены берут до введения антибиотиков в два флакона с интервалом 1 час или одновременно из вены и из центрального венозного катетера; при перитоните или абдоминальной операции в два разных флакона — для аэробов и для анаэробов; при бактериальном эндокар-

дите — 3 раза с интервалом 1—2 часа; при подозрении на катетер-ассоциированную инфекцию — одновременно из вены и из центрального венозного катетера во флаконы для автоматического бактериологического анализатора гемокультур (Bactek или другие автоматические анализаторы). На основании разницы во времени появления роста микроорганизмов можно предположить инфицирование венозного катетера. При катетер-ассоциированной инфекции рост бактерий во флаконах с кровью, взятой из венозного катетера, начинается раньше, чем в крови из вены.

- Забор крови для микробиологического исследования следует проводить в период повышения температуры ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) с максимальным соблюдением правил асептики, чтобы исключить вероятность контаминации культуральной среды микробами с кожи. Медсестра должна проводить забор крови в перчатках и в маске; кожа больного в месте венопункции тщательно обрабатывается вначале раствором йода, затем дважды спиртом (спирт должен высохнуть); после обработки кожи спиртом повторной пальпации вены для определения места венопункции не проводят.

Примечание. Выделение коагулазанегативных стафилококков (основную долю которых составляет *Staphylococcus epidermidis*) должно быть подтверждено двумя гемокультурами, поскольку высока вероятность контаминации этими микроорганизмами исследуемых образцов крови (облигатная микрофлора). Это относится и к *Corynebacterium* spp.

Микробиологическое исследование крови, взятой одновременно из вены и из центрального венозного катетера, при подозрении на катетер-ассоциированную инфекцию

- Показания
 - Гиперемия (инфильтрат) в месте установки катетера.
 - Повышение температуры сопряжено с инфузиями в катетер.
 - Плохая проходимость катетера (проблемы при промывании или заборе крови из катетера).
 - Возникновение температуры $> 38^{\circ}\text{C}$ при восстановлении числа нейтрофилов (число гранулоцитов $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$).
 - Возникновение температуры $> 38^{\circ}\text{C}$ вне нейтропении (число гранулоцитов $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$) и наличие центрального венозного катетера, давность установки которого ≥ 7 дней.

Примечание. Чаше всего катетер-ассоциированная инфекция развивается вне периода нейтропении или в период восстановления числа нейтрофилов.

- При сохраняющейся температуре ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) посевы крови проводят каждые 4—5 дней.

Микробиологическое исследование центрального внутривенного катетера

Катетер удаляют и направляют на исследование в бактериологическую лабораторию.

- Показания
 - Подозрение на катетер-ассоциированную инфекцию.
 - Выделение дрожжевых или мицелиальных грибов из крови.
 - Перевод больного из другого стационара с центральным венозным катетером.
 - Восстановление числа гранулоцитов у больных сепсисом, обусловленным грамотрицательными бактериями.

Примечание. Если больной переведен из другого стационара с центральным венозным катетером, то катетер удаляют в день поступления в другую клинику.

- Для бактериологического исследования используется асептически удаленный дистальный отрезок катетера длиной 5–6 см. Удаленный отрезок катетера кладут в чашку Петри или другую стерильную емкость и сразу же доставляют в лабораторию для исследования. Хранение и последующее исследование удаленного катетера недопустимо.
- Исследование проводят полуколичественным (метод Маки) или количественным методом. Диагностически значимым (подтверждает инфицирование катетера) при полуколичественном исследовании является выделение микроорганизмов в количестве ≥ 15 КОЕ, при количественном — $\geq 10^3$ КОЕ/мл. Для постановки диагноза катетер-ассоциированной инфекции кроме выделения микроорганизмов в диагностически значимых количествах при исследовании удаленного катетера необходимо выделение того же микроорганизма из крови.
- При появлении признаков воспаления и отделяемого в месте установки внутривенного катетера необходимо провести микробиологическое исследование отделяемого, а если эти изменения сохраняются или приобретают хронический характер, выполнить исследование на наличие нетуберкулезных микобактерий.

Микробиологическое исследование мочи

- Показания
 - Симптомы инфекции мочевыводящих путей.
 - Лейкоцитурия.
 - Длительная лихорадка неясной этиологии.
 - Наличие мочевого катетера.
- Для исследования направляют утреннюю среднюю порцию мочи; доставку мочи в лабораторию проводят немедленно, максимально допустимое время с момента забора до доставки в лабораторию — 2 часа.

Примечание. Микробиологическое исследование мочи, взятой из катетера Фоли, мочесборных мешков, не проводят из-за контаминации пластика. Исследование мочи в этих случаях проводят в день постановки мочевого катетера. Микробиологическое исследование удаленного катетера Фоли также не проводят.

- Бактериурия является диагностически значимой, если выделен **один микроорганизм** в количестве $\geq 10^3$ КОЕ/мл. Если выделены два микроорганизма в количестве $\geq 10^3$ КОЕ/мл, то микробиологическое исследование мочи повторяют. Повторное выделение тех же микроор-

ганизмов (исключая бактерий, указанных в примечании) подтверждает инфекцию мочевыводящих путей.

- Любое количество бактерий в моче, полученной путем надлобковой пункции мочевого пузыря, является значимой бактериурией.
- Бактериурию считают бессимптомной, если в двух последовательных образцах, взятых с интервалом более 24 часов, обнаруживается один и тот же патогенный микроорганизм в количестве $\geq 10^5$ КОЕ/мл.
- Наиболее частые возбудители инфекции мочевыводящих путей — это энтеробактерии, в составе которых преобладают *Escherichia coli*, далее *Staphylococcus saprophyticus* (чаще у молодых женщин), *Enterococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*.
- При выделении из мочи коагулазанегативных стафилококков в монокультуре ($\geq 10^4$ КОЕ/мл) проводят дополнительное исследование для идентификации *Staphylococcus saprophyticus*.
- Высокое содержание *Staphylococcus epidermidis* ($\geq 10^5$ КОЕ/мл) является диагностически значимым.
- Неоднократное выделение из мочи *Candida* spp. у больных с фебрильной нейтропенией, не имеющих мочевого катетера, свидетельствует о высокой вероятности наличия диссеминированного инвазивного кандидоза.

Примечание. Выделение из мочи таких микроорганизмов, как дифтероиды, стрептококки группы *viridans*, лактобактерии, коагулазанегативные стафилококки (исключение составляет *Staphylococcus saprophyticus*), свидетельствует о контаминации образцов мочи (кожа, влагалище).

Микробиологическое исследование спинномозговой жидкости

- Показания
 - Симптомы менингита.
 - «Мозговая» симптоматика на фоне лихорадки и нейтропении.
 - Обнаружение очага (очагов) в головном мозге при компьютерной или магнитно-резонансной томографии.
- Доставка материала в лабораторию должна быть немедленной.
- Для полного исследования необходимо 2 мл СМЖ.
- СМЖ исследуют на бактерии (микроскопия, посев, определение антигенов), микобактерии (микроскопия, определение ДНК микобактерий), вирусы (определение ДНК вирусов), грибы (микроскопия, посев, антигены), определяют антигены *Cryptococcus* spp., *Aspergillus* spp., при необходимости — антигены бактерий (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, стрептококки группы В [*Streptococcus agalactiae*]). Больным с выраженным иммунодефицитом (реципиенты аллогенного костного мозга, при длительной нейтропении) следует проводить исследование и на *Toxoplasma gondii* (ПЦР).

Микробиологическое исследование кала

- Показания — диарея.
- Во всех случаях следует провести тест на токсин *Clostridium difficile*. Если результат этого теста оказывается отрицательным, то проводят

количественное исследование на условно-патогенные микроорганизмы, а также на *Cryptosporidium parvum*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Listeria* spp., *Yersenia* spp., вирусы (ротавирусы, аденовирусы). Энтероколиты могут быть обусловлены *Candida* spp. При количественном исследовании кала следует обращать внимание на выделение штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, энтеробактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.), продуцирующих БЛРС. Эти микроорганизмы могут быть причиной лихорадки при нейтропении.

Примечание. Исследование на дисбактериоз кишечника относится к исследованиям, которые приняты лишь в России, оно трудоемко и малоинформативно, особенно у больных вне нейтропении.

Микробиологическое исследование мазка со слизистой оболочки ротоглотки

- Показания — наличие признаков стоматита.
- При нейтропении обращают внимание на выделение *Candida* spp., грамотрицательных бактерий, особенно *Pseudomonas aeruginosa*, энтеробактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.), продуцирующих БЛРС.
- Следует помнить, что такие бактерии, как *Enterococcus* spp. и стрептококки группы *viridans*, являются нормальными представителями микрофлоры ротоглотки. На основании выделения этих бактерий не следует добавлять **ванкомицин** к лечению фебрильной нейтропении в отсутствие признаков мукозита.

Примечание. Дрожжевые грибы рода *Candida* обнаруживают у 30% здоровых людей.

Микробиологическое исследование материала со слизистой оболочки пищевода

- Показания — боль по ходу пищевода.
- Выполняется эзофагоскопия (число тромбоцитов должно быть не менее $50 \times 10^9/\text{л}$).
- Проводится соскоб со слизистой пищевода (браш-методом при нейтропении) или биопсия (вне нейтропении).
- Исследуют образцы в микробиологической (бактерии, грибы), вирусологической (ДНК вируса простого герпеса, цитомегаловируса) и гистологической лаборатории.

Микробиологическое исследование мазка со слизистой оболочки прямой кишки

- Показания — воспаление или повреждение слизистой (трещина, парапроктит и др.) прямой кишки.
- На основании выделенных микроорганизмов проводят коррекцию антимикробной терапии при сохраняющейся лихорадке.
- Обращают внимание на выделение *Candida* spp., грамотрицательных бактерий, особенно *Pseudomonas aeruginosa*, энтеробактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.), продуцирующих БЛРС, *Enterococcus* spp.

Микробиологическое исследование со слизистой оболочки носовых ходов

- Показания — наличие некроза слизистой оболочки носового хода.
- Исследование проводят только на плесневые (мицелиальные) грибы.

Примечание. Рутинное исследование материала, взятого из носоглотки, ротоглотки, прямой кишки, а также посев мочи в отсутствие признаков поражения не представляет большой клинической ценности.

Микробиологическое исследование биоптатов кожи

- Показания — наличие септикопиемических очагов (инфильтраты в толще кожи — в дерме — любых размеров, болезненные при пальпации, возникшие при лихорадке) или других образований на коже.
- Проводят биопсию тех образований, давность которых составляет 1—2 суток. Биопсию проводят с захватом дермы.
- Проводят гистологическое и микробиологическое исследование на наличие бактерий, включая микобактерии, и грибов. Кроме посева проводят микроскопию всех образцов (окраска по Граму, Цилю—Нильсену, калькофлюором белым).

Компьютерная томография легких

- Показания
 - Лихорадка неясной этиологии ≥ 5 дней в период нейтропении.
 - Контроль выявленных изменений в легких (первое контрольное исследование проводят через 7 дней от момента диагностики пневмонии и начала антибактериальной или противогрибковой терапии, далее — по мере необходимости).
- Компьютерную томографию легких следует проводить без предварительной рентгенографии грудной клетки.
- Компьютерную томографию легких при лихорадке в период нейтропении проводят независимо от аускультативной картины легких.

Примечание. Рентгенография органов грудной клетки при нейтропении малоинформативна. С ее помощью нельзя своевременно диагностировать инвазивный аспергиллез, интерстициальные поражения легких (вирусные, грибковые). У больных с нейтропенией этот вид исследования, направленный на поиск инфекционного процесса в легких, необходимо исключить.

Бронхоальвеолярный лаваж

- Показания
 - Изменения в легких.
 - Число тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$.
- Исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа.
 - Цитология мазков.
 - Микроскопия мазков (окраска по Граму, Цилю—Нильсену).
 - Микробиологическое исследование (посев) на бактерии, включая

- нокардии, и грибы (обязательно на мицелиальные — посев на среде Чапека).
- Исследование на микобактерии (ПЦР).
- Флюоресцентная микроскопия на *Pneumocystis jiroveci*, грибы (с калькофлуором белым).
- Определение антигена *Aspergillus* spp.
- Исследование на вирусы (ПЦР).

Определение антигенов грибов

Антиген *Aspergillus* spp. (галактоманнан)

- Обнаружение антигена *Aspergillus* spp. включено в критерии диагностики инвазивного аспергиллеза.
- Образцы для исследования:
 - кровь;
 - жидкость бронхоальвеолярного лаважа;
 - спинномозговая жидкость.
- Результат определения антигена *Aspergillus* spp. в крови считается положительным при индексе оптической плотности $\geq 0,5$.
- Проводят мониторинг антигена *Aspergillus* spp. в группе высокого риска возникновения инвазивного аспергиллеза и определение антигена *Aspergillus* spp. у больных с клиническими признаками (или факторами риска) возможного инвазивного микоза.

Мониторинг антигена *Aspergillus* spp.

Исследование крови проводят 2 раза в неделю до нормализации температуры, восстановления числа нейтрофилов ($> 0,5 \times 10^9/\text{л}$), отмены глюкокортикоидов у реципиентов аллотрансплантата.

- Показания
 - Острый миелобластный лейкоз — с 1-го дня лихорадки на фоне нейтропении (число нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$).
 - Острый лимфобластный лейкоз — через 2 недели терапии глюкокортикоидами (при 2-месячном курсе полихимиотерапии) или с 1-го дня лихорадки на фоне нейтропении при блоковой полихимиотерапии.
 - Миелодиспластический синдром — с 1-го дня лихорадки на фоне нейтропении.
 - Аллогенная трансплантация стволовых кроветворных клеток (СКК) — с 1-го дня лихорадки на фоне нейтропении и при лечении глюкокортикоидами (независимо от того, есть у больного лихорадка или нет).

Определение антигена *Aspergillus* spp.

Определение антигена *Aspergillus* spp. (галактоманнана) показано больным с клиническими признаками (или факторами риска) возможного

инвазивного микоза. У одного больного исследование проводят 2—3 раза в течение 5 дней (интервал между исследованиями — 1—2 дня).

- Исследование проводят до назначения противогрибковых препаратов, активных в отношении мицелиальных грибов.
- Показания к определению антигена *Aspergillus* spp. (больные лимфомой, множественной миеломой, реципиенты аутологичных СКК, больные хроническим лимфолейкозом, хроническим миелолейкозом).
 - Лихорадка неясной этиологии ≥ 5 дней на фоне терапии антибиотиками широкого спектра действия у больных с нейтропенией > 7 дней или получавших глюкокортикоиды в течение последних 2 месяцев.
 - Пневмония неясной этиологии.

Примечание. Мониторинг антигена *Aspergillus* spp. (галактоманнана) проводят в группе высокого риска возникновения ($> 10\%$) инвазивного аспергиллеза — это регулярное, с интервалом 2—3 дня, определение антигена *Aspergillus* spp. в крови до ликвидации угрозы развития инвазивного микоза. Мониторинг показан больным с острым миелобластным и лимфобластным лейкозом, реципиентам аллогенного костного мозга, особенно в период развития РТПХ, больным миелодиспластическим синдромом. У другой категории больных (лимфома, множественная миелома, реципиенты аутологичного костного мозга) вероятность развития инвазивного аспергиллеза составляет 1—5%, и им достаточно проводить определение (2—3 раза, не более), а не мониторинг, антигена *Aspergillus* spp. при наличии симптомов возможной грибковой инфекции, приняв во внимание наличие факторов риска, таких как длительность нейтропении, лечение глюкокортикоидами, терапия флуцарабином или препаратом алемтузумаб (Кэмпас). Мониторинг антигена *Aspergillus* spp. у всех больных с нейтропенией сделает это исследование малоинформативным и дорогим.

**Антиген *Candida* spp. (маннан)
и антитела к *Candida* spp. (антиманнан)**

- Обнаружение антигена *Candida* spp. и антител к *Candida* spp. не включено в критерии диагностики инвазивного кандидоза.
- Образец для исследования — кровь.
- Результат определения считается положительным при следующих значениях:
 - антиген *Candida* spp. (маннан): ≥ 125 пг/мл;
 - антитела к *Candida* spp. (антиманнан): ≥ 10 МЕ.
- Показания к проведению исследования:
 - множественные очаги в печени и/или селезенке (подозрение на гепатолиенальный кандидоз);
 - предполагаемый инвазивный кандидоз.
- Исследование повторяют при положительном результате.

Примечание. Чувствительность и специфичность исследования составляют около 50—60%. Интерпретация результатов должна быть осторожной, поскольку высока частота ложноположительных результатов.

Антиген *Cryptococcus* spp. (глюкуроноксилманнан)

- Обнаружение антигена *Cryptococcus* spp. (глюкуроноксилманнана) включено в критерии диагностики инвазивного криптококкоза.
- Образцы для исследования:
 - кровь;
 - жидкость бронхоальвеолярного лаважа;
 - спинномозговая жидкость;
 - моча.
- Высокой чувствительностью и специфичностью обладает латекс-тест (положительный или отрицательный).
- Показания к определению антигена *Cryptococcus* spp.:
 - исследование всех первых образцов спинномозговой жидкости при симптомах инфекции центральной нервной системы;
 - исследование второго образца спинномозговой жидкости при некупируемой инфекции центральной нервной системы;
 - определение антигена *Cryptococcus* spp. в крови в случае его обнаружения в спинномозговой жидкости;
 - *Cryptococcus* spp. в крови или жидкости бронхоальвеолярного лаважа, в случае предполагаемой криптококковой инфекции.

Примечание. Криптококкоз развивается прежде всего у больных с Т-клеточным иммунодефицитом (лимфома, хронический лимфолейкоз). Группу риска составляют больные, которые получают лечение глюкокортикоидами, флударабином, алемтузумабом, циклоспорином.

Исследование крови на антитела к *Mycoplasma pneumoniae* (IgA, IgM, IgG), *Chlamydia pneumoniae* (IgA, IgM, IgG)

- Показания — пневмония.

Примечание. При положительных результатах определения IgA и IgG и наличии лихорадки исследование повторяют через 10—14 дней.

Исследование крови на антитела к *Toxoplasma gondii*

- Показания:
 - реципиенты аллогенного костного мозга (исследование проводят до трансплантации);
 - длительная лихорадка неясного генеза у реципиентов аллогенного костного мозга и больных, получавших глюкокортикоиды.

Ультразвуковое исследование или компьютерная томография органов брюшной полости

- Показания — сохраняющаяся лихорадка (колебания температуры в течение суток от 37 до 39°C) при восстановлении числа нейтрофилов (число гранулоцитов $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$).

Примечание. Ультразвуковое исследование и компьютерная томография при гепатолиенальном кандидозе не являются взаимоисключающими.

ми диагностическими процедурами. У части больных очаги в печени и/или селезенке могут быть обнаружены только при УЗИ, у других — только при КТ. Наибольшее диагностическое значение имеет магнитно-резонансная томография печени и селезенки.

- При диагностике гепатолиенального кандидоза контрольное исследование проводят не ранее чем через 3—4 недели терапии системными противогрибковыми препаратами.
- Оценивать состояние очагов (размеры, плотность) в печени и селезенке необходимо всегда при числе гранулоцитов $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$. Проведение исследования в период нейтропении дает ложную информацию о меньшем размере очагов.

Дополнительные исследования

В случае внезапно развившейся нейтропении или тромбоцитопении либо длительно существующей необъяснимой нейтропении или тромбоцитопении необходимо провести исследования на цитомегаловирус и вирус Эпштейна—Барр, особенно у больных лимфомой и лимфогранулематозом, пациентов, длительно принимавших глюкокортикоиды, и реципиентов аллогенного костного мозга.

При тяжелой инфекции, особенно при бактериемии, может изменяться содержание С-реактивного белка, интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8) и прокальцитонина. Однако повышение этих маркеров происходит не всегда, особенно при вирусной или грибковой инфекции. Обнаружение биологически активных соединений в крови или повышение их уровня не является основанием для назначения антимикробных препаратов или изменения терапии инфекционных осложнений при стабильной клинической ситуации в период нейтропении.

В табл. 2 суммированы диагностические исследования при развитии инфекционных осложнений.

Таблица 2. Показания к проведению диагностических исследований у больных гемобластозами

Показания	Исследование
Температура $\geq 38^\circ\text{C}$, впервые возникшая	Посев крови в 2 флакона для гемокультур (вена—катетер или вена—вена)
Температура $\geq 38^\circ\text{C}$, длительная (> 5 дней) и нейтропения	Посев крови из периферической вены 1—2 раза в неделю. Посев мочи. КТ легких. Исследование крови на ДНК вируса простого герпеса, цитомегаловируса и антитела к ним
Температура $\geq 38^\circ\text{C}$, длительная, сохраняется после «выхода» из нейтропении	УЗИ брюшной полости. Определение антигена <i>Candida</i> spp. (маннан) и антител к нему (антиманнан) в крови. КТ или МРТ органов брюшной полости при неинформативном УЗИ

Таблица 2 (окончание). Показания к проведению диагностических исследований у больных гемобластозами

Показания	Исследование
Катетер-ассоциированная инфекция	Посев крови, взятой одновременно из вены и из центрального венозного катетера. При подтверждении — удаление центрального венозного катетера
Нейтропения > 10 дней	Исследование крови на антиген <i>Aspergillus</i> spp. 2 раза в неделю
Стоматит	Посев мазка из зева
Эзофагит	Эзофагоскопия (тромбоцитов не менее $50 \times 10^9/\text{л}$). Исследование — соскоб (браш-метод) или биопсия
Некроз слизистой оболочки носового хода	Посев мазка из носа
Гайморит	Посев содержимого околоносовой пазухи, полученной при пункции
Симптомы инфекции мочевыводящих путей. Лейкоцитурия	Посев мочи
Пневмония	КТ легких. Бронхоальвеолярный лаваж после КТ легких. Полное исследование жидкости БАЛ (микроскопия, посев на бактерии и грибы, определение галактоманнана, флюоресцентная микроскопия на <i>Pneumocystis jiroveci</i>). Исследование крови на антиген <i>Aspergillus</i> spp. Исследование крови на антитела к <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (IgA, IgM, IgG). Исследование крови на антитела к <i>Chlamydia pneumoniae</i> (IgA, IgM, IgG)
Симптомы менингита. «Мозговая» симптоматика на фоне лихорадки и нейтропении. Обнаружение очага (очагов) в головном мозге	Люмбальная пункция. Полное исследование спинномозговой жидкости (см. текст)
Диарея	Исследование кала на токсин <i>Clostridium difficile</i> и условно-патогенную микрофлору
Парапроктит. Трещина в области прямой кишки	Посев мазка со слизистой оболочки прямой кишки
Инфильтраты на коже	Биопсия. Микробиологическое и гистологическое исследование

Протокол антимикробной терапии у больных гемобластозами

Показания к назначению антибиотиков первого этапа

- Повышение температуры $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ (измерение в подмышечных впадинах), сохраняющееся в течение 2 часов и не связанное с введением пирогенных препаратов (например, компонентов крови, факторов роста и др.) и/или
- Наличие очага инфекции (например, пневмония, парапроктит и др.).
При наличии очага инфекции уровень лихорадки не является определяющим для назначения антибиотиков.

Примечание. Сама по себе нейтропения (даже при числе нейтрофилов $\leq 0,1 \times 10^9/\text{л}$) без лихорадки и очага инфекции не является показанием к назначению антибактериальных препаратов.

Основные принципы эмпирической терапии при лихорадке периода нейтропении

- Немедленное назначение антибиотиков при лихорадке или очагах инфекции, не дожидаясь результатов бактериологического исследования.
 - Применение на первом этапе антимикробных препаратов, проявляющих активность в отношении грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку.
 - Назначение на первом этапе наиболее активных антибиотиков (при выборе антибиотиков опираются на результаты последнего ретроспективного анализа).
 - Введение антимикробных препаратов только внутривенно.
 - Модификация, при необходимости, антимикробной терапии согласно результатам микробиологического исследования.
- Лечение фебрильной нейтропении проводят одним антибиотиком или сочетанием антибиотиков.

Монотерапия (назначают один из указанных препаратов)

- Пиперацillin/тазобактам (Тазоцин).
 - Дозирование: по 4,5 г 3 раза в сутки.
- Цефоперазон/сульбактам (Сульперазон).
 - Дозирование: по 4 г 2 раза в сутки.
- Цефепим (Максипим).
 - Дозирование: по 2 г 2 раза в сутки.

Сочетание антибиотиков

- Цефоперазон (Цефобид) + амикацин.
 - Дозирование:
 - Цефоперазон, по 2 г 2 раза в сутки.

- Амикацин, 15 мг/кг/сут, 1 или 2 раза в сутки.
- Цефтазидим (Фортум) + амикацин.
 - Дозирование:
 - Цефтазидим, по 2 г 3 раза в сутки.
 - Амикацин, 15 мг/кг/сут, 1 или 2 раза в сутки.

**Карбапенемы (имипенем/циластатин или меропенем)
на первом этапе эмпирической терапии**

- Показания:
 - септический шок;
 - пневмония при впервые выявленном остром миелоидном лейкозе с гиперлейкоцитозом;
 - пневмония у больных апластической анемией, переведенных на лечение из другого стационара.

Примечания

Цефтазидим и цефоперазон не обладают активностью в отношении энтеробактерий, продуцирующих БЛРС. Невысокая активность в отношении этих бактерий определяется и у цефепима (чувствительны 44% штаммов *Escherichia coli*). Пиперациллин/тазобактам и цефоперазон/сульбактам проявляют *in vitro* бóльшую активность, чем другие цефалоспорины, в отношении энтеробактерий, продуцирующих БЛРС. Пиперациллин/тазобактам и цефепим в отличие от цефтазидима активны в отношении стрептококков группы *viridans*.

Цефалоспорины, карбапенемы и амикацин неактивны против энтерококков, оксациллиноустойчивых штаммов коагулазанегативных стафилококков и *Staphylococcus aureus*.

Лечение одним аминогликозидом (амикацином) не проводят ввиду быстрого развития резистентности к этому препарату.

Карбенициллин не назначают при фебрильной нейтропении по причине высокой резистентности бактерий.

Применение цефтриаксона (Роцефин) при фебрильной нейтропении также считается неоправданным из-за низкой эффективности и высокой резистентности бактерий.

Фторхинолоны не назначают при стартовой терапии фебрильной нейтропении и не используют при проведении микробиологически обоснованной терапии, если они уже назначены больному с профилактической целью (высокая частота развития резистентности во время профилактического приема препарата).

Оценка эффективности и модификация антимикробной терапии

Следует помнить, что антибиотики не являются антипиретиками и нормализация температуры на другой день после их назначения происходит крайне редко. Более того, при тяжелой инфекции температура становится нормальной лишь на 4—5-й день антибактериальной терапии. В то же время ожидание нормализации температуры в течение первых

4—5 дней антимикробной терапии не должно быть пассивным. У всех больных с лихорадкой во время нейтропении необходимо провести диагностические исследования.

Модификация антимикробной терапии на 4—5-й день

Показания

- Стабильное соматическое состояние больного.
- Отрицательные результаты диагностических исследований.
- Отсутствие новых симптомов инфекции после назначения антибиотиков.

Возможные причины длительной лихорадки (более 4 суток):

- не обнаружен очаг инфекции;
- наличие инфекции, вызванной другими возбудителями (не бактериями);
- бактериальная инфекция, вызванная резистентным штаммом;
- присоединение вторичной инфекции;
- лекарственная лихорадка;
- недостаточная пенетрация антибиотиков в очаг поражения (например, при абсцессе).

При лихорадке неясного генеза длительностью более 4 суток повторяют диагностические исследования. Обязательным в этот период является проведение КТ легких.

Модификация терапии

Модификация антимикробной терапии первого этапа на 4—5-й день фебрильной нейтропении (микробиологические исследования отрицательные, пневмонии по данным КТ легких нет, состояние стабильное):

- отменяют антибиотики первого этапа и назначают карбапенем (меропенем или имипенем/циластатин), если в течение всех 4—5 дней не было снижения температуры;
- добавляют ванкомицин, линезолид или даптомицин к антибиотикам первого этапа при симптомах мукозита;
- добавляют каспофунгин (или амфотерицин В) к антибиотикам первого этапа, если наблюдалось снижение температуры до нормальных значений (исключить назначение анальгина и других жаропонижающих средств), а затем (на следующий день или через день) — вновь повышение до прежних высоких значений;
- добавляют флуконазол, каспофунгин или амфотерицин В при выделении *Candida spp.* со слизистой оболочки ротоглотки и кишечника (выбор противогрибкового препарата определяется видовой принадлежностью *Candida* и клиническим состоянием пациента); при тяжелом соматическом состоянии в период фебрильной нейтропении препаратом выбора является каспофунгин; реципиентам аллогенного костного мозга в этих случаях показано только введение каспофунгина;
- добавляют вориконазол при пневмонии, резистентной к лечению антибиотиками, больным с гранулоцитопенией длительностью более

10 дней и пациентам, получающим глюкокортикоиды, если не выявлены другие потенциальные возбудители пневмонии.

Модификация антимикробной терапии в более ранние сроки

Модификацию антимикробной терапии в более ранние сроки (2—3-й день эмпирической антимикробной терапии) проводят на основании клинических и/или микробиологических данных.

Артериальная гипотония, клиника септического шока

- Вместо цефалоспоринов назначают карбапенем — меропенем (Меропенем) или имипенем/циластатин (Тиенам).

Развитие пневмонии в течение первых 2—3 дней фебрильной нейтропении

- При стабильной ситуации проводят бронхоальвеолярный лаваж и дальнейшую модификацию антимикробной терапии осуществляют в соответствии с результатами микробиологического исследования.
- При нестабильном соматическом состоянии или невозможности выполнения бронхоальвеолярного лаважа назначают карбапенем (меропенем или имипенем/циластатин) и отменяют антибиотики первого этапа.

Появление септикопиемических очагов на коже

- Вместо цефалоспоринов назначают карбапенем — меропенем или имипенем/циластатин.

Информация о выделении из крови грамотрицательных микробов (микроскопия)

- Оставляют прежние антибиотики при стабильном соматическом состоянии (нет ухудшения) до идентификации бактерий и определения их антибиотикочувствительности.
- Проводят замену на карбапенем (меропенем или имипенем/циластатин) при ухудшении клинического состояния (например, повышение температуры, появление ознобов, развитие пневмонии и др.).

Информация о выделении из крови грамположительных бактерий (микроскопия)

- Добавляют даптомицин (Кубицин в дозе 6 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки) или ванкомицин при тяжелом сепсисе, появлении септикопиемических отсеков на коже, ухудшении соматического состояния пациента, повторном выделении грамположительных бактерий из крови. Препаратом выбора является даптомицин.
- Добавляют линезолид (Зивокс, по 600 мг внутривенно 2 раза в сутки), если у больного на 2-й день лихорадки развилась пневмония, особенно с дыхательной недостаточностью (высокая вероятность сепсиса, обусловленного стрептококками группы *viridans*).
- Оставляют антимикробную терапию прежней до получения результатов микробиологического исследования (идентификация вида возбу-

дителя, определение его чувствительности к антибиотикам) при стабильном соматическом состоянии больного (температура прежняя).

Мукозит (слизистая оболочка рта отечная, рыхлая)

- Добавляют ванкомицин, даптомицин (Кубицин) или линезолид (Зивокс), если выделены только грамположительные бактерии (высокая вероятность развития сепсиса, обусловленного стрептококками группы *viridans*). Проводят исследования на вирусы (ДНК вирусов, антитела к вирусам).
- Добавляют флуконазол (Дифлюкан), 400 мг в/в 1 раз в сутки, если со слизистой оболочки выделены *Candida spp.*; в отсутствие эффекта дополнительно назначают в/в ванкомицин (по 1,0 г 2 раза в сутки), даптомицин (Кубицин) или линезолид (Зивокс) и проводят вирусологическое исследование (ДНК вирусов в крови, антитела к вирусам).
- Добавляют ципрофлоксацин (по 0,5 г 2 раза в сутки) при выделении со слизистой оболочки рта *Pseudomonas aeruginosa*, если состояние пациента стабильное. При тяжелом состоянии проводят замену антибиотиков согласно результатам определения чувствительности возбудителя (препараты вводят внутривенно).
- Модификация антимикробной терапии при выделении других грамотрицательных бактерий (энтеробактерий, продуцирующих БЛРС, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*) в соответствии с результатами определения чувствительности к антибиотикам.

Парапроктит

Схемы антимикробной терапии должны включать препараты с активностью против грамотрицательных и анаэробных бактерий.

- Если назначен цефоперазон/сульбактам, то к нему добавляют амикацин.
- Если назначен цефепим, то к нему добавляют амикацин и метронидазол.
- В отсутствие эффекта проводят коррекцию терапии согласно результатам микробиологического исследования (посев мазка со слизистой прямой кишки). Если это невозможно сделать, то добавляют ванкомицин (по 1,0 г в/в 2 раза в сутки), затем флуконазол, 400 мг в/в 1 раз в сутки.

Пневмония, которая появилась или прогрессирует (новые очаги) на фоне лечения антибиотиками широкого спектра при нейтропении длительностью более 10 дней

- Вориконазол (высокая вероятность инвазивного аспергиллеза) внутривенно, в первый день по 6 мг/кг 2 раза в сутки, в последующие дни по 4 мг/кг 2 раза в сутки, с переходом в дальнейшем на пероральную форму по 200 мг 2 раза в сутки, прием таблеток натошак или через 1 час после еды.

Примечания

Какой назначить карбапенем — имипенем/циластатин или меропе-

нем? Препараты сопоставимы по эффективности (результаты исследований) и профилю активности (рис. 1 и 2). Меропенем лучше переносится, в то время как применение имипенема/циластатина часто сопровождается рвотой, тошнотой. При использовании имипенема/циластатина чаще возникает псевдомембранозный колит (диарея, боль в животе). Меропенем в отличие от имипенема/циластатина назначают при бактериальном менингите. Суточная стоимость лечения меропенемом выше суточной стоимости лечения имипенемом/циластатином.

Карбапенем (имипенем/циластатин или меропенем) назначают с амикацином только при синегнойном сепсисе, если выделенные штаммы чувствительны к амикацину. В остальных случаях сочетать карбапенем с аминогликозидом не следует.

Не следует назначать флуконазол пациентам с клиническими симптомами синусита или инфекцией нижних дыхательных путей, получавшим с профилактической целью флуконазол.

Показания к назначению ванкомицина (по 1,0 г в/в 2 раза в сутки)

- Подозрение на катетер-ассоциированную инфекцию.
- Выделение из крови грамположительных микроорганизмов у клинически стабильных больных.
- Персистирующая лихорадка при выраженном мукозите на фоне лечения антибиотиками.

Показания к назначению линезолида (Зивокс, по 600 мг в/в или внутрь 2 раза в сутки)

- Пневмония и выделение стрептококков группы *viridans* из крови.
- Пневмония, вызванная *Staphylococcus aureus*.
- Менингит, вызванный грамположительными бактериями.
- Грамположительная инфекция и повышение уровня креатинина (нефротоксичность).

Примечание. Линезолид в отличие от ванкомицина не оказывает токсического воздействия на почки. Одно из побочных действий линезолида — нейтропения и тромбоцитопения, которые появляются при длительном применении препарата (более 14 дней).

Показания к назначению даптомицина (Кубицин, 6 мг/кг в/в 1 раз в сутки)

- Выделение из крови грамположительных микроорганизмов до их идентификации и получения данных об их чувствительности к антибиотикам при тяжелом сепсисе или септическом шоке.
- Выделение из крови грамположительных бактерий при колонизации кишечника ванкомицинрезистентными штаммами энтерококков.
- Выделение из крови ванкомицинрезистентных энтерококков.
- Катетер-ассоциированная инфекция.
- Сепсис без пневмонии, вызванный *Staphylococcus aureus*.
- Эндокардит.

Показания к назначению тигециклина (Тигацил, первая доза 100 мг, далее по 50 мг в/в 2 раза в сутки)

- Тяжелая абдоминальная инфекция (перитонит и др.).
- Тяжелая пневмония, обусловленная грамотрицательными бактериями, чувствительными к тигециклину.

Критерии прекращения антимикробной терапии

- Нормальная температура в течение 5 дней.
- Число лейкоцитов более $0,8 \times 10^9/\text{л}$ (подтверждено двумя анализами крови).
- Отсутствие очага инфекции.

Особенности течения сепсиса, вызванного грамположительными бактериями, в зависимости от видовой принадлежности микроорганизмов

Коагулазанегативные стафилококки

Основной представитель — *Staphylococcus epidermidis*. Характерно длительное, медленное развитие инфекции. При получении информации о выделении этих микроорганизмов из крови необходимо повторить посев крови. При сепсисе принимают во внимание двукратное выделение коагулазанегативных стафилококков (часто бывает контаминация микроорганизмами с кожи, особенно если кровь забирают во флаконы с открывающейся пробкой, некоммерческие). Коагулазанегативные стафилококки являются основными возбудителями катетер-ассоциированной инфекции. Для катетер-ассоциированных инфекций, вызванных коагулазанегативными стафилококками, характерны высокая эффективность антибактериальной терапии и низкая частота развития осложнений.

Коагулазанегативные стафилококки не вызывают пневмонию.

Коринебактерии

Нередко бывает контаминация этими микробами. Диагностическое значение имеет *Corynebacterium jeikeium*, который часто является причиной катетер-ассоциированной инфекции. При обнаружении коринебактерий в крови необходимо провести повторное микробиологическое исследование крови, взятой одновременно из вены и из центрального венозного катетера, определить чувствительность выделенных коринебактерий к антибиотикам. Для возбудителей сепсиса характерна резистентность ко многим антибиотикам.

Энтерококки

Характерно вялое течение сепсиса. Энтерококки крайне редко вызывают пневмонию. Выделенных из жидкости БАЛ энтерококков следует трактовать как возбудителей пневмонии с осторожностью.

Золотистый стафилококк

Выделение этого микроорганизма из крови, даже однократное, всегда необходимо принимать во внимание. Характерно тяжелое течение, диссеминация в органы, к наиболее частым осложнениям относят развитие эндокардита, поэтому во всех случаях выделения золотистого стафилококка из крови больным проводят чреспищеводную эхокардиографию. Важно исследовать чувствительность золотистого стафилококка к оксациллину. Оксациллин является препаратом выбора, если штаммы золотистого стафилококка к нему чувствительны (частота излечения при назначении оксациллина в этих случаях выше, чем при использовании ванкомицина). При выделении оксациллинорезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* необходимо определить их чувствительность к ванкомицину, используя Е-тесты, которые позволяют оценить минимальную подавляющую концентрацию (МПК). При значениях МПК ванкомицина ≥ 1 мкг/л следует проводить лечение даптомицином (при отсутствии пневмонии) или линезолидом (при наличии пневмонии).

Стрептококки группы viridans

Выделение этих бактерий из крови, даже однократное, при нейтропении всегда следует принимать во внимание. Нередко на следующий день после их выделения из крови возникает тяжелая пневмония с дыхательной недостаточностью. Сепсис, вызванный зелеными стрептококками, чаще возникает при полихимиотерапии высокими дозами цитарабина и проведении селективной деконтаминации кишечника ципрофлоксацином. В лечении пневмонии при сепсисе, обусловленном зелеными стрептококками, препаратом выбора является Линезолид (Зивокс). Преимущество линезолида над ванкомицином заключается в более быстром достижении терапевтической концентрации в легких.

Пневмококки

Инфекция, вызванная пневмококками, развивается быстро, и выделение бактерий из крови всегда является диагностически значимым. Частота выделения пневмококков из крови невелика, но течение инфекции всегда тяжелое.

Грамотрицательные бактерии

Однократное выделение из крови грамотрицательных бактерий, как и дрожжевых грибов, всегда следует принимать во внимание, хотя в некоторых случаях бывает контаминация исследуемых образцов крови.

Лечение пациентов в амбулаторных условиях

Амбулаторное лечение при лихорадке в период нейтропении (длительность предполагаемой нейтропении не более 5 дней) может быть проведено, если в наличии будут все нижеуказанные критерии.

- Возраст менее 60 лет.
- Полная или частичная ремиссия опухоли системы крови.

- Температура — единственный симптом инфекции.
- Температура менее 39,0°C.
- Нет изменений при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки.
- Нет артериальной гипотензии.
- Отсутствие признаков дыхательной недостаточности.
- Отсутствие хронических заболеваний легких.
- Отсутствие сахарного диабета.
- Отсутствие спутанности сознания и других симптомов нарушения психики.
- Отсутствие кровотечения.
- Отсутствие гиповолемии.
- Отсутствие в анамнезе инвазивного микоза (кандидемия или инвазивный аспергиллез).
- Территориальная отдаленность пациента от наблюдающей его клиники не превышает 1—2 часов пути на автомобиле.

Обязательным условием амбулаторного ведения таких больных является обеспечение (гарантия) госпитализации в любое время суток при ухудшении состояния; больной должен быть об этом осведомлен и может быть доставлен в наблюдающий его стационар без предварительного осмотра врача.

При фебрильной нейтропении возможен и такой вариант лечения, когда антимикробную терапию больному начинают в стационаре парентеральными антибиотиками, проводя при этом тщательное обследование, а при нормализации температуры выписывают домой с продолжением лечения амбулаторно пероральными антибиотиками.

Антибиотики, назначаемые амбулаторно

- Сочетание амоксициллина/клавуланата (625 мг внутрь 3 раза в сутки) с ципрофлоксацином (0,5 г внутрь 2 раза в сутки) *или*
- Левофлоксацин (по 0,5 г внутрь 1 раз в сутки) *или*
- Моксифлоксацин (0,4 г внутрь 1 раз в сутки).

Антибактериальная профилактика при нейтропении

Показания

- Реципиенты аллогенного костного мозга.

Антибиотики, используемые для профилактики

- Ципрофлоксацин по 0,5 г внутрь 2 раза в сутки *или*
- Левофлоксацин по 0,5 г внутрь 1 раз в сутки.

Ципрофлоксацин отменяют, если назначены системные антибиотики (в/в) по поводу лихорадки в период нейтропении.

Селективная деконтаминация кишечника антимикробными препаратами не проводится по причине высокой регистрации резистентности энтеробактерий к антибиотикам, назначаемым для профилактики. Доля штаммов энтеробактерий, резистентных к триметоприму/сульфаметок-

сазолу (Бисептол), составляет 70%, к фторхинолонам (левофлоксацин) — 30%. Основным механизмом резистентности энтеробактерий является продукция β -лактамаз расширенного спектра, частота их детекции составляет 40%. Необходимо отметить, что профилактическое применение фторхинолонов приводит к достоверному увеличению частоты инфекций, вызванных полирезистентными штаммами, и необходимости более частого назначения карбапенемов. Отсутствие в протоколе лечения острых лейкозов антимикробной профилактики означает только более жесткий клинический и бактериологический мониторинг состояния больного и быстрое назначение адекватных препаратов внутривенно в соответствии с проявлениями инфекции.

Селективную деконтаминацию кишечника не проводят Бисептолом (высокая резистентность, токсичность). Бисептол назначают лишь для профилактики пневмоцистной пневмонии (определенная категория больных, иное дозирование).

Профилактика пневмоцистной пневмонии

Показания

- Терапия глюкокортикоидами.
- Лечение препаратами, приводящими к снижению числа лимфоцитов CD4.
- Реципиенты аллогенных СКК (до 180-го дня после трансплантации).
- Пациенты, имеющие в анамнезе пневмоцистную пневмонию.

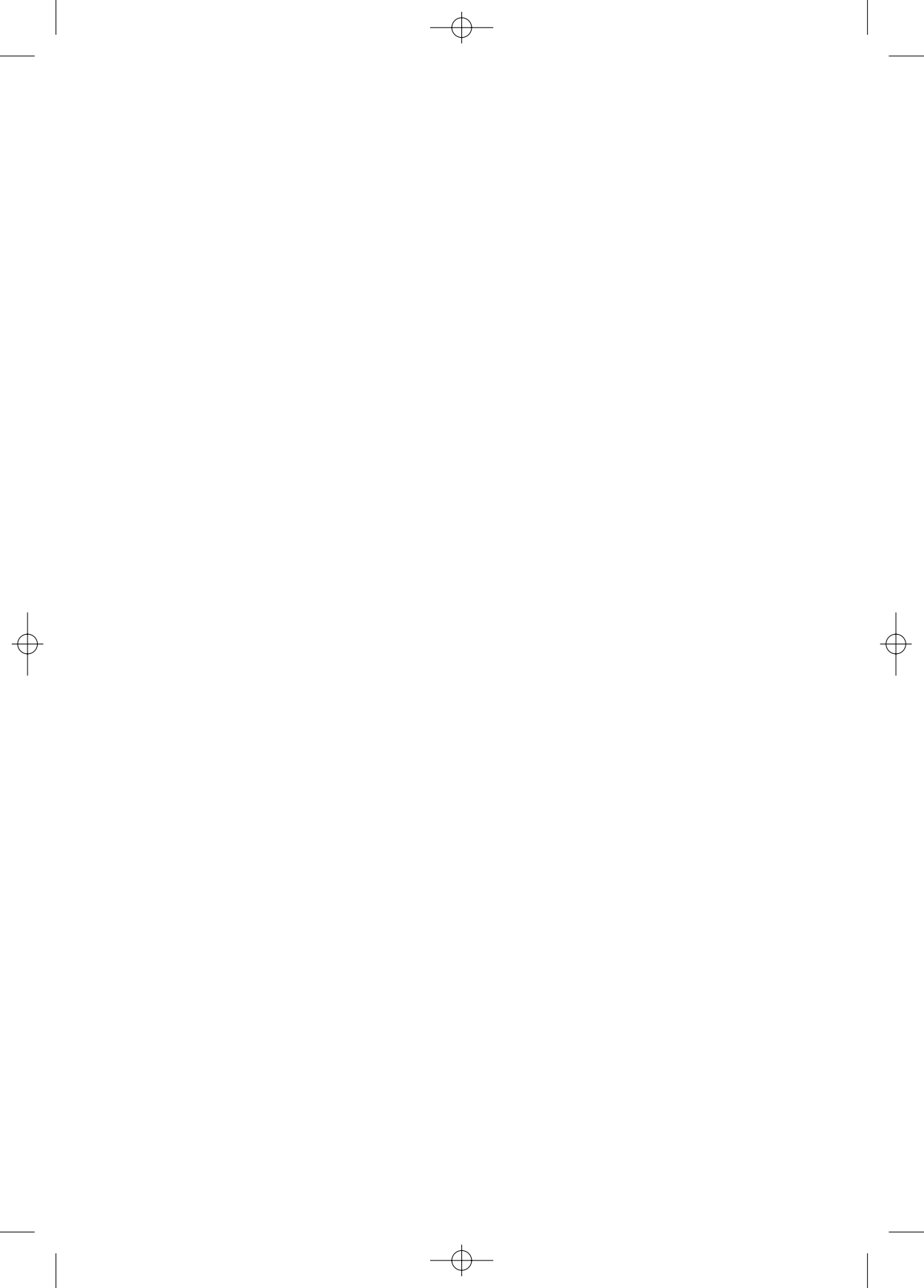
Назначают один из следующих препаратов:

- Триметоприм/сульфаметоксазол (Бисептол), по 960 мг внутрь 2 раза в сутки, прием 2 или 3 раза в неделю (например, в понедельник и четверг), или по 480 мг ежедневно.
- Дапсон, 100 мг внутрь ежедневно.
- Пентамидин, 300 мг в виде аэрозоля через респираторный ингалятор или внутривенно каждые 3—4 недели.

Препараты применяют в период цитостатической терапии и в течение всего периода нейтропении.

Использование триметоприма/сульфаметоксазола одновременно предупреждает инфекции, вызываемые *Toxoplasma gondii*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*.

Пациенты, инфицированные *Pneumocystis jiroveci*, не должны находиться в одной палате с другими иммунокомпрометированными больными.



Г. А. Клясова

**Протокол лечения
и профилактики кандидоза
и аспергиллеза у взрослых
больных лейкозами,
лимфомами и депрессиями
кроветворения**

Руководитель протокола

Г. А. Клясова
тел. +7 (495) 612-5181
klias@blood.ru

Координаторы

Е. Е. Ходунова
тел. +7 (495) 614-9272
hodunova_lena@mail.ru

А. Н. Грачева
тел. +7 (495) 614-9272
alnickgrach@mail.ru

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Профилактика микозов

Цель профилактического применения противогрибковых препаратов — предупреждение развития инвазивных микозов в группах высокого риска их возникновения. Различают первичную и вторичную профилактику.

Первичная профилактика

Группы больных для проведения первичной профилактики

- Реципиенты аллогенных стволовых кроветворных клеток (СКК).
- Реципиенты аутологичных СКК (больные острым лейкозом, вторая трансплантация при множественной миеломе).
- Больные апластической анемией (во время терапии антитимоцитарным глобулином (АТГ)).
- Больные острым миелобластным лейкозом в период индукции: 1) в первой индукции — больные с гиперлейкоцитозом (лейкоцитов $\geq 50\,000 \times 10^9/\text{л}$); 2) во второй индукции — пациенты с гранулоцитопенией (гранулоцитов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$), у которых не достигнута ремиссия после 1-го индукционного курса.

Препараты, используемые для профилактики в разных группах больных

Реципиенты аллогенных СКК в период гранулоцитопении и пребывания в палате с фильтрами высокой степени очистки воздуха

Препарат выбора — флуконазол, 400 мг в сутки, внутривенно или внутрь.

Альтернативные препараты:

- вориконазол, по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (прием натошак) или внутривенно;
- итраконазол (суспензия), по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (прием натошак);
- позаконазол (суспензия), по 200 мг 3 раза в сутки внутрь (прием после еды).

Реципиенты аллогенных СКК в период гранулоцитопении и пребывания в палате без фильтров высокой степени очистки воздуха

Препарат выбора — вориконазол, по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (прием натошак) или внутривенно.

Альтернативные препараты:

- микафунгин, по 100 мг 1 раз в сутки внутривенно;
- итраконазол (суспензия), по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (прием натошак);
- позаконазол (суспензия), по 200 мг 3 раза в сутки внутрь (прием после еды).

Реципиенты аллогенных СКК с реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и терапией преднизолоном в дозах ≥ 1 мг/кг в сутки

Препарат выбора — позаконазол (суспензия), по 200 мг 3 раза в сутки внутрь (прием после еды).

Альтернативные препараты:

- вориконазол, по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (прием натошак) или внутривенно;
- итраконазол (суспензия), по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (прием натошак);
- каспофунгин — в первый день 70 мг, во второй и последующие дни по 50 мг в сутки внутривенно.

Реципиенты аутологичных СКК в период гранулоцитопении (больные острым лейкозом, вторая трансплантация при множественной миеломе)

Препарат выбора — флуконазол, 400 мг в сутки, внутривенно или внутрь.

Альтернативные препараты:

- вориконазол, по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (прием натошак) или внутривенно;
- итраконазол (суспензия), по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (прием натошак);
- микафунгин, по 100 мг 1 раз в сутки внутривенно.

Больные апластической анемией (во время введения АТГ)

Препарат выбора — флуконазол, 400 мг в сутки, внутривенно или внутрь.

Больные острым миелоидным лейкозом в индукции

Препарат выбора — позаконазол (суспензия), по 200 мг 3 раза в сутки внутрь (прием после еды).

В настоящее время позаконазол выпускается только в форме для перорального применения, поэтому у отдельных больных, имеющих проблемы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боль в животе, диарея), возможны отклонения в приеме препарата. При наличии указанных симптомов допускаются следующие изменения в профилактике позаконазолом: 1) в дни введения цитостатических препаратов применяют флуконазол внутривенно в дозе 400 мг 1 раз в сутки, а позаконазол назначают в 1-й или 2-й день после курса, отменив флуконазол; 2) в послекурсовом периоде возможен перерыв в приеме позаконазола, но не более чем на 2—3 дня. Если через 2—3 дня возобновить прием позаконазола не удастся, то профилактику инвазивного аспергиллеза у этого больного проводят другим противогрибковым препаратом, активным в отношении аспергилл (вориконазол, по 200 мг внутривенно 2 раза в су-

тки; каспофунгин, 50 мг внутривенно 1 раз в сутки; амфотерицин В, 0,7 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки).

Сроки назначения противогрибковых препаратов

- Реципиенты аутологичных и аллогенных СКК — с 1-го дня предтрансплантационного кондиционирования.
- Больные апластической анемией — за 2 дня до введения АТГ (со дня назначения преднизолона).
- Больные острым миелобластным лейкозом — с 1-го дня курса химиотерапии.

Критерии отмены противогрибковых препаратов

Реципиенты аутологичных СКК и больные острым миелоидным лейкозом

- Лейкоцитов в гемограмме более $1,0 \times 10^9/\text{л}$.
- Отменены антибиотики.

Реципиенты аллогенных СКК

- Через 100 дней после трансплантации при отсутствии приема преднизолона по поводу РТПХ.
- Стабилизация РТПХ и отмена или существенное снижение дозы преднизолона.

Больные апластической анемией

- Через 10 дней после окончания введения АТГ.

Вторичная профилактика

Группы больных

- Пациенты с наличием в анамнезе кандидемии, острого диссеминированного кандидоза, хронического диссеминированного кандидоза или инвазивного аспергиллеза.

Противогрибковые препараты, назначаемые для вторичной профилактики микозов

Для вторичной профилактики назначают препарат, при использовании которого было достигнуто излечение от инвазивного микоза.

Пациенты с наличием в анамнезе инвазивного кандидоза

- Флуконазол, по 400 мг в сутки, внутривенно или внутрь.
- Каспофунгин, по 50 мг в сутки внутривенно.
- Микафунгин, по 100 мг в сутки внутривенно.

- Анидулафунгин, по 100 мг в сутки внутривенно.

Пациенты с наличием в анамнезе инвазивного аспергиллеза

- Вориконазол, по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (в таблетках, натошак) или внутривенно.
- Позаконазол (суспензия), по 200 мг 3 раза в сутки внутрь (после еды).
- Итраконазол (суспензия), по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (натошак).

Примечания. При вторичной профилактике итраконазол, вориконазол и позаконазол следует осторожно применять при курсах полихимиотерапии (ПХТ), включающих винкристин, поскольку они могут потенцировать развитие нейротоксичности. Назначать эти препараты следует не ранее чем через 3—5 дней от даты последнего введения винкрестина.

Для вторичной профилактики противогрибковые препараты назначают с 1-го дня химиотерапии.

Критерии отмены противогрибковых препаратов

- Лейкоцитов в гемограмме более $1,0 \times 10^9/\text{л}$.
- Отмена антибактериальных препаратов.

Примечание. Амфотерицин В не применяют для профилактики инвазивных микозов по причине его высокой токсичности.

Диагностика и лечение кандидоза и аспергиллеза

Кандидоз полости рта и глотки

Возбудители. Среди возбудителей преобладает *Candida albicans*, грибы выделяют со слизистой ротоглотки изолированно или в сочетании с бактериями. Другие *Candida* spp. обнаруживают реже и выявляют их, как правило, у больных, длительно принимающих противогрибковые препараты.

Факторы риска. Основными факторами риска являются нейтропения, применение антибиотиков, глюкокортикоидов, цитостатиков и иммунодепрессантов, проведение лучевой терапии.

Симптомы инфекции. Клинические проявления орофарингеального кандидоза — белого цвета налеты или гиперемия слизистой оболочки ротоглотки, боль в полости рта.

Диагностика. При наличии вышеуказанных симптомов берут мазок с измененной слизистой оболочки для микробиологического исследования (посев или только микроскопия). Если симптомы возникли на фоне применения противогрибковых препаратов, то во всех случаях проводят посев, а при выделении *Candida* spp. — идентификацию до вида и определение чувствительности к противогрибковым препаратам.

Показания к назначению противогрибковых препаратов: клинические симптомы орофарингеального кандидоза и обнаружение *Candida* spp.

при микроскопии или культуральном исследовании (посев) образцов, взятых с измененной слизистой оболочки.

Лечение

Препарат выбора — флуконазол, по 400 мг 1 раз в сутки внутрь или внутривенно.

Альтернативные препараты — итраконазол (суспензия), по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (прием натошак); или клотримазол (таблетки), по 10 мг 5 раз в сутки внутрь; или нистатин (таблетки), по 500 000 ед 4 раза в сутки внутрь.

При неэффективности флуконазола выбор препарата проводят на основании видовой идентификации *Candida* spp. и определения его чувствительности. Для лечения используют один из следующих противогрибковых препаратов: позаконазол (суспензия, внутрь после еды), по 400 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней, затем по 400 мг 1 раз в день; или вориконазол (таблетки), по 200 мг 2 раза в сутки внутрь; или амфотерицин В, 0,3 мг/кг/сут внутривенно; или каспофунгин, по 50 мг 1 раз в сутки внутривенно.

Длительность лечения составляет 7—14 дней. Если симптомы орофарингеального кандидоза регрессировали, то отмену противогрибковых препаратов проводят при любом количестве гранулоцитов без повторного взятия мазка со слизистой оболочки ротоглотки. Длительное применение системных противогрибковых препаратов приводит к появлению флуконазолрезистентных штаммов грибов.

Кандидоз пищевода

Возбудители. Среди возбудителей преобладает *Candida albicans*.

Факторы риска те же, что при орофарингеальном кандидозе.

Симптомы инфекции. Клинические проявления кандидозного эзофагита — боль по ходу пищевода при глотании, боль или дискомфорт за грудиной в покое. Преобладает поражение дистального отдела пищевода.

Диагностика. Проводят эзофагоскопию, при которой выявляют гиперемию или фибриновые налеты на слизистой оболочке пищевода. С измененной слизистой оболочки пищевода берут соскоб браш-методом (при гранулоцитопении и тромбоцитопении) или биоптат (если тромбоцитов в гемограмме более $50 \times 10^9/\text{л}$). Соскоб помещают в пробирку с питательным бульоном и передают в микробиологическую лабораторию, где проводят микроскопию в день исследования и посев содержимого. При выделении *Candida* spp. проводят идентификацию до вида и определение чувствительности. Биоптат исследуют в нескольких лабораториях — микробиологии (микроскопия и посев), вирусологии (исследование методом ПЦР на вирусы) и гистологии.

Показания к назначению противогрибковых препаратов: наличие симптомов эзофагита и выделение дрожжевых грибов со слизистой оболочки пищевода при эзофагоскопии.

Если невозможно провести эзофагоскопию, то противогрибковые препараты назначают на основании клинических проявлений (эзофагит). Однако не менее чем в 50% случаев эзофагиты бывают иной этиологии (вирусной, бактериальной), и при неэффективности применения системных противогрибковых препаратов в течение 5—7 дней необходимо выполнить эзофагоскопию с забором материала для исследования.

Лечение

Во всех случаях назначают системные противогрибковые препараты. Препараты, обладающие местным действием, для лечения не используют. По возможности сокращают число используемых антибиотиков или отменяют их.

Препарат выбора — флуконазол, по 400 мг 1 раз в сутки внутрь или внутривенно.

Альтернативные препараты:

- вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 3 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или по 200 мг внутрь 2 раза в сутки;
- итраконазол (суспензия), по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (натошак);
- позаконазол (суспензия), по 400 мг 2 раза в сутки (после еды);
- амфотерицин В, по 0,5—0,7 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки;
- каспофунгин, в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки;
- микафунгин, по 150 мг внутривенно 1 раз в сутки;
- анидулафунгин, в первый день 200 мг, в последующие дни по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки.

При неэффективности флуконазола выбор препарата проводят на основании видовой идентификации *Candida* spp. и определения чувствительности.

Длительность лечения составляет 14—21 день.

Инвазивный кандидоз

Кандидемия у больных с нейтропенией относится к тяжелым осложнениям, при которых может развиваться острый диссеминированный кандидоз в результате диссеминации кандид, септический шок, полиорганная недостаточность, смерть.

Возбудители. Основным возбудителем кандидемии остается *Candida albicans*, однако частота его выделения снижается и в настоящее время не превышает 30—40%. Возрастает частота выделения *Candida non-albicans*, таких как *Candida parapsilosis* (5—30%), *Candida tropicalis* (5—10%), *Candida glabrata* (3—25%), *Candida krusei* (3—10%). Видовой состав возбудителей кандидемии в конкретном стационаре определяется также контингентом больных, тактикой назначения противогрибковых препаратов, эффективностью контроля над внутрибольничными инфекциями. Преобладание *Candida parapsilosis* наблюдается у детей, *Candida glabrata* — при активной профилактике флуконазолом в стационаре, *Candida guilliermondii* — при

несоблюдении методов контроля над внутрибольничными инфекциями или правил взятия стерильных в норме образцов для микробиологического исследования.

Факторы риска. Факторами риска являются нейтропения, колонизация кандидами слизистых оболочек, применение антибиотиков широкого спектра действия, а также глюкокортикоидов, цитостатиков, иммунодепрессантов; абдоминальные операции, наличие центральных венозных катетеров, проведение полного парентерального питания, прием антацидов, H_2 -блокаторов и иных средств, снижающих кислотность желудочного сока.

Симптомы инфекции. Клинические симптомы кандидемии неспецифичны. Преобладает лихорадка, которая сохраняется или повторно возникает на фоне лечения антибиотиками широкого спектра действия. В 10—15% случаев отмечается поражение кожи (отсевы) в виде дискретных, мелких, размерами 0,3—0,6 см, папулезных образований розовато-красноватого цвета или подкожных абсцессов. У некоторых больных могут быть выраженные боли в мышцах, которые беспокоят их в покое. У больных с выраженной иммуносупрессией, уремией, а также при лечении глюкокортикоидами кандидозный сепсис может протекать с нормальной температурой.

Диссеминация кандид происходит гематогенно, возможна инвазия грибами любого органа. Эндофтальмит (9—15%) — одно из ведущих проявлений диссеминированного кандидоза у взрослых. Клинические симптомы эндофтальмита включают снижение остроты зрения вплоть до развития слепоты.

Диагностика. Диагноз инвазивного кандидоза ставят на основании обнаружения грибов в стерильных в норме образцах при микроскопии (прямая микроскопия, цитология или гистология) или в культуре (посев). К стерильным образцам относятся кровь, биоптаты органов и тканей, аспираты. Образцы для микробиологического исследования берут в асептических условиях, чтобы исключить их контаминацию микроорганизмами.

Наиболее частым проявлением инвазивного кандидоза бывает кандидемия. У больных с лихорадкой, резистентной к антибиотикам широкого спектра действия, посев крови проводят неоднократно ежедневно в течение 2—3 дней; в эти дни кровь берут в два флакона с интервалом 1—2 часа. Посев крови проводят в коммерческие флаконы для аэробных бактерий и во флаконы для грибов (Mycoses).

При выделении *Candida* spp. из гемокультуры проводят:

- ежедневные посевы крови до получения двух отрицательных результатов подряд;
- офтальмоскопию с расширением зрачка (консультация офтальмолога);
- УЗИ или КТ органов брюшной полости;
- повторную офтальмоскопию с расширением зрачка и УЗИ органов брюшной полости при восстановлении числа гранулоцитов ($> 0,5 \times 10^9/\text{л}$).

Такие дополнительные исследования, как офтальмоскопия и УЗИ или КТ органов брюшной полости, крайне важны для выявления диссеминации грибов.

Всех *Candida* spp., выделенных из стерильных в норме образцов на момент диагностики и в процессе лечения инвазивного кандидоза, идентифицируют до вида и определяют их чувствительность к противогрибковым препаратам. На фоне лечения инвазивного кандидоза противогрибковыми препаратами могут изменяться чувствительность (возможно формирование приобретенной резистентности) и вид возбудителя.

Серологическими маркерами инвазивного кандидоза являются антиген *Candida* spp. (маннан) и антитела к *Candida* spp. (антиманнан). Чувствительность тестов выше, если определяют оба показателя одновременно и неоднократно. При гепатолиенальном кандидозе в сравнении с кандидемией и другими формами инвазивного кандидоза чувствительность этих серологических маркеров выше. Однако при положительных результатах этих тестов можно лишь предполагать наличие инвазивного кандидоза у больного, а не устанавливать точный диагноз инвазивного микоза, как это бывает при обнаружении антигена *Aspergillus* spp. (галактоманнан). В клинической практике определение антигена (маннан) и антител (антиманнан) может быть существенным подспорьем при назначении современных противогрибковых препаратов больным с фебрильной нейтропенией.

К категории диссеминированного кандидоза относятся те случаи, когда в течение 2 недель после выделения *Candida* spp. из гемокультуры выявляют очаги в печени и/или селезенке либо экссудат в сетчатке при офтальмоскопии. Различают острый и хронический диссеминированный кандидоз. При остром диссеминированном кандидозе имеется непосредственная связь обнаруженных признаков с кандидозным сепсисом, а при хроническом диссеминированном кандидозе этой связи нет.

Выделение *Candida* spp. со слизистых оболочек, включая биоптаты слизистых, из образцов мокроты, из жидкости бронхоальвеолярного лаважа, из мочи не относят к инвазивному кандидозу. Также следует отметить, что диагноз кандидозной пневмонии не устанавливают на основании выделения *Candida* spp. из мокроты или жидкости бронхоальвеолярного лаважа, независимо от их количества в этих образцах. Выделение *Candida* spp. из этих образцов свидетельствует лишь о колонизации дрожжевыми грибами слизистой оболочки дыхательных путей.

Основные принципы лечения кандидемии (инвазивного кандидоза):

- 1) назначение эффективного противогрибкового препарата;
- 2) удаление сосудистого катетера у определенной категории больных;
- 3) устранение или уменьшение факторов риска, приведших к развитию кандидемии (инвазивного кандидоза).

Удаление сосудистого катетера проводят:

- у больных без гранулоцитопении (гранулоцитов $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$); исключение могут составить случаи, когда давность установки сосудистого катетера составляет несколько дней, отсутствуют признаки инфицирования катетера, включая локальные, а симптомы инфекции (температура и др.) возникли до установки катетера;

- при выделении *Candida parapsilosis*;
- у больных с гранулоцитопенией при подозрении на инфицирование катетера, включая локальные симптомы, или при повторном выделении *Candida spp.* из крови;
- при лечении противогрибковыми препаратами, не принадлежащими к эхинокандинам.

Удаление венозного катетера у больных с гранулоцитопенией не считается абсолютным показанием, выполняемым во всех случаях, что связано с преимущественной транслокацией кандид в кровоток из кишечника, а не через катетер, и с тяжестью состояния больных, когда установка нового катетера крайне затруднительна и чревата развитием тяжелых осложнений.

Доказано, что венозный катетер можно не удалять, если лечение кандидемии проводят эхинокандином (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин).

Устранение или уменьшение основных факторов риска, способствующих возникновению кандидемии или острого диссеминированного кандидоза, включает следующие мероприятия.

- Сокращение числа используемых антибиотиков.
- Изменение тактики цитостатической терапии у взрослых больных:
 - введение цитостатических препаратов временно прекращают при импульсной химиотерапии (7 + 3, RACOP, НАМ, блоковая терапия) **только** при развитии септического шока;
 - введение цитостатических препаратов приостанавливают во всех случаях терапии острого лимфобластного лейкоза;
 - при возникновении кандидемии в межкурсовой период увеличивают интервалы между курсами ПХТ или проводят курсы, не приводящие к длительному миелосупрессивному эффекту.

Лечение кандидемии (инвазивного кандидоза)

Показания к назначению противогрибковых препаратов: выделение *Candida spp.* из крови или других, в норме стерильных, жидкостей и тканей (биоптатов, аспиратов). При наличии симптомов инфекции во внимание принимают хотя бы однократное выделение *Candida spp.* из гемокультуры.

На первом этапе лечения кандидемии (инвазивного кандидоза) выбор противогрибкового препарата определяется клиническим состоянием больного и фактом проведения противогрибковой профилактики. Стартовая терапия проводится препаратом с широким спектром противогрибковой активности, в дальнейшем возможна замена на другой препарат согласно видовой принадлежности и чувствительности выделенных *Candida spp.* Ранняя адекватная медикаментозная терапия кандидемии (инвазивного кандидоза) приводит к снижению частоты летальных исходов.

Эхинокандины в отличие от азолов оказывают фунгицидное действие на кандид и относятся к препаратам выбора в лечении кандидемии (инвазивного кандидоза), особенно при стартовой терапии. Замену эхино-

кандинов на флуконазол проводят при выделении флуконазолчувствительных *Candida* spp. и стабильном состоянии пациента.

Препараты выбора при лечении кандидемии (инвазивного кандидоза)

- Каспофунгин, в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки.
- Микафунгин, по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки.
- Анидулафунгин, в первый день 200 мг, в последующие дни по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Абсолютными показаниями для стартовой терапии эхинокандинами являются тяжелое состояние больного или развитие кандидемии (инвазивного кандидоза) на фоне профилактики азоловыми препаратами (флуконазол).

Альтернативные препараты

- Вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 3 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или по 200 мг внутрь 2 раза в сутки.
- Амфотерицин В, по 0,7—1,0 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

Амфотерицин В назначают только при отсутствии других противогрибковых препаратов в клинике ввиду его высокой токсичности и низкой эффективности.

Назначение флуконазола допустимо только при нетяжелом состоянии и при отсутствии у больного применения противогрибковых препаратов из группы азолов для профилактики. Флуконазол назначают внутривенно, в первый день 800 мг 1 раз в сутки, в последующие дни по 400 мг 1 раз в сутки.

Больным с кандидемией и инвазивным аспергиллезом предпочтительно назначение вориконазола (вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 3 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или по 200 мг 2 раза в сутки внутрь).

Сочетания противогрибковых препаратов в качестве первой линии терапии кандидемии (инвазивного кандидоза) не используют.

Антимикотики, назначаемые после идентификации и определения чувствительности возбудителя кандидемии (инвазивного кандидоза)

Выделение *Candida glabrata*

Препараты выбора:

- каспофунгин, в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки;
- микафунгин, по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки;
- анидулафунгин, в первый день 200 мг, в последующие дни по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Альтернативный препарат:

- липидный комплекс амфотерицина В, 3—5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

Выделение *Candida parapsilosis*

Препараты выбора:

- флуконазол, в первый день 800 мг внутривенно 1 раз в сутки, в последующие дни по 400 мг внутривенно или внутрь 1 раз в сутки;
- вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 3 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или по 200 мг внутрь 2 раза в сутки.

Выделение *Candida krusei*

- Вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 3 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или по 200 мг внутрь 2 раза в сутки.
- Каспофунгин, в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки.
- Микафунгин, по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки.
- Анидулафунгин, в первый день 200 мг, в последующие дни по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки.
- Липидный комплекс амфотерицина В, 3—5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

Итраконазол в капсулах и в суспензии, как и позаконазол в суспензии, не назначают в качестве стартовой терапии кандидемии или острого диссеминированного кандидоза.

Длительность лечения. Системный противогрибковый препарат отменяют при наличии всех нижеуказанных критериев:

- регрессия клинических проявлений инфекции;
- гранулоцитов в гемограмме более $0,5 \times 10^9/\text{л}$;
- прошло две недели от последней положительной гемокультуры;
- ликвидация очагов диссеминации кандидоза (если был диагностирован диссеминированный кандидоз).

Одним из ведущих факторов, оказывающих влияние на излечение, является восстановление гранулоцитов на фоне противогрибковой терапии.

Персистирующая кандидемия:

- наличие симптомов сепсиса;
- повторное выделение *Candida* spp. при посевах крови.

При персистирующей кандидемии крайне важно исследовать чувствительность грибов к противогрибковым препаратам, поскольку может сформироваться вторичная резистентность.

При персистирующей кандидемии проводят замену препарата согласно результатам определения чувствительности или переходят на сочетанную терапию.

Хронический диссеминированный (гепатолиенальный) кандидоз

Симптомы. Ведущий симптом — лихорадка на фоне лечения антибиотиками, которая возникает в период гранулоцитопении и сохраняется при повышении уровня лейкоцитов (гранулоцитов $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$); у части больных может быть боль в животе, в биохимических анализах крови

возможно повышение активности щелочной фосфатазы и печеночных аминотрансфераз.

Диагностика. Проводят УЗИ, КТ или МРТ (наиболее высокая чувствительность) печени и селезенки. При гепатолиенальном кандидозе обнаруживаются множественные очаги деструкции размерами до 2 см. Наиболее часто вовлекаются печень и селезенка, реже почки. По возможности осуществляют биопсию этих образований с исследованием в лабораториях микробиологии (прямая микроскопия, посев) и гистологии. Отрицательные результаты биопсии не исключают диагноз гепатолиенального кандидоза.

Контрольные исследования (УЗИ, КТ или МРТ) при лечении гепатолиенального кандидоза противогрибковыми препаратами проводят не ранее чем через 3—4 недели и обязательно вне нейтропении. Обращают внимание на размеры очагов и их плотность. Исследование в период нейтропении может дать ложноположительные результаты о сокращении размеров очагов.

Показания к назначению противогрибковых препаратов: лихорадка на фоне лечения антибиотиками, которая сохраняется при повышении количества лейкоцитов (гранулоцитов в гемограмме более $0,5 \times 10^9/\text{л}$), и выявление множественных очагов в печени и/или селезенке по данным УЗИ, КТ или МРТ.

Лечение

Показание: нетяжелое состояние больного и отсутствие профилактического применения препаратов азолового ряда.

- Флуконазол, 400 мг внутривенно или внутрь 1 раз в сутки.

Показания: тяжелое состояние больного, развитие хронического диссеминированного кандидоза на фоне профилактики препаратами азолового ряда (флуконазол), отсутствие клинического эффекта при лечении флуконазолом.

- Каспофунгин, в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки.
- Микафунгин, по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки.
- Анидулафунгин, в первый день 200 мг, в последующие дни по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки.
- Амфотерицин В, по 0,7—1,0 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

После ликвидации лихорадки (через 1—2 недели) проводят замену этих препаратов на флуконазол (400 мг внутрь или внутривенно 1 раз в сутки) ввиду необходимости длительного лечения данной патологии.

Длительность лечения составляет от 3 до 6 месяцев. При ранней отмене противогрибкового препарата наблюдается высокая частота рецидивов инфекции. Критериями отмены противогрибкового препарата являются кальцификация или регрессия очагов.

Инвазивный кандидоз ЦНС

У взрослых больных инвазивный кандидоз ЦНС возникает при диссеминации кандид из крови или является осложнением нейрохирургиче-

ских операций (шунтирование и др.). Проявления кандидоза ЦНС — менингит (ведущее проявление), возможны множественные абсцессы в веществе головного мозга, большого размера солитарный абсцесс, эпидуральные абсцессы.

Симптомы аналогичны симптомам бактериального менингита. При абсцедировании появляется очаговая симптоматика поражения ЦНС.

Диагностика. Обнаружение *Candida* spp. при микроскопии либо в культуре спинномозговой (СМЖ) жидкости или биоптатов головного мозга. При кандидозном менингите, как и при бактериальном, в СМЖ определяется нейтрофильный плеоцитоз. Специфические радиологические признаки абсцессов кандидозной этиологии отсутствуют.

Лечение

Стартовая терапия (первые недели)

- Вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или по 200 мг внутрь 2 раза в сутки.
- Липидный комплекс амфотерицина В, 3—5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки, ± (в течение нескольких первых недель) флуцитозин, 25 мг/кг внутривенно 4 раза в сутки.

При стабилизации состояния после лечения липидной формой амфотерицина В:

- Флуконазол, 400—800 мг внутривенно 1 раз в сутки при выделении флуконазолчувствительных *Candida* spp.
- Вориконазол, по 200 мг внутрь 2 раза в сутки.

Вориконазол и флуконазол хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер. Итраконазол, позаконазол, амфотерицин В и его липидные формы плохо проходят через гематоэнцефалический барьер. При лечении липидными формами амфотерицина В в веществе головного мозга создаются высокие концентрации, причем у липосомального амфотерицина В они выше, чем у липидного комплекса или обычного амфотерицина В. Комбинация амфотерицина В с флуцитозином обладает синергидным действием. Лечение кандидоза ЦНС не проводят эхинокандинами.

Длительность лечения. Лечение занимает продолжительный период — до ликвидации всех клинических и радиологических симптомов инфекции, нормализации состава СМЖ. Нейрохирургическим больным удаляют инфицированные шунты.

Кандидозный эндофтальмит

Кандидозный эндофтальмит — это воспаление внутренних оболочек глаза с формированием абсцесса (абсцессов) в стекловидном теле. Возникает при диссеминации кандид из крови.

Симптомы. Основной симптом — снижение остроты зрения вплоть до развития слепоты.

Диагностика. Во всех случаях необходима консультация офтальмолога. При офтальмоскопии на сетчатке определяются множественные белесоватые очаги.

Лечение

При обширном поражении: амфотерицин В, 0,7—1 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки, в сочетании с флуцитозином, 25 мг/кг внутривенно 4 раза в сутки.

При нетяжелых проявлениях: флуконазол, 400—800 мг внутривенно или внутрь 1 раз в сутки.

Отсутствие эффекта от лечения либо непереносимость амфотерицина В в сочетании с флуцитозином или флуконазола:

- Вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 3—4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или по 200 мг внутрь 2 раза в сутки.
- Липидный комплекс амфотерицина В, 3—5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

В тяжелых ситуациях проводится частичная витрэктомия.

В стекловидном теле создается высокая концентрация вориконазола, низкая концентрация эхинокандинов (каспофунгина, микафунгина, анидулафунгина).

Длительность лечения составляет 4—6 недель. Критерии отмены противогрибковых препаратов — ликвидация клинических симптомов инфекции и регрессия или стабилизация размеров очагов, выявляемых при офтальмоскопии.

Кандидозный эндокардит, перикардит, миокардит, тромбоз

У иммунокомпрометированных больных эти осложнения возникают при гематогенной диссеминации *Candida* spp.

Симптомы — как при бактериальном поражении.

Диагностика. Обнаружение *Candida* spp. в материале из пораженных клапанов сердца, эндокарда и др. или наличие непосредственной связи между выделением *Candida* spp. из гемокультуры и появлением симптомов диссеминации инфекционного процесса.

Лечение

Препарат выбора

- Каспофунгин, в первый день 70 или 150 мг, в последующие дни по 50 или 150 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Альтернативный препарат

- Липидный комплекс амфотерицина В, 3—5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

При стабилизации симптомов инфекции (улучшении) и при выделении флуконазолчувствительных *Candida* spp.

- Флуконазол, 400—800 мг внутривенно или внутрь 1 раз в сутки.

Оперативное лечение: удаление инфицированных клапанов сердца, перикардэктомия при перикардите.

Длительность лечения кандидозного эндокардита после хирургического вмешательства составляет не менее 6 недель; при наличии абсцессов и других осложнений лечение занимает более продолжительный период. Если операцию на клапанах не проводят, то назначают пожизненно флуконазол в дозе 400—800 мг в сутки внутрь или внутривенно 1 раз в сутки.

Лечение кандидозного перикардита и миокардита продолжается несколько месяцев.

Кандидоз мочевыводящих путей

Клинические проявления — цистит, пиелонефрит, острый диссеминированный кандидоз.

Факторы риска. К факторам риска относят факторы, индуцирующие развитие инвазивного кандидоза, дополнительный фактор — катетеризация мочевого пузыря.

Симптомы. При кандидозном цистите — частые болезненные мочеиспускания; при пиелонефрите — боль в поясничной области, боль при мочеиспускании, температура; при гематогенной диссеминации кандид может быть только лихорадка.

Диагностика. Диагноз ставят на основании выделения *Candida* spp. из мочи. Необходимо провести идентификацию возбудителя до вида и определить его чувствительность.

Показания к назначению противогрибковых препаратов: наличие признаков инфекции и неоднократное (не менее двух раз) выделение *Candida* spp. из мочи; бессимптомная кандидурия у больных с нейтропенией.

Бессимптомная кандидурия у больных **без нейтропении** свидетельствует о колонизации слизистой оболочки нижних отделов мочевыводящих путей кандидами, лечение противогрибковыми препаратами не проводят. У этих больных устранение факторов риска, например отмена антибиотиков или глюкокортикоидов либо удаление катетера из мочевого пузыря, приводит к прекращению выделения кандид из мочи.

Лечение

Кандидозный цистит

Выделение флуконазолчувствительных *Candida* spp.

- Флуконазол, 200 мг внутривенно или внутрь 1 раз в сутки.

Выделение флуконазолрезистентных *Candida* spp.

- Амфотерицин В, 0,3—0,6 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.
- Флуцитозин, по 25 мг/кг внутривенно 4 раза в сутки.

Орошение мочевого пузыря амфотерицином В допустимо лишь при выделении флуконазолрезистентных *Candida* spp., например *Candida*

glabrata. Необходимо отметить, что при таком методе лечения наблюдается высокая частота рецидивов.

Кандидозный пиелонефрит

Выделение флуконазолчувствительных *Candida* spp.

- Флуконазол, 400 мг внутривенно или внутрь 1 раз в сутки.

Выделение флуконазолрезистентных *Candida* spp.

- Амфотерицин В, 0,5—0,7 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки, — монотерапия или в сочетании с флуцитозином, по 25 мг/кг внутривенно 4 раза в сутки.

Липидные формы амфотерицина В не применяют для лечения кандидозного пиелонефрита по причине низкой концентрации препарата в паренхиме почек. По той же причине не назначают эхинокандиды и вориконазол.

Длительность лечения кандидозного цистита флуконазолом составляет 2 недели. Если цистит обусловлен флуконазолрезистентными *Candida* spp., то лечение амфотерицином В или флуцитозином проводят в течение 7—10 дней.

Продолжительность лечения кандидозного пиелонефрита составляет 2 недели.

Эмпирическое назначение противогрибковых препаратов

Данный подход подразумевает назначение системных противогрибковых препаратов при первых симптомах инвазивного микоза (как правило, это только высокая температура) у отдельной группы больных гемобластозами с предполагаемой длительной нейтропенией, к которой относят больных острым лейкозом, миелодиспластическим синдромом, реципиентов аллогенных СКК.

Показания к эмпирическому назначению системных противогрибковых препаратов: при нейтропении — на 4—7-й день персистирующей лихорадки или при повторном подъеме температуры на фоне адекватной терапии антибиотиками широкого спектра действия при условии отсутствия других клинических симптомов, а также радиологических и лабораторных данных за иную инфекцию или другой инвазивный микоз.

Лечение

Препарат выбора

- Каспофунгин, в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Абсолютные показания для назначения каспофунгина: высокий риск возникновения сочетанной токсичности (больные после трансплантации аллогенных СКК), тяжелое соматическое состояние (нарушения ритма сердца, дыхательная недостаточность), тяжелые токсические реакции на введение амфотерицина В.

Альтернативные препараты

- Вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, с переходом на пероральный прием по 200 мг 2 раза в сутки.

- Амфотерицин В, 0,8—1,0 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

Амфотерицин В назначают при стабильной гемодинамике, нормальной функции почек, нормальном уровне калия в крови, отсутствии одновременного применения нефротоксичных препаратов, отсутствии острой почечной недостаточности в анамнезе. При наличии вышеуказанных признаков применение амфотерицина В не рекомендуется.

- Липидный комплекс амфотерицина В, 5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.
- Коллоидно-дисперсная форма амфотерицина В, 4 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

Липидные формы амфотерицина В назначают при почечной недостаточности (превышение допустимого уровня креатинина в сыворотке на 10—15%, подтвержденное двумя исследованиями) и тяжелых токсических реакциях при инфузии амфотерицина В.

Длительность лечения составляет 10—14 дней.

Превентивная терапия инвазивного микоза

Этот подход к лечению инвазивных микозов при гемобластозах стали реализовывать после существенного прорыва в диагностике инвазивного аспергиллеза — создания теста на антиген *Aspergillus* spp. (галактоманнан) и совершенствования радиологических исследований (появление компьютерной томографии высокого разрешения, мультиспиральной компьютерной томографии).

Данный подход представляет собой раннюю терапию инвазивного микоза — назначение противогрибковых препаратов при начальных признаках инвазивного микоза после определения галактоманнана или проведения компьютерной томографии легких.

Следует отметить, что полного согласия в отношении показаний к превентивной терапии противогрибковыми препаратами нет, однако лечение начинают после получения результатов лабораторных и/или радиологических исследований, свидетельствующих о наличии возможной инфекции. Температура при этой тактике не является обязательным симптомом, поскольку инвазивный аспергиллез может протекать без лихорадки.

Показаниями к превентивной терапии противогрибковыми препаратами являются двукратный положительный результат определения антигена *Aspergillus* spp. (галактоманнан) в крови в отсутствие пневмонии и, наоборот, пневмония с радиологическими признаками, не строго характерными для инвазивного аспергиллеза, которая сохраняется или прогрессирует на фоне применения антибиотиков у больных с факторами риска инвазивного аспергиллеза.

Превентивную терапию противогрибковыми препаратами проводят больным, входящим в группу высокого риска возникновения инвазивного аспергиллеза (острый лейкоз, миелодиспластический синдром, реципиенты аллогенных СКК).

Лечение

- Вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, с переходом на пероральный прием по 200 мг 2 раза в сутки.
- Каспофунгин, в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Инвазивный аспергиллез

Инвазивный аспергиллез является ведущей грибковой инфекцией в современной гематологии. В общей структуре инвазивных микозов у больных гемобластозами доля инвазивного аспергиллеза достигает 80%. Первичный очаг локализуется в легких (90—95%) и в придаточных пазухах носа (5—10%). Инвазивный аспергиллез преобладает у реципиентов аллогенных СКК, особенно неродственных, у больных острым лейкозом, чаще при миелоидном варианте, и миелодиспластическом синдроме.

Возбудители — в основном *Aspergillus fumigatus* и *Aspergillus flavus*, реже *Aspergillus niger* и другие виды.

Факторы риска. Основными факторами, индуцирующими развитие инвазивного аспергиллеза, являются гранулоцитопения (нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$) длительностью 10 и более дней на момент диагностики или в течение 60 дней до развития инвазивного аспергиллеза; трансплантация аллогенных СКК, лечение глюкокортикоидами и другими препаратами, приводящими к подавлению функции Т-лимфоцитов (циклоспорин, блокаторы ФНО α , алемтузумаб). Высокое содержание *Aspergillus* spp. в воздухе стационара при ремонтно-строительных работах приводит к учащению случаев инвазивного аспергиллеза.

Инвазивный аспергиллез легких

Симптомы. Начальные признаки скудные, в большинстве случаев бывает только лихорадка. В то же время температура не относится к специфическим симптомам инвазивного аспергиллеза: инфекция может развиваться при нормальной или субфебрильной температуре, особенно у реципиентов аллогенных СКК. Другими симптомами являются кашель, сухой или с мокротой, кровохарканье, боль в грудной клетке, одышка. При прогрессировании инфекции могут возникнуть легочное кровотечение, дыхательная недостаточность, спонтанный пневмоторакс. У 30—40% больных происходит диссеминация инвазивного аспергиллеза, чаще в головной мозг или печень. В головной мозг аспергиллы попадают гематогенным путем или распространяясь из околоносовых пазух.

Диагностика инвазивного аспергиллеза легких

Критерии диагностики инвазивного аспергиллеза легких:

- изменения в легких, характерные для инвазивного аспергиллеза, выявленные при КТ или рентгенографии грудной клетки;
- выделение культуры *Aspergillus* spp. из мокроты, жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) или биоптата легкого либо обнаружение истинного септированного мицелия из биоптата (аспирата) при гистологическом или цитологическом исследовании;
- выявление антигена *Aspergillus* spp. (галактоманнан) в сыворотке (индекс оптической плотности от 0,5 до 0,7 при исследовании двух образцов сыворотки или 0,7 и более при исследовании одного образца);
- выявление антигена *Aspergillus* spp. (галактоманнан) в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (индекс оптической плотности 1,0 и более).

Радиологические особенности инвазивного аспергиллеза легких

- Ранняя диагностика инвазивного аспергиллеза легких возможна только по данным современной компьютерной томографии — КТ высокого разрешения или мультиспиральной КТ. Рентгенография из диагностики инвазивного аспергиллеза должна быть исключена по причине позднего выявления поражений в легких.
- Радиологические проявления инвазивного аспергиллеза легких не являются строго специфичными. Характерны очаги с ровными контурами или инфильтраты треугольной формы, обращенные основанием к плевре, преобладает субплевральное расположение. На раннем этапе инфекции определяется симптом «ореола» (область разрежения, которая представляет собой геморрагический инфильтрат, окружающий некротизированную ткань легкого), в более отдаленные сроки — симптом «серпа» (формирование воздушной полости в виде полумесяца) или образование полости.

Диагноз инвазивного аспергиллеза устанавливают на основании наличия факторов риска, радиологических изменений, характерных для инвазивного аспергиллеза, в сочетании с микологическим подтверждением (положительный результат определения галактоманнана в крови или жидкости БАЛ, либо выделение культуры *Aspergillus* spp. из биоптата или жидкости БАЛ, либо обнаружение истинного септированного мицелия при микроскопии биоптата или жидкости БАЛ).

Мониторинговые исследования

В процессе лечения противогрибковыми препаратами проводят мониторинг:

- определение антигена *Aspergillus* spp. (галактоманнан) в крови 1—2 раза в неделю;
- КТ легких каждые 2 недели, при клинической неэффективности лечения — чаще.

Стойко положительные результаты определения галактоманнана (индекс оптической плотности $> 0,5$) при терапии инвазивного аспер-

гиллеза относятся к неблагоприятным факторам прогноза (достоверно выше летальность).

При повышении числа нейтрофилов (более $0,5 \times 10^9/\text{л}$) объем поражения в легких может увеличиваться, в то время как отмечается улучшение клинического состояния больного. В этих случаях модификацию противогрибковой терапии не проводят.

Радиологические проявления, относящиеся к характерным для инвазивного аспергиллеза, могут быть при инфекции, вызванной другими микроорганизмами, или при иных патологических состояниях. Это следует учитывать, особенно когда диагноз инвазивного аспергиллеза установлен только по данным радиологического исследования без микологического подтверждения. В таких случаях при клинической и радиологической неэффективности противогрибковой терапии активно проводят инвазивные диагностические исследования легких (БАЛ, биопсия).

Лечение инвазивного аспергиллеза

Основные принципы эффективной терапии инвазивного аспергиллеза:

- своевременная диагностика;
- незамедлительное назначение противогрибковых средств при подозрении на инвазивный аспергиллез;
- назначение эффективных препаратов на первом этапе лечения.

Не следует стремиться доказывать этиологию всех случаев инвазивного аспергиллеза, проводя биопсию легкого или ожидая результаты культуральных исследований; необходимо назначать эффективные противогрибковые препараты в адекватных дозах при подозрении на аспергиллез. Такая тактика обусловлена стремительным ростом мицелиальных грибов, особенно у больных с нейтропенией, когда в течение 24 часов *Aspergillus* spp. в паренхиме легкого разрастаются на 1—2 см.

Препарат выбора

- Вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, с переходом в дальнейшем на пероральную форму по 200 мг 2 раза в сутки (прием натощак или через 1 час после еды).

Вориконазол не назначают больным печеночными порфириями. Этой категории больных лечение проводят каспофунгином.

Альтернативные препараты

- Каспофунгин, в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки.
- Липидный комплекс амфотерицина В, 5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.
- Амфотерицин В, 1,0 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

Лечение амфотерицином В проводят только в тех случаях, когда в стационаре нет других препаратов, рекомендованных для лечения инвазив-

ного аспергиллеза. Не назначают амфотерицин В больным с почечной недостаточностью, а также при одновременном лечении другими нефротоксичными препаратами.

Не начинают лечение инвазивного аспергиллеза итраконазолом по причине низкой биодоступности препарата, а также позаконазолом в суспензии.

Лечение инвазивного аспергиллеза не проводят микафунгином ввиду отсутствия доказательств эффективности данного препарата при этой патологии.

Использовать сочетание противогрибковых препаратов в качестве терапии первой линии не рекомендуется.

Тактика цитостатической терапии при инвазивном аспергиллезе у взрослых пациентов

- Введение цитостатических препаратов приостанавливают во всех случаях терапии острого лимфобластного лейкоза.
- Удлиняют интервалы между курсами ПХТ при ремиссии.
- Следующий курс ПХТ больным в ремиссии проводят с меньшим миелосупрессивным эффектом.
- Курс ПХТ больным в ремиссии проводят при сокращении очага на 50% от исходной величины.
- При РТПХ сокращают дозу глюкокортикоидов или назначают иммуносупрессивные препараты другого ряда.

Хирургическое лечение инвазивного аспергиллеза легких — удаление инфильтратов:

- расположенных около крупных сосудов или перикарда;
- при активном кровохарканье из отдельного очага;
- приведших к инвазии в плевральную полость или ребра.

Длительность терапии составляет не менее 6—12 недель.

Критерий отмены противогрибкового препарата — регрессия очагов в легких.

Нормальные значения галактоманна в сыворотке крови или в жидкости БАЛ не являются основанием для прекращения противогрибковой терапии.

У больных, излеченных от инвазивного аспергиллеза, в легких могут определяться остаточные изменения в виде паренхиматозных тяжей или небольших полостей. Этим больным вновь назначают противогрибковые препараты в период очередной иммуносупрессии.

Применения итраконазола у больных гемобластозами следует избегать по причине его низкой эффективности.

Инвазивный аспергиллезный риносинусит

Симптомы: затруднение носового дыхания, выраженная локальная боль в области пораженной околоносовой пазухи, периорбитальный отек на стороне поражения, асимметрия лица. На слизистой оболочке нижней стенки и/или перегородки носового хода имеются некроз или изъязвления. При прогрессировании инвазивного аспергиллеза возни-

кает деструкция мягкого и твердого неба, деструкция костей лицевой части черепа.

Диагностика аспергиллезного риносинусита:

- радиологические признаки инфекции в придаточных пазухах носа;
- выделение культуры *Aspergillus* spp. из биоптата некротизированной слизистой оболочки носа или аспирата придаточных пазух носа либо обнаружение мицелия грибов при гистологическом или цитологическом исследовании биоптата (аспирата).

Лечение аспергиллезного риносинусита: используют те же препараты, что при инвазивном аспергиллезе легких.

Резистентный инвазивный аспергиллез

Критерии диагностики: сохранение клинических признаков инфекции и отрицательная динамика в легких по данным КТ не ранее чем через 7 дней от начала лечения.

Лечение

Назначают сочетание противогрибковых препаратов, добавляя к вориконазолу каспофунгин, или назначают противогрибковый препарат другой группы, отменяя препарат первой линии.

Варианты терапии

- Сочетание вориконазола и каспофунгина (в стандартных дозах внутривенно).
- Каспофунгин, в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки.
- Липидный комплекс амфотерицина В, 5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.
- Позаконазол, по 400 мг внутрь 2 раза в сутки, если не использовались азолы на первом этапе лечения инвазивного аспергиллеза.

Дополнительные методы лечения инвазивного аспергиллеза

- Применение препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора допустимо у больных инвазивным аспергиллезом. Тем не менее эти препараты не относятся к абсолютно необходимому компоненту терапии, поскольку нет убедительных доказательств их эффективности при инвазивном аспергиллезе.
- Интерферон γ используют в дополнение к противогрибковой терапии при рефрактерном инвазивном аспергиллезе.
- Трансфузии гранулоцитов могут быть применены при рефрактерном к лечению инвазивном аспергиллезе. При переливании крайне важным является адекватное количество гранулоцитов, что затрудняет реализацию этого метода терапии у взрослых. Введение гранулоцитов может осложниться развитием трансфузионных реакций; к наиболее тяжелым относятся нарушения дыхания вследствие гипоксии и внезапное появление легочных инфильтратов.

Инвазивный аспергиллез ЦНС

Поражение аспергиллами ЦНС происходит в результате диссеминации — гематогенной или из соседнего органа (инвазия грибов из околоносовых пазух).

Критерии диагностики:

- неврологические симптомы (судороги, гемипарез, нарушения сознания и др.);
- выявление очагов в головном мозге при КТ или МРТ;
- наличие первичного очага инвазии аспергиллами в легких или околоносовых пазухах.

В части случаев возможен положительный результат определения антигена *Aspergillus* spp. (галактоманнана) в спинномозговой жидкости.

Лечение инвазивного аспергиллеза ЦНС

Лечение включает назначение противогрибкового препарата и, по возможности, хирургическое удаление очага в головном мозге.

Препарат выбора

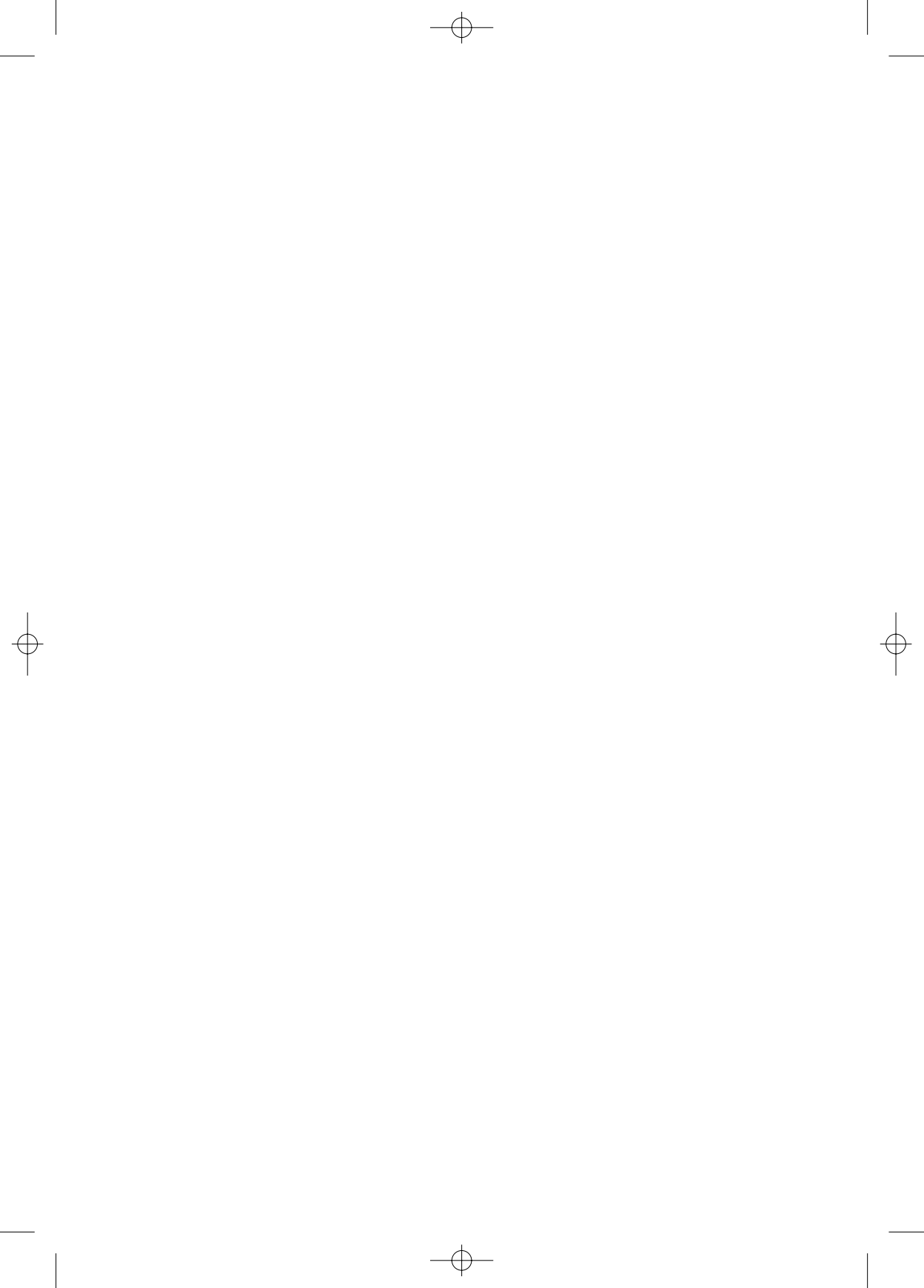
- Вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, с переходом в дальнейшем на пероральную форму по 200 мг 2 раза в сутки (прием натощак или через 1 час после еды).

При непереносимости или неэффективности вориконазола назначают:

- Липидный комплекс амфотерицина В, 5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.
- Позаконазол, по 400 мг внутрь 2 раза в сутки.

Противогрибковые препараты, включая амфотерицин В, интратекально или в очаг поражения не вводят.

Хирургическое лечение заключается в резекции очага в головном мозге, которую проводят при условии, что не будет усугубления неврологических нарушений.



**Т. Ц. Гармаева, Е. А. Михайлова,
С. М. Куликов, Ф. П. Филатов,
А. Б. Судариков, В. Г. Савченко**

**Протокол мониторинга
вирусологического статуса
больных заболеваниями
системы крови как группы
высокого риска
внутрибольничного
инфицирования
гемотрансмиссивными
вирусными инфекциями**

Руководители протокола

В. Г. Савченко

С. М. Куликов

Координаторы

Т. Ц. Гармаева
+7 (903) 252-79-19
garmaeva@yandex.ru

Е. А. Михайлова
тел. +7 (495) 613-2690
mea@blood.ru

Ответственные соисполнители

А. Б. Судариков

Ф. П. Филатов

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Введение

Риск внутрибольничного инфицирования пациентов гемотрансмиссивными вирусными инфекциями, из которых наиболее опасны гепатит В, гепатит С и ВИЧ-инфекция, до настоящего времени является одной из важнейших проблем здравоохранения в мире и в России [1—3]. Особенно актуальна данная проблема у гематологических больных как группы высокого риска инфицирования перечисленными инфекциями [4—6]. Больные заболеваниями системы крови представляют уникальную популяцию, которой проводят длительную программную цитостатическую и иммуносупрессивную терапию основного заболевания. Проведение такого высокоэффективного, но и многозатратного лечения невозможно без адекватной заместительной трансфузионной терапии донорскими компонентами крови, оптимальный уровень которой еще не достигнут [7—9]. Последние десятилетия деятельности мировых служб крови показали, что при трансфузиях донорских компонентов крови риск передачи гемотрансмиссивных вирусных инфекций значителен [2]. Специфическое серологическое скрининг-тестирование доноров уменьшает, но полностью не исключает возможную передачу вирусных агентов [2, 10—12]. Одним из основных и ведущих факторов риска инфицирования вирусами гепатитов В и С (ВГВ и ВГС) больных заболеваниями системы крови являются многочисленные, массивные по объему трансфузии.

По данным официальной статистики, в России, несмотря на снижение заболеваемости острыми гепатитами В и С, наблюдается высокий уровень регистрации хронических гепатитов В и С [13]. В структуре хронических вирусных гепатитов в г. Москве более 80% приходится на хронический гепатит С. По данным И. В. Шахгильдяна и соавт., диагностика хронических гепатитов В и С в нашей стране остается далеко не полной, и значительная часть больных хроническими формами инфекций с легкими и умеренно выраженными клинико-лабораторными симптомами проходят как «носители гепатитов В и С», несмотря на наличие у них отчетливо выраженного, активного инфекционного процесса в печени [13]. Неблагополучная эпидемиологическая ситуация в стране по распространенности ВГВ и ВГС среди населения неизбежно сказывается на отборе потенциальных доноров крови и осложняет обеспечение вирусной безопасности трансфузий компонентов крови. Как правило, остро протекающие инфекционные заболевания, причиной которых служит заражение ВГВ и/или ВГС, своевременно распознают и диагностируют. Больные хроническими гепатитами В и С, которые протекают чаще всего незаметно и для больного, и для окружающих его лиц, являются основным источником и резервуаром этих вирусов в популяции. До 96% больных острым гепатитом В заражаются от лиц с хроническими формами ВГВ-инфекции [13].

На этом фоне критически высок риск инфицирования ВГВ и ВГС больных заболеваниями системы крови, являющихся реципиентами

многочисленных компонентов крови от большого числа разных доноров. За время госпитализации и продолжительного лечения больным выполняют многочисленные лечебно-диагностические манипуляции, оперативные вмешательства, инвазивные исследования [14, 15]. Скудость и неспецифичность симптомов хронических вирусных заболеваний печени приводит к поздним обращениям за врачебной помощью. Значительно чаще положительные тесты на маркеры ВГВ и ВГС обнаруживают при обследованиях случайно. Вирусологическое обследование и мониторинг вирусологического статуса доноров компонентов крови заслуживает самого пристального внимания из-за возможности получить от них инфицированные компоненты крови. Высокая распространенность ВГВ и ВГС среди населения может отражаться и на донорской популяции, но популяция доноров не является простым слепком общей популяции. Перечень общеизвестных, традиционных популяционных факторов риска инфицирования ВГВ и ВГС может служить критерием для выделения определенных социальных и демографических групп риска [16]. Повышенная частота обнаружения ВГВ и ВГС в той или иной группе риска связана с частотой, длительностью, интенсивностью кровоконтактов с источником инфекции — больным или носителем. Вероятность инфицирования ВГВ и ВГС больных зависит от характера профессиональной деятельности доноров, неблагоприятных социально-экономических условий, а также от путей и способов передачи инфекции. В каждой социодемографической или медицинской группе риска присутствует свой набор факторов риска, воздействующих с определенной интенсивностью и частотой. Именно вклад каждого фактора риска в общий суммарный риск инфицирования больного гемотрансмиссивными вирусными инфекциями служит своеобразным индикатором для отбора доноров компонентов крови.

За последние десятилетия разработаны и стали широко доступны в клинической практике высокочувствительные молекулярно-генетические методы выявления нуклеиновых кислот и антигенов ВГВ и ВГС, благодаря чему произошли кардинальные изменения в расшифровке и понимании биологии этих повсеместно распространенных гемотрансмиссивных вирусов [17, 18]. Изменились и клиническая картина гепатитов В и С, и течение инфекционного процесса, и их диагностика. Значительно чаще стали регистрировать латентные, бессимптомные, вызванные мутантными штаммами вирусов формы инфекционного поражения печени. Посттрансфузионные гепатиты В и С чаще всего проявляются именно как хронические вирусные инфекции, отличающиеся стертой течения и скудостью клинических и биохимических симптомов даже у больных без нарушений иммунитета. У больных с нарушенным иммунитетом отмечается наиболее высокая частота хронического течения гепатитов В и С. Дисфункция клеточного и гуморального иммунитета способствует персистенции гепатотропных вирусов [19, 20]. Посттрансфузионное инфицирование ВГВ и ВГС больных с нарушениями иммунитета, как правило, приводит к бессимптомному и хроническому течению этих вирусных инфекций.

У больных заболеваниями системы крови на фоне программной иммуносупрессивной и химиотерапии создаются условия, при которых элиминация вируса с формированием первично-хронического течения гепатита становится практически невозможной [21]. Несмотря на малосимптомное течение гепатита С у больных гемобластозами и депрессиями кроветворения, когда затруднено выявление рутинных сывороточных вирусных маркеров, при гистологическом исследовании биоптатов печени обнаруживают тяжелые воспалительные изменения, вплоть до цирроза [22, 23]. Среди больных заболеваниями системы крови как группы высокого риска внутрибольничного трансфузионного инфицирования ВГВ и ВГС высока частота клинической манифестации гепатитов В и С после обнаружения первых положительных серологических и/или молекулярно-генетических маркеров вирусных инфекций. Вирусные гепатиты В и С у этих больных протекают чаще всего с незначительной клинической симптоматикой на фоне выраженной иммуносупрессии вследствие основного заболевания и проводимой цитостатической, иммуносупрессивной терапии. Кроме того, у данной группы больных появление признаков дисфункции печени, печеночного повреждения и печеночной недостаточности может быть обусловлено другими причинами, среди которых наиболее частые — специфическое поражение печени, токсические эффекты цитостатических, антибактериальных, противогрибковых, противовирусных препаратов, а также инфицирование другими вирусами, преимущественно герпесвирусами и парвовирусом В19 [24—26]. Поэтому раннее, своевременное выявление преимущественно прямых и достоверных молекулярно-генетических маркеров ВГВ и ВГС имеет для этой когорты больных чрезвычайно важное значение. Раннее проведение тестов на маркеры ВГВ и ВГС необходимо для своевременной диагностики и принятия профилактических и терапевтических решений по ведению больных с гепатитами В и С, а также для оценки, контроля и управления эпидемиологической обстановкой в отделении.

Успешно завершив все этапы высокотехнологичного лечения, пациент возвращается к обычной повседневной жизни, часто не зная о своем нынешнем вирусологическом статусе по ВГВ и ВГС. Без активного мониторинга вирусологического статуса больных с нарушениями иммунитета из групп высокого риска инфицирования гемотрансмиссивными инфекциями об изменениях статуса и сероконверсии могут не подозревать ни врач, ни больной. Не имея информации о своем возможном инфицировании ВГВ и/или ВГС, не предпринимая никаких профилактических и противоэпидемических мер, успешно излечившиеся больные заболеваниями системы крови пополняют когорту резервуаров и источников заражения ВГВ и ВГС, в том числе внутрибольничного. Согласно литературным данным, корреляции между клиническими проявлениями хронических гепатитов В и С и вирусной нагрузкой нет, особенно при коинфицировании, что наиболее характерно для гематологических больных [27, 28]. По данным Blackard с соавт. [29], при коинфицировании ВГС + ВГВ вирусная нагрузка намного выше, чем при моноинфицировании.

При латентном течении острых и хронических гепатитов В и С у больных с нарушенным иммунитетом может быть обнаружен активный репликативный процесс с высокой вирусной нагрузкой [22, 30]. С другой стороны, бессимптомное течение вирусного поражения печени, своевременно не диагностированное в ходе программной терапии острых лейкозов и апластической анемии, может довольно быстро привести к развитию острой печеночной недостаточности и смертельному исходу уже после завершения терапии основного заболевания, когда происходит восстановление нарушенных функций гуморального и клеточного иммунитета.

По данным проведенного нами исследования, на фоне высоких темпов изменения вирусологического статуса больных заболеваниями системы крови была выявлена высокая распространенность коинфицирования ВГВ + ВГС. При помощи статистического анализа показано, что вероятность последовательного или одновременного коинфицирования ВГВ + ВГС у больных намного выше, чем вероятность первоначального изолированного моноинфицирования ВГВ или ВГС. Доказано, что риски инфицирования ВГВ и ВГС не являются независимыми. Из полученных данных следует, что если у больного из группы высокого риска обнаружен любой маркер ВГВ и/или ВГС, то необходим целенаправленный расширенный вирусологический мониторинг и по ВГВ, и по ВГС для активного выявления коинфицирования этими двумя вирусами. По данным этого же проспективного исследования, у больных, коинфицированных ВГВ + ВГС, отмечается самая высокая частота клинической манифестации гепатитов В и С. Диагностика коинфицирования ВГВ + ВГС вследствие вирусного взаимодействия и возможного взаимного ингибирующего влияния даже у иммунокомпетентных лиц представляет немалые трудности. У больных заболеваниями системы крови без мониторинга вирусологического статуса по ВГВ и ВГС обнаружить коинфицирование еще труднее и не всегда возможно. Поэтому выявление этого, безусловно, отягощающего фактора у больных с нарушенным иммунитетом должно стать предметом дальнейшего изучения.

Проблема гепатитов В и С у больных заболеваниями системы крови, получающих многочисленные трансфузии и большое количество лечебно-диагностических манипуляций на фоне выраженных расстройств иммунитета, приобрела особую значимость, так как в условиях выраженной иммуносупрессии обнаруживать маркеры и интерпретировать общепринятые серологические и иммунологические тесты на маркеры ВГВ и ВГС сложно. Описано, что у больных со сниженным иммунитетом нарушаются последовательность и фазность появления специфических антигенов и антител к ВГВ и ВГС, вплоть до их отсутствия или невыявления в положенные сроки [31—34]. Поэтому больным заболеваниями системы крови как группе высокого риска трансфузионного и внутрибольничного инфицирования ВГВ и ВГС требуется повышенное комплексное клиническое и эпидемиологическое внимание с целью своевременного выявления прямых, ранних, высокочувствительных молекулярно-генетических и более поздних, иммунологически опосредован-

ных, специфических маркеров гепатитов В и С путем постоянного мониторинга за их вирусологическим статусом. Целенаправленный мониторинг темпов или динамики изменений вирусологического статуса больных на разных этапах программной терапии острых лейкозов и апластической анемии, включая трансплантацию стволовых кроветворных клеток, поможет в выборе дальнейшей профилактической и терапевтической тактики. Показано, что инфицирование ВГВ и ВГС *de novo* или реактивация латентного инфекционного процесса (что крайне сложно дифференцировать в условиях высоких ежедневных нагрузок вышеперечисленных факторов риска) неизбежно приводят к клинической реализации заболевания — развитию гепатитов В и С, а также к увеличению риска смерти. Несмотря на разработку и успешное применение в последние годы новейших противовирусных препаратов, достичь полной эрадикации ВГВ и ВГС пока невозможно [35, 36].

Дисфункция клеточного и гуморального иммунитета, свойственная больным гемобластозами и депрессиями кроветворения и вследствие основного заболевания, и вследствие цитостатического и иммуносупрессивного лечения, также приводит к бессимптомности течения этих инфекций и ограничивает возможности стандартных иммунологических методов выявления антигенов этих вирусов и антител к ним. В этих условиях для обнаружения специфических маркеров ВГВ и ВГС нужен комплексный мониторинг вирусологического статуса с привлечением ПЦР-диагностики и современных методов иммуноферментного анализа. Нужен он и для диагностики у больных гемобластозами и депрессиями кроветворения латентных гепатитов В и С, которые чреватые неожиданно быстрым развитием опасных осложнений в случае восстановления иммунного ответа.

У больных заболеваниями системы крови имеется широкий спектр причин поражения печени. На этом фоне выявление больных, инфицированных ВГВ и ВГС, существенно затруднено. Поскольку клинические симптомы гепатитов В и С неспецифичны, а причин для изменений лабораторно-биохимических показателей функции печени у больных много, врач может утратить настороженность. Врачи часто думают о возможном токсическом повреждении печени вследствие лекарственного воздействия, не проводя больному расширенный вирусологический мониторинг по ВГВ и ВГС. О развитии у этих больных гепатитов В и С следует судить и на основании комплексной динамической оценки клинико-биохимических данных, и по результатам расширенного вирусологического тестирования. Проведение больным из группы высокого риска инфицирования ВГВ и ВГС, страдающим нарушениями иммунитета, только серологического, причем однократного тестирования на HBsAg и антитела к ВГС при поступлении в стационар не может считаться достаточным, в том числе вследствие недостаточности образования и защитных свойств противовирусных антител. Следовательно, в диагностике этих заболеваний у данной группы больных первостепенное значение приобретает не только выявление иммунологических маркеров, но и определение нуклеиновых кислот — ДНК ВГВ и РНК ВГС — с помощью

ПЦР. При суждении о наличии виремии и ее степени следует полагаться именно на эти данные обследования больного острым лейкозом или апластической анемией. Таким образом, специфическая диагностика гепатитов В и С у больных заболеваниями системы крови наряду с использованием общеизвестных, стандартных подходов к выявлению различных маркеров этих вирусов требует обязательного применения ПЦР-диагностики в связи с возможным нарушением процессов антителообразования вследствие расстройств иммунитета в результате основного заболевания, цитостатического воздействия и иммуносупрессивного лечения.

В период долгосрочного наблюдения за больными отмечалось значительное увеличение частоты обнаружения у них маркеров ВГВ и ВГС, особенно ВГВ, что, возможно, связано не только с новыми случаями инфицирования, но и с реактивацией ВГВ на фоне цитостатической, иммуносупрессивной, глюкокортикоидной терапии. У многих больных выявляли положительные маркеры коинфицирования обоими вирусами, что подтверждает взаимозависимость рисков инфицирования ВГВ и ВГС и косвенно соответствует литературным данным о том, что в условиях продолжающегося воздействия факторов риска инфицирование одним гепатотропным вирусом, нарушая и подавляя функцию Т-лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺, повышает вероятность инфицирования другим гепатотропным вирусом, а также ВИЧ [39]. Мониторинг вирусологического статуса больных позволяет активно выявлять коинфицирование опасными гемотрансмиссивными вирусными инфекциями. Более того, инфицирование больных заболеваниями системы крови ВГВ статистически значимо коррелирует с увеличением риска летального исхода [относительный риск (HR) = 2,36]. Наиболее выражена указанная взаимосвязь у больных апластической анемией (HR = 4,26) и острыми лейкозами (HR = 1,83).

Применение ПЦР-диагностики для выявления маркеров активной репликации вирусов (ДНК ВГВ и РНК ВГС) изменило представление о масштабности проблемы гепатитов В и С у больных с нарушенным иммунитетом, получающих многочисленные трансфузии компонентов крови от большого числа доноров. У больных с нарушенным иммунитетом, имеющих факторы высокого риска инфицирования ВГВ и ВГС, использование ПЦР-диагностики служит необходимым условием для определения виремии. Результаты проведенного исследования показали, что обнаружить впервые специфические маркеры ВГВ и ВГС и проследить за их динамикой у больных с нарушенным иммунитетом можно только при длительном, регулярном и активном мониторинговании этих показателей. Необходимо многократно, в динамике проводить исследования на ВГВ и ВГС в образцах костного мозга, биоптатах печени и селезенки больных, а не только в сыворотке или плазме крови. Наряду с гистологическим исследованием биоптатов костного мозга, печени и селезенки у больных острыми лейкозами и апластической анемией для диагностики вирусных инфекций следует выполнять иммуногистохимические исследования на антигены ВГВ и ВГС, так как именно эти результа-

ты являются наиболее значимыми для постановки диагноза гепатитов В и С у больных с нарушенным иммунитетом.

У больных гемобластозами и депрессиями кроветворения клиническое течение и диагностика гепатитов В и С отличаются значительным своеобразием, так как в большинстве случаев отсутствует адекватный иммунный ответ на внедрение вируса, нарушаются фазность и последовательность появления специфических антигенов и антител, что существенно затрудняет их выявление. Нарушения иммунитета у больных гемобластозами и депрессиями кроветворения ограничивают возможности стандартной иммунологической диагностики этих инфекций. Поэтому обнаружение молекулярно-генетических маркеров ВГВ и ВГС является абсолютно необходимым лабораторным методом диагностики у данной категории больных. Одна лишь серологическая диагностика гепатитов В и С у больных с факторами высокого риска не может считаться достаточной. Верификация диагноза гепатитов В и С у больных заболеваниями системы крови нередко приводит к необходимости прервать специфическую цитостатическую терапию, поскольку показано, что у больных острыми лейкозами, инфицированных ВГС, отмечаются периоды длительной аплазии костного мозга [38]. В свою очередь, длительные, затяжные перерывы в противоопухолевой терапии могут быть причиной повышения частоты развития рецидивов основного заболевания.

Таким образом, для ведения больных заболеваниями системы крови, которым заведомо требуются плановые переливания большого количества компонентов крови, особенно донорских тромбоцитов, необходимо с целью раннего выявления гемотрансмиссивных вирусных инфекций проводить лабораторный мониторинг вирусологического статуса качественными высокочувствительными методами генодиагностики.

Следует отметить, что в широкомасштабном использовании ПЦР-диагностики для выявления ДНК ВГВ и РНК ВГС нуждаются не только клинические, но и трансфузиологические подразделения службы крови страны — для тестирования доноров, исходного сырья для переработки, трансфузионных сред, компонентов крови, поступающих в клиники. Увеличение чувствительности тестирования пропорционально снижает остаточный риск трансфузионного инфицирования (ОРТИ) — основной количественный показатель вирусной безопасности службы крови. По данным, полученным из трех независимых друг от друга источников достоверной статистической информации большого объема, с помощью разных методов анализа была выполнена математическая оценка ОРТИ [40]. ОРТИ в России составляет в среднем 1 случай на 1057 единиц перелитых компонентов крови, что в 1000 раз превышает аналогичный показатель служб крови в странах Западной и Северной Европы, США, Канады.

Вирусная безопасность трансфузионной терапии — это глобальная проблема, решение которой возможно только целенаправленным и комплексным путем. Но уже сейчас, в качестве пилотного проекта, можно начинать с реформирования отдельных направлений, в частности создания специальной службы крови для больных — реципиентов многочис-

ленных трансфузий. Одной из основных причин высокой инфицированности ВГВ и ВГС компонентов крови является недостаточное управление популяцией доноров крови. Меры по обеспечению вирусной безопасности трансфузионной терапии для больных с заболеваниями системы крови должны быть направлены прежде всего на качественный и полноценный отбор доноров. Снижение ОРТИ гемотрансмиссивными вирусными инфекциями может быть достигнуто с помощью изменения процедур рекрутирования путем жесткого отбора доноров и перехода к безвозмездному донорству. Необходима организация кадрового донорства в виде создания регистров регулярно и полноценно обследуемых доноров для обеспечения компонентами крови реципиентов многочисленных трансфузий. Оптимальным решением является организация индивидуальных донорских пулов, подразумевающая максимально возможное уменьшение числа доноров компонентов крови на одного больного без снижения необходимого объема трансфузионной терапии. Для гематологических больных необходимо исключить возможность случайного донорства. При отборе доноров крови для больных с планируемой длительной трансфузионной терапией должны применяться более жесткие регламенты обследования с расширенным спектром лабораторных исследований, особенно в отношении ВГВ, и использованием высокочувствительных методов ПЦР-диагностики нуклеиновых кислот ВГВ и ВГС. Внедрение ПЦР-диагностики для тестирования доноров крови и костного мозга, поступающих в клинику компонентов крови, реципиентов многочисленных переливаний компонентов крови даст возможность значительно снизить ОРТИ и позволит своевременно обнаруживать инфицирование больных с нарушенным иммунитетом ВГВ и ВГС. Всеми доступными и известными способами необходимо уменьшать число доноров на одного больного: создавать индивидуальные пулы доноров и рационально управлять ими, широко внедрять методы аппаратно-аферезного получения концентратов тромбоцитов. Снизить риск трансфузионного инфицирования ВГВ и ВГС у гематологических больных можно также за счет повышения эффективности тромбоцитаферезов и увеличения их кратности, мониторинга больных, доноров компонентов крови и костного мозга, медицинского персонала расширенными серологическими методами и методами ПЦР-диагностики вирусных инфекций.

Проблема вирусной безопасности компонентов донорской крови отличается особой актуальностью для больных с многочисленными трансфузиями, у которых риск трансфузионного инфицирования ВГВ и ВГС за время лечения в сотни раз превосходит риск инфицирования реципиентов единичных переливаний. Поэтому внедрение высокочувствительных молекулярных методов генодиагностики гемотрансмиссивных вирусных инфекций в нашей стране следует начинать с обеспечения именно этой когорты больных. Накопленный опыт работы может быть достаточно быстро распространен службой крови для массового применения. Пришло время для внедрения обязательного тестирования методом ПЦР на ВГВ и ВГС каждого донора при каждой донации. Больным с на-

рушенным иммунитетом, получающим многочисленные трансфузии компонентов крови, необходимо особое, специальное трансфузиологическое обеспечение с повышенными требованиями к вирусной безопасности трансфузий.

Таким образом, для снижения риска инфицирования гемотрансмиссивными вирусными инфекциями необходимо внедрить в службу крови страны обязательную ПЦР-диагностику генетических маркеров гемотрансмиссивных вирусных инфекций у каждого донора крови и ее компонентов, особенно тромбоцитов, для которых невозможно применить карантинизацию и другие методы вирусной инаktivации. Нужно также проводить мониторинг вирусологического статуса всех больных, получающих многочисленные трансфузии компонентов крови, — при поступлении в стационар, в процессе лечения (не реже одного раза в месяц) и при выписке из стационара — с использованием ПЦР-диагностики. Если при поступлении плазмы на переработку осуществляется ее повторное тестирование, то почему при выдаче концентратов донорских тромбоцитов в клинические отделения для больных с нарушенным иммунитетом, имеющих высокий риск инфицирования ВГВ и ВГС, не проводится их дополнительное тестирование с помощью методов генодиагностики?

Таким образом, проспективное мониторирование вирусологического статуса больных заболеваниями системы крови как группы высокого риска инфицирования ВГВ и ВГС, факторов риска и индикаторов инфицирования позволяет выполнять углубленный динамический анализ частоты обнаружения маркеров ВГВ и ВГС при поступлении больных в стационар, то есть до начала терапии. Затем нужно осуществлять подробное текущее наблюдение за всеми событиями, происходящими с больным во время госпитализации на фоне терапии основного заболевания, и далее продолжать наблюдение за его судьбой после выписки из стационара и снятия с лечения, для того чтобы оценить отдаленные последствия вероятного инфицирования ВГВ и ВГС.

Специфические и неспецифические маркеры инфицирования ВГВ и ВГС

1. Серологические и молекулярно-генетические маркеры ВГВ и ВГС

К лабораторным специфическим маркерам ВГВ относятся: вирусная ДНК, антигены ВГВ (HBsAg, HBcAg, HBeAg) и антитела к ним (анти-HBs, анти-HBc IgM и IgG, анти-HBe). Критерием подтверждения диагноза острого гепатита В служит обнаружение в крови ДНК ВГВ, HBsAg, HBeAg, анти-HBc IgM.

HBsAg в клинической и эпидемиологической практике традиционно является основным критерием подтверждения диагноза гепатита В. При

остром гепатите В свободный HBsAg выявляется в крови достаточно рано, в последнюю неделю инкубационного периода и на протяжении первого месяца клинического периода (период серонегативного «окна» для HBsAg длится в среднем 49—59 дней с колебаниями от 30 до 80 дней). В более поздние сроки при остром циклическом течении гепатита присутствие HBsAg в крови может ограничиваться более коротким периодом, поэтому всегда следует стремиться к раннему первичному обследованию больных. Однако при всех методах индикации, даже при самых высокочувствительных, остается группа HBsAg-негативных больных острым гепатитом В; в основном это лица с поздними сроками обращения и, соответственно, обследования. По данным Momosaki с соавт. [40], у серонегативных пациентов остаются неясными иммунологические механизмы развития гепатита В. Определение последовательностей вирусной ДНК (HBV sequence) в ряде случаев выявляет атипичный гепатит В, вызванный вариантами штаммами ВГВ. В некоторых случаях отрицательные результаты тестов могут объясняться остаточной персистенцией ВГВ. Следовательно, отрицательные результаты определения HBsAg не могут служить основанием для исключения гепатита В.

ДНК ВГВ является надежным критерием диагностики острого гепатита В, служит маркером активной репликации вируса и закономерно обнаруживается в крови в раннюю фазу болезни. По данным из разных источников, ДНК ВГВ после заражения определяется в зависимости от способа инфицирования в сроки от 2—3 до 5—6 недель. Сроки обнаружения нуклеиновых кислот ВГВ и ВГС могут значительно уменьшаться при непосредственном попадании вирусов в кровь реципиентов после переливания им инфицированных компонентов крови. Определение ВГВ ПЦР-скринингом позволяет обнаруживать ДНК ВГВ и на ранних (так называемый период серонегативного «окна»), и на поздних стадиях острого гепатита В. ВГВ интегрируется в геномную ДНК инфицированных клеток хозяина во время хронической инфекции, что может способствовать развитию рака печени [41, 42].

Анти-HBs — антитела к поверхностному антигену ВГВ (HBsAg), отвечающие за защитный, предохранительный иммунитет. При классическом неосложненном течении острого гепатита В антитела обнаруживаются не сразу после исчезновения антигена. Продолжительность периода серонегативного «окна» может колебаться от нескольких недель до нескольких лет, но у большинства больных они появляются через 2—6 месяцев от начала болезни, то есть в фазу поздней реконвалесценции. Иногда антитела появляются позже, в период до 1 года. Сохраняются они долго, в среднем в течение 5 лет. Антитела обладают свойством нейтрализации вируса и могут рассматриваться как признак иммунитета. Определение антител имеет важное значение для оценки течения гепатита В и исхода заболевания и характеристики иммунного ответа. Анти-HBs относятся к классу IgG и свидетельствуют о ранее перенесенной инфекции. Обнаружение их в сочетании с анти-HBe рассматривают как критерий развития постинфекционного иммунитета и выздоровления. Анти-HBs — это единственные антитела, обладающие протективными

свойствами, нейтрализующие вирус. По нарастанию их уровня осуществляется контроль за эффективностью вакцинации. В диагностическом плане выявление антител может служить критерием ретроспективной диагностики гепатита с ранее неуточненной этиологией.

HBcAg — ядерный, сердцевинный (core) антиген — выявляется в составе нуклеокапсида вириона, свидетельствует об активной репродукции вируса. Он обнаруживается в ядрах гепатоцитов при морфологическом исследовании биоптатов печени и на аутопсии. В крови в свободном виде антиген не выявляется. Сердцевинное расположение HBcAg, близкое к ядру вируса, определяет его высокую иммуногенность. В сыворотке больного острым гепатитом В быстро появляются ранние **анти-HBc класса IgM**. Они обнаруживаются в высоких титрах уже в начале острой фазы болезни, еще до появления или в первые дни желтухи, иногда даже в конце инкубационного периода. Выявление анти-HBc IgM является убедительным критерием диагностики острого гепатита В. Эти антитела иногда обнаруживаются при отрицательных результатах определения HBsAg. Анти-HBc IgM циркулируют в крови в течение первых трех месяцев, а затем исчезают, что рассматривается как признак элиминации вируса и выздоровления.

Анти-HBc класса IgG появляются несколько позже и сохраняются значительно дольше, что ограничивает их значение в ранней диагностике острого гепатита В. Соответственно, в этих целях недостаточно информативно и определение суммарных анти-HBc без разделения на классы иммуноглобулинов. Анти-HBc может служить маркером перенесенной или хронической вирусной инфекции, чаще всего латентной, особенно в сочетании с ДНК ВГВ. Выявление данного маркера у доноров крови в развитых странах мира является причиной отвода донора от кроводачи.

HBeAg является высокоинформативным маркером активного инфекционного процесса. Его обнаружение характерно для стадии активной репликации вируса и нередко сочетается с выявлением полных частиц Дейна. HBeAg — это маркер острой фазы и активной репликации ВГВ, антиген инфекционности и высокой вирулентности ВГВ, который входит в состав ядра вируса. Наличие этого антигена свидетельствует о высокой заразности крови в дозах 0,00001—0,0001 мл. Он может обнаруживаться в инкубационном и продромальном периодах острого гепатита В, до 3,5 месяца после заражения. Как правило, определяется вместе с другими маркерами ВГВ при обострениях, реактивации хронических форм гепатита В. Обнаруживается в сыворотке у большинства больных острым гепатитом В. Обычно исчезает из крови раньше HBsAg. Высокие концентрации HBeAg соответствуют высокой ДНК-полимеразной активности. Обнаружение HBeAg является показанием для терапии современными противовирусными препаратами. При попадании крови, содержащей HBeAg, в кровь здорового человека заражение неизбежно. Поэтому очень важна своевременная диагностика HBeAg-негативных форм острого и хронического гепатита В. У больных с синдромом острого вирусного гепатита выявление HBeAg позволяет достоверно подтвердить но-

зологический диагноз. При этом следует учитывать, что свободный HBe-Ag исчезает из крови еще при продолжающейся циркуляции HBsAg, поэтому определение HBeAg информативно только в ранние сроки болезни.

Анти-HBe — антитела к антигену инфекционности HBeAg, характеризующие прекращение активной репликации и репродукции вируса и иммунную фазу сероконверсии. Появляются в остром периоде заболевания и сохраняются до 5—6 лет. Исчезновение HBeAg и появление антител обычно указывает на интенсивное выведение ВГВ из организма и уменьшение вирусной нагрузки в крови больного. Инфекционность крови больного гепатитом В существенно снижается. При хроническом гепатите В анти-HBe могут обнаруживаться в крови вместе с HBs-Ag. Сероконверсия, то есть смена HBeAg на анти-HBe, при хроническом активном гепатите служит прогностически благоприятным признаком, а при выраженных цирротических изменениях в печени определение этих антител не улучшает прогноз заболевания. Сероконверсия характеризует окончание инфекционного процесса, и выявление анти-HBe, как правило, свидетельствует о перенесенном гепатите В. Иммунологические маркеры анти-HBs, анти-HBe могут быть использованы только в целях ретроспективной диагностики ранее перенесенного гепатита В.

Для диагностики гепатита С, основанной прежде всего на обнаружении анти-ВГС с помощью методов иммуноферментного анализа, выявление РНК ВГС имеет принципиальное значение. Определение только одного серологического маркера может препятствовать своевременному, раннему и полному выявлению всех лиц, инфицированных ВГС.

Антитела к ВГС образуются медленно и появляются в крови от 2—4 месяцев до нескольких лет с момента инфицирования. У больных с ненарушенным иммунитетом эти антитела длительно персистируют и пригодны для выявления ВГС, являясь рутинным и скрининговым маркером. Однако большинство исследователей указывают на возможность их отсроченного образования и, соответственно, позднего обнаружения, особенно у больных со сниженным иммунитетом, у которых могут быть нарушены процессы антителообразования. Ядерный антиген ВГС может служить непрямым серологическим маркером репликации ВГС.

РНК ВГС — маркер активной репликации вируса. Количественное определение вирусной нагрузки (концентрации РНК ВГС) является обязательной процедурой при мониторинге за эффективностью противовирусной терапии. РНК ВГС при попадании в организм реципиента можно выявить в крови буквально в первые дни (в течение первых 2 недель после заражения), а при трансфузионном пути инфицирования — даже в самые первые часы после трансфузии инфицированных ВГС компонентов крови. Остаточный риск трансфузионного инфицирования ВГС резко и значительно снизился в развитых странах мира после широкого внедрения службами крови вирусного NAT-тестирования методом ПЦР, позволившего радикально уменьшить период серонегативного «окна» для выявления инфицированной кроводачи.

2. Неспецифические показатели инфицирования ВГВ и ВГС

Для первичной скрининговой диагностики инфицирования ВГВ и ВГС широко используются неспецифические биохимические методы исследования — ферментные тесты, определение сывороточного билирубина, белково-осадочные пробы.

Наибольшее практическое значение имеет определение активности аминотрансфераз — АЛТ и АСТ. При цитолитическом процессе в гепатоцитах преобладает «вымывание» АЛТ. С другой стороны, при некробиозе клеток с вовлечением в процесс митохондрий, например при инфаркте миокарда, преобладает элиминация АСТ. Поэтому АЛТ условно называют «печеночной», а АСТ — «сердечной» аминотрансферазой.

При инфицировании больных ВГВ и ВГС, а также в начальном периоде гепатитов В и С показатели обмена белков в большинстве случаев изменяются крайне мало и поэтому не могут служить диагностическими критериями. При гепатите В закономерное отклонение тимоловой пробы (в норме составляет 0—4 ед) регистрируется в более поздние сроки, что снижает ее диагностическое значение.

Таким образом, мониторингирование ДНК ВГВ и РНК ВГС как наиболее ранних, достоверных и прямых маркеров вирусных гемотрансмиссивных инфекций у больных заболеваниями системы крови как группы высокого риска инфицирования ВГВ и ВГС в отсутствие клинико-лабораторных показаний следует обязательно выполнять 1 раз в 30 дней с целью раннего определения инфекционного (вирусологического) статуса больных. Это позволит осуществлять контроль за клинико-эпидемиологической ситуацией в гематологическом отделении и управлять ею, а также своевременно изменять тактику терапии больных и планировать дальнейшие лечебные мероприятия. Сроки, порядок, периодичность, фазность появления специфических маркеров гепатитов В и С у лиц с нарушенным иммунитетом изучены и описаны. Особую проблему для изучения динамики вирусного процесса у больных с нарушенным иммунитетом могут представлять трудности в определении этих маркеров вследствие подавления антителообразования, расстройств иммунитета и неадекватного ответа организма-хозяина на внедрение вируса на фоне агрессивного цитостатического или иммуносупрессивного лечения. Реактивация хронических форм вирусных инфекций часто отмечается при терапии глюкокортикоидными гормонами.

Первое, даже однократное обнаружение любого из всех вышеперечисленных специфических маркеров ВГВ и ВГС у больных с нарушенным иммунитетом из групп высокого риска должно служить сигналом к повышенной настороженности медицинского персонала с целью дальнейшего более тщательного, расширенного мониторингирования вирусологического статуса данного больного с помощью и прямых (ПЦР-диагностика), и отсроченных (иммунологических) методов вплоть до получения неопровержимых доказательств, подтверждающих вирусное поражение печени, костного мозга с помощью гистологических исследований

биоптатов печени и костного мозга, ткани селезенки с иммуногистохимическим анализом на маркеры ВГВ и ВГС.

Порядок выполнения лабораторных исследований по обнаружению и мониторингованию серологических и молекулярно-генетических маркеров инфицирования вирусами гепатитов В и С гематологических больных

1. Всем пациентам при поступлении в отделение наряду с серологическим скринингом на гепатиты В и С (HBsAg, анти-ВГС) следует выполнять молекулярно-генетическое тестирование на ДНК ВГВ и РНК ВГС.
2. Все исследования на маркеры вирусных инфекций выполняют в лаборатории клинико-вирусологической диагностики гепатитов и СПИДа (зав. лабораторией — д. м. н. Ф. П. Филатов) и лаборатории молекулярной гематологии (зав. лабораторией — к. б. н. А. Б. Сударинов). При направлении образцов плазмы или сыворотки больных в лабораторию молекулярной гематологии следует указывать только номер истории болезни больного (без указания фамилии больного и диагноза заболевания).
3. При исследовании молекулярно-генетических маркеров ДНК ВГВ и РНК ВГС следует рандомизировать образцы плазмы или сыворотки больных по трем ветвям:
 - тестирование в лаборатории клинико-вирусологической диагностики гепатитов и СПИДа;
 - тестирование в лаборатории молекулярной гематологии;
 - направление образцов крови, плазмы или сыворотки больного в обе лаборатории одновременно.
4. Всем больным, госпитализированным в отделение, следует в обязательном порядке проводить мониторинг вирусологического статуса: тестировать образцы сыворотки и плазмы больных на HBsAg, анти-ВГС, ДНК ВГВ, РНК ВГС (по показаниям — на HBeAg, анти-HBe, анти-HBe, анти-HBs, анти-HBs IgM) при поступлении, через 30—40 дней лечения и обязательно при выписке из стационара, желательно в той же лаборатории, где проводилось лабораторное тестирование при поступлении.

Практические рекомендации

1. Для больных заболеваниями системы крови как реципиентов многочисленных компонентов крови от большого числа разных доноров необходимо создать специальную службу крови, отличающуюся повышенными требованиями к вирусной безопасности трансфузионной терапии, а также использовать все возможные меры по снижению

- рисков внутрибольничного инфицирования больных гемотрансмиссивными вирусными инфекциями.
2. Для снижения ОРТИ необходимо качественное управление донорскими ресурсами: изменить процедуры рекрутирования путем жесткого отбора доноров компонентов крови; перейти к безвозмездному донорству в виде биологической благотворительности; организовать кадровое донорство путем создания регистров регулярно и качественно обследуемых доноров для обеспечения компонентами крови больных с нарушенным иммунитетом. Оптимальным решением является организация индивидуальных донорских пулов, подразумевающая максимально возможное уменьшение числа доноров компонентов крови на одного больного без снижения необходимого объема трансфузионной терапии.
 3. Для гематологических больных необходимо исключить возможность случайного донорства.
 4. При отборе доноров крови для больных с планируемой длительной трансфузионной терапией должны применяться более жесткие регламенты, включающие простые, доступные, экономически выгодные методы опроса.
 5. Полноценное лабораторное обследование доноров для реципиентов многочисленных компонентов крови должно представлять собой мониторинг специфических и неспецифических маркеров ВГВ и ВГС, в том числе маркеров расширенного спектра, особенно по гепатиту В.
 6. Внедрение высокочувствительных методов ПЦР-диагностики с целью раннего выявления молекулярно-генетических маркеров ВГВ и ВГС для тестирования доноров крови и костного мозга, поступающих в клинику компонентов крови, реципиентов многочисленных трансфузий компонентов крови даст возможность значительно снизить ОРТИ опасными гемотрансмиссивными вирусными инфекциями и позволит своевременно выявлять инфицирование больных с нарушенным иммунитетом ВГВ и ВГС.

Заключение

Таким образом, следует признать, что контроль за вирусной безопасностью терапии больных заболеваниями системы крови и управление ею являются сложным и ответственным делом. Налицо особые трудности выявления, диагностики и лечения внутрибольничных гемотрансмиссивных заболеваний, вызываемых вирусами гепатитов В и С *de novo* и/или вследствие реактивации, как правило, латентных форм инфекций, именно в этой группе больных. Поэтому вопросы лечения и профилактики гепатитов В и С у больных с нарушенным иммунитетом, получающих цитостатическое и иммуносупрессивное лечение, часто коинфицированных двумя вирусами, приобретают существенную значимость. Несколько зарубежных рандомизированных контролируемых исследований с метаанализом данных показали, что для профилактики реактивации ВГВ целесообразно использовать ламивудин [22, 31, 36, 42]. Однако

оптимальные режимы и продолжительность терапии нуклеозидными и нуклеотидными аналогами еще не определены. Обсуждается также применение для профилактики реактивации и лечения гепатита В более новых и эффективных препаратов этой группы с меньшей скоростью развития к ним резистентности, но подобные исследования пока тоже очень малочисленны. Профилактика реактивации ВГС и терапия гепатита С у гематологических больных с нарушениями иммунитета на этапах программной терапии представляется еще более затруднительной и неопределенной, чем у лиц с нормальным иммунитетом [43], и требует проведения дополнительных, желательно собственных, исследований.

Литература

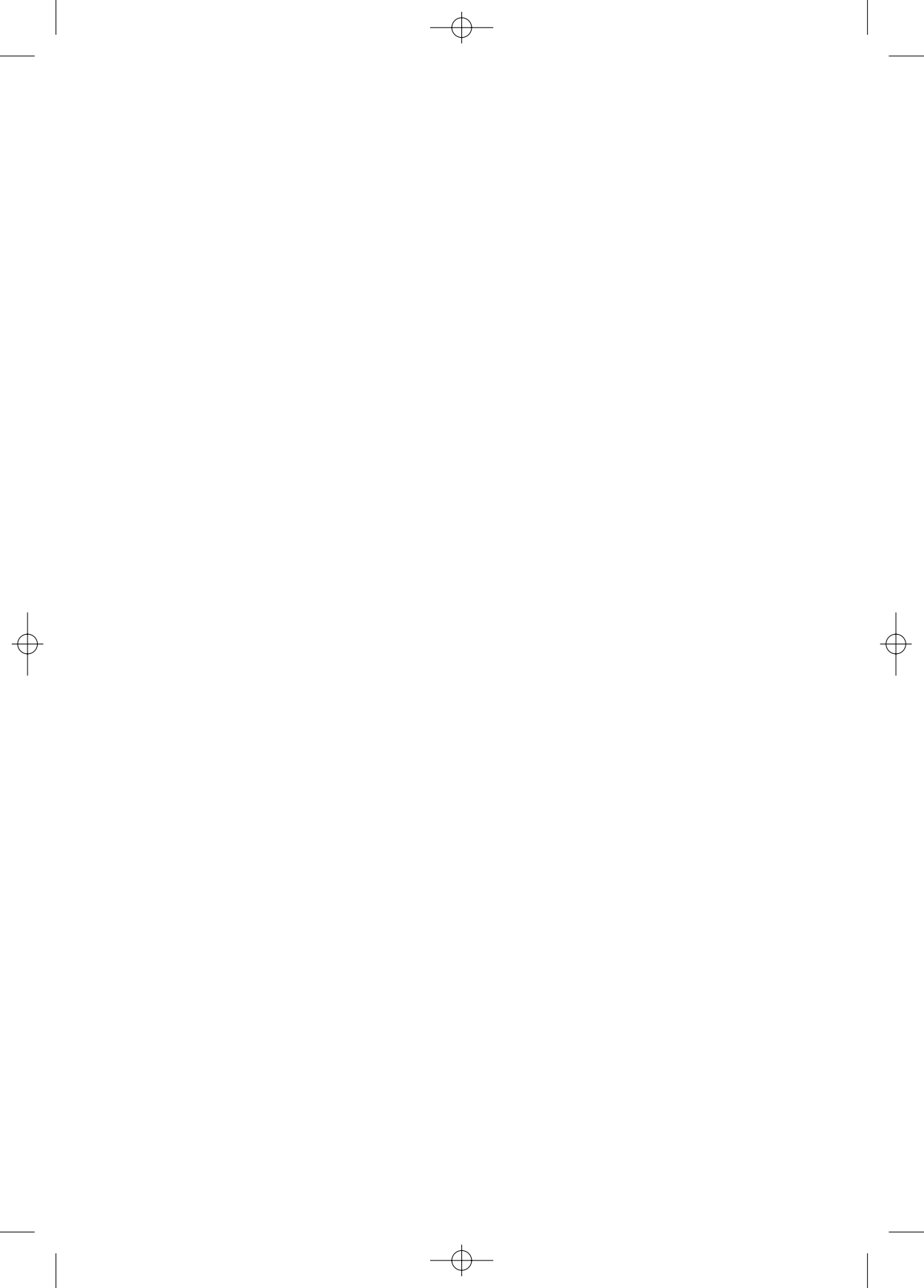
1. Aitken C, Jeffries DJ. Nosocomial spread of viral disease. Clin Microbiol Rev 2001; 7:528–546.
2. Allain JP, Stramer SL, Carneiro-Proetti AB et al. Transfusion-transmitted infectious diseases. Biologicals 2009; 37:71–77.
3. Alter HJ, Klein HG. The hazards of blood transfusion in historical perspective. Blood, 2008, 112, p. 2617–2626.
4. Шахгильдян ИВ, Храпунова ИА, Полибин РВ и др. Внутрибольничные парентеральные вирусные гепатиты (прошлое и настоящее). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2008; № 1 (Приложение 31):43.
5. Снегирева-Давыденко ИБ, Плющ О.П. Парентеральные вирусные гепатиты В, С, G и ТТ у больных гемофилией: широта распространения, особенности течения и терапии. Гематология и трансфузиология 2002; № 3:20–23.
6. Гармаева ТЦ, Куликов СМ, Карякин АВ и др. Мониторирование факторов риска и индикаторов инфицированности вирусами гепатитов В и С гематологических больных. Гематология и трансфузиология 2006; № 1:23–27.
7. Anderson LA, Pfeiffer R, Warren JL et al. Hematopoietic malignancies associated with viral and alcoholic hepatitis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17: 3069–3075.
8. Паровичникова ЕН, Савченко ВГ, Клясова ГА и др. Токсичность различных протоколов лечения острых миелоидных лейкозов взрослых: результаты четырех российских многоцентровых исследований. Терапевтический архив 2010; № 7:5–11.
9. Савченко ВГ, Гармаева ТЦ, Куликов СМ и др. Эффективность и безопасность трансфузионной терапии гематологических больных. Терапевтический архив 2006; № 7:12–18.
10. Савченко ВГ, Паровичникова ЕН. Лечение острых лейкозов. — М.: МЕД-пресс-информ, 2004.
11. Prati D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: a global review. J Hepatol 2006; 45:607–616.
12. Элижбаева МА, Февралева ИС, Глинщикова ОА и др. Выявление парвовируса В19 в крови российских доноров. Гематология и трансфузиология 2011; № 2:10–13.
13. Шахгильдян ИВ, Михайлов МИ, Онищенко ГГ. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). — М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2003.

14. Шахгильдян ИВ, Михайлов МИ, Ясинский АА и др. Современные эпидемиологические особенности хронических гепатитов В и С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2011; № 1 (Приложение 37):135–136.
15. Программное лечение лейкозов / Под ред. ВГ Савченко. — М.: ГНЦ РАМН, 2008.
16. Михайлова ЕА, Клясова ГА, Устинова ЕН, Савченко ВГ. Программная терапия апластической анемии. Клинические рекомендации. — М.: ГНЦ РАМН, 2008.
17. Гармаева ТЦ, Куликов СМ, Михайлова ЕА и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика инфицированности вирусами гепатитов В и С больных с заболеваниями системы крови при поступлении в стационар. Гематология и трансфузиология 2009; № 1:3–9.
18. Yoshikawa A, Gotanda Y, Itabashi M et al. HBV NAT positive (corrected) blood donors in the early and late stages of HBV infection analyses of the window period and kinetics of HBV DNA. Vox Sang 2005; 88:77–86.
19. Mosley JW, Operskalski EA, Tobler LH et al. Viral and host factors in early hepatitis C virus infection. Hepatology 2005; 42:86–92.
20. Baumert TF, Thimme R, von Weizsacker F. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. World J Gastroenterol 2007; 13:82–90.
21. Willberg C, Barnes E, Klenerman P. HCV immunology – death and the maiden T cell. Cell Death Differ 2003; 10(Suppl 1):S39–S47.
22. Firpi RJ, Nelson DR. Management of viral hepatitis in hematologic malignancies. Blood Rev 2008; 22:117–126.
23. Klcio JM, Geng B, Brunt EM et al. Bone marrow biopsy in patients with hepatitis C virus infection: spectrum of findings and diagnostic utility. Am J Hematol 2010; 85:106–110.
24. Гайдамака НВ. Гистологический мониторинг кроветворной ткани у больных острыми лейкозами на фоне современной химиотерапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2010.
25. Троицкая ВВ. Диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у больных гемобластозами. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004.
26. Тихомиров ДС, Гаранжа ТА, Троицкая ВВ и др. Лабораторная диагностика герпесвирусных инфекций у больных острыми лейкозами. Вопросы вирусологии 2009; № 1:19–22.
27. Февралева ИС, Глинщикова ОА, Элиджаева МА и др. Распространенность парвовируса В19 среди больных патологией системы крови. Гематология и трансфузиология 2011; № 6:24–28.
28. Dizdar O, Tapan U, Aksoy S, Barista I. Liver dysfunction after chemotherapy in lymphoma patients infected with hepatitis C. Eur J Hematol 2008; 80:381–385.
29. Blackard JT, Shata MT, Shire NJ, Sherman KE. Acute hepatitis C virus infection: a chronic problem. Hepatology 2008; 47:321–331.
30. Ennishi D, Terui Y, Yokoyama M et al. Monitoring serum hepatitis C virus (HCV) RNA in patients with HCV-infected CD20-positive B-cell lymphoma undergoing rituximab combination chemotherapy. Am J Hematol 2008; 83:59–62.
31. Francisci D, Falcinelli F, Schiaroli E et al. Management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with chemotherapy. Infection 2010; 38:58–61.
32. Лукина ЕА, Сысоева ЕП, Луговская СФ и др. Гематологические синдромы у больных с хроническим гепатитом С. Терапевтический архив 2000; № 7:60–62.

33. Николаева ЛИ. Специфический гуморальный иммунитет при вирусном гепатите С. Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — М., 2006.
34. Рейзис АР. Вирусные гепатиты у больных с онкогематологическими заболеваниями // Клиническая онкогематология / Под ред. МА Волковой. — М.: Медицина, 2007; стр. 1077–1089.
35. Zeisel MB, Fafi-Kremer S, Fofana I et al. Neutralizing antibodies in hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007; 13:4824–4830.
36. Liang R. How I treat and monitor viral hepatitis B infection in patients receiving intensive immunosuppressive or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2009; 113:3147–3153.
37. Галимова СФ, Маевская МВ, Ивашкин ВТ. Современные подходы к лечению больных хроническим гепатитом В. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2009; № 3:13–20.
38. Гайдамака НВ, Паровичникова ЕН, Завалишина ЛЭ и др. Длительные аплазии костного мозга после химиотерапии у больных острыми лейкозами. *Терапевтический архив* 2010; № 7:12–18.
39. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HIV transmission through transfusion — Missouri and Colorado, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59:1335–1339.
40. Куликов СМ, Гармаева ТЦ, Зингерман БВ и др. Вирусная безопасность гемотрансфузий и методы ее оценки. *Гематология и трансфузиология* 2008; № 4:3–5.
41. Momosaki S, Nakashima Y, Kojiro M, Tabor E. HBsAg-negative hepatitis B virus infections in hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat* 2005; 12:325–329.
42. Roche B, Samuel D. The difficulties of managing severe hepatitis B virus reactivation. *Liver International* 2011; 10:104–110.
43. Torres HA, Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 9:156–166.

Раздел VII

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ



**Е. М. Шулутко, Н. Н. Судейкина,
В. М. Городецкий**

**Рекомендации
по обеспечению венозного
доступа**

Руководитель протокола

В. М. Городецкий

Координатор

Е. М. Шулутко
тел. +7 (495) 612-1243
shulutko@blood.ru

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Проведение интенсивных программ химиотерапии, поддерживающей терапии, экстракорпоральной обработки крови невозможно без адекватного и надежного сосудистого доступа, который обеспечивается катетеризацией вен.

Существуют как минимум три специфические для гематологии особенности венозного доступа.

Первая — ограниченное количество путей введения лекарственных средств у пациентов с заболеваниями системы крови. Тромбоцитопения и гранулоцитопения делают неприемлемыми подкожные и внутримышечные инъекции в связи с опасностью возникновения гематом и абсцессов. Пероральный и ректальный пути ограничены, а иногда и невозможны из-за поражений желудочно-кишечного тракта. Таким образом, внутривенный путь введения остается зачастую не только главным, но и единственным.

Вторая особенность — массивность инфузионных программ. Ряд схем химиотерапии рассчитан на многочасовое введение больших объемов жидкости. Часто требуется коррекция водно-электролитных расстройств, трансфузии компонентов крови, а в осложненных случаях — проведение антибиотикотерапии, парентерального питания, экстракорпоральной детоксикации.

Третья особенность — большая продолжительность лечения. В случае успеха оно длится от нескольких месяцев до нескольких лет. Многократные пункции и введение химически агрессивных растворов в периферические вены приводят к возникновению флебитов, перифлебитов, гематом и делают периферические вены непригодными для дальнейшего использования. Длительная катетеризация центральных вен (КЦВ) становится для многих пациентов единственным способом, обеспечивающим проведение адекватного лечения.

Различают два основных варианта венозного доступа: периферический и центральный. Принципы установки катетера в просвет вены у них одинаковы и сводятся к четырем способам: 1) хирургическая техника; 2) пункционная техника «катетер через иглу»; 3) пункционная техника «катетер по проводнику»; 4) пункционная техника «катетер на игле». Два первых, как более травматичные, представляют скорее исторический интерес, хотя хирургическая или открытая катетеризация может оказаться единственно возможной при аномалиях расположения вен или деформациях окружающих тканей. Третий способ — метод Сельдингера [1] в различных модификациях — наиболее часто применяется при плановой катетеризации центральных вен катетерами различных типов. Четвертый используется при установке периферических катетеров и экстренной катетеризации центральных вен на относительно непродолжительные сроки.

Периферический венозный доступ

Периферические катетеры имеют свои достоинства и недостатки. К достоинствам относятся возможность визуального контроля и удоб-

ный подход к вене, что облегчает катетеризацию и позволяет своевременно и эффективно бороться с осложнениями. Например, кровотечение из поврежденной вены легко останавливается прижатием или перевязкой. При тромбозе периферической вены кровоток компенсируется коллатеральными. При септическом флебите не представляет сложности иссечение инфицированного участка вены. Таким образом, частота и тяжесть осложнений катетеризации периферических вен значительно меньше, чем центральных.

К недостаткам можно отнести трудности катетеризации при гиповолемии и шоке, обусловленные спадением вен; отдаленность от магистрального кровотока; ограничение объемной скорости инфузий и введения агрессивных растворов. Продолжительность функционирования периферических катетеров ограничена обычно двумя-тремя сутками.

Для периферических катетеров существуют несколько правил, позволяющих продлить срок их использования и значительно уменьшить частоту осложнений:

- правильный выбор размера катетера — его диаметр не должен превышать половину диаметра вены — позволяет сохранить кровоток и предотвратить раннее появление флебита;
- для катетеризации используются вены верхних конечностей, причем начинать катетеризацию надо с дистальных вен, при замене катетера переходя к выше расположенным, проксимальным;
- расположение катетера вне проекции сустава препятствует механическому повреждению катетера и вены;
- надежная фиксация катетера к коже и асептическая повязка предотвращают развитие местной инфекции;
- промывание катетера физиологическим раствором и гепаринизация после окончания работы предотвращают окклюзию катетера и тромбирование вены.

Выполнению этих правил способствуют разнообразие размеров катетеров и совершенствование их конструкции: наличие дополнительных инъекционных узлов для промывания и гепаринизации, специальных приспособлений для фиксации к коже.

Перечисление всех показаний к периферическому венозному доступу дало бы довольно внушительный список. Кратко их можно сформулировать так: катетеризация периферических вен должна выполняться во всех случаях внутривенной терапии, если это не единичные инъекции, которые могут быть проведены через металлическую иглу, и если нет показаний к катетеризации центральных вен.

Центральный венозный доступ

Значительно более серьезным и опасным вмешательством является катетеризация центральных вен, требующая специальных профессиональных знаний и навыков, чреватая серьезными осложнениями, однако обеспечивающая безальтернативный путь проведения современных

программ лечения в гематологии. Показания к КЦВ у пациентов с гематологическими заболеваниями и синдромами чрезвычайно многообразны, а интенсивность использования катетеров высока.

Анализ многолетнего опыта обеспечения венозного доступа в гематологической клинике ГНЦ, где преобладающей нозологией являются гемобластозы, показал, что потребность в центральных венозных катетерах (ЦВК) неуклонно увеличивается. Число устанавливаемых катетеров достигает 1000—1200 в год. Если в целом в медицинской практике периферические венозные катетеры используются примерно в 30 раз чаще, чем центральные, то в гематологическом стационаре это соотношение снижается до 2:1. Одновременно в стационаре на 220 коек находится в среднем 80 больных с центральными венозными катетерами, что составляет более 35% от общего числа пациентов (то есть каждый третий больной). Средняя продолжительность функционирования катетера составляет 30 дней (от 1 до 377 дней, для имплантируемого порта — до 5 лет). От 10 до 15 больных с ЦВК проходят амбулаторное лечение.

Особенностью гематологической клиники является неотложность начала лечения после установления точного диагноза или при возникновении осложнений. Поэтому 15% катетеризаций выполняются по экстренным показаниям.

Техника чрескожной катетеризации центральных вен кратко описана в целом ряде пособий [2, 3], однако детально все аспекты этой процедуры освещены в монографии М. Роузена с соавт., переведенной на русский язык еще в 1986 г. и остающейся до настоящего времени наиболее полным руководством по этой проблеме [4].

Показания к катетеризации центральных вен

Показаниями к катетеризации центральных вен служат:

- исходная тяжесть состояния пациента, требующая массивной инфузионно-трансфузионной терапии, контроля центральной гемодинамики или центрального венозного давления, повторных анализов крови;
- полихимиотерапия с ожидаемой глубокой и продолжительной цитопенией, в том числе трансплантация костного мозга;
- необходимость длительной внутривенной терапии: инфузий гиперосмолярных растворов, парентерального питания, антибиотикотерапии, трансфузий компонентов крови;
- повторные сеансы экстракорпоральной обработки крови;
- отсутствие доступных периферических вен.

У большинства пациентов гематологической клиники обычно присутствуют два и более из перечисленных показаний.

Противопоказания к катетеризации центральных вен

К противопоказаниям относятся:

- инфекция кожи или клетчатки в области выбранного доступа;
- флебит или тромбоз катетерируемой вены;

- местные анатомические деформации;
- нарушение кровотока (например, синдром верхней полой вены);
- гипокоагуляционные нарушения гемостаза;
- отсутствие условий для соблюдения правил установки и использования ЦВК.

Первые три противопоказания являются абсолютными, однако обычно имеют отношение к одной из центральных вен и отсутствуют для других, позволяя воспользоваться альтернативным центральным доступом. Остальные противопоказания относятся к относительным. Нарушения кровотока не исключают полностью возможности катетеризации вены, однако значительно ограничивают объемную скорость инфузий и повышают риск тромботических и инфекционных осложнений. Нарушения в системе гемостаза требуют адекватной коррекции или выбора для катетеризации тех вен, кровотечение из которых может быть легко остановлено. Невозможностью соблюдения в полной мере требований асептики при экстренных показаниях к катетеризации допустимо пренебречь, однако в этом случае катетер требует замены не позднее чем через 24 часа после установки. Ограничивает продолжительность использования катетера отсутствие адекватного бактериологического контроля.

Варианты венозного доступа

Не все центральные вены равноценны с точки зрения удобства катетеризации, частоты и характера осложнений, а значит, показаний и противопоказаний к катетеризации. Для длительного использования предпочтительны подключичные вены, связанные с меньшим дискомфортом пациента, удобством фиксации катетера и меньшим числом инфекционных осложнений. Для проведения интенсивной терапии шока наиболее пригодны подключичные или правая внутренняя яремная вены. При наличии односторонней патологии легких (пневмония, пневмо- или гидроторакс, предстоящая торакотомия и т. п.) катетеризацию подключичной или внутренней яремной вены целесообразно выполнять на стороне патологии, так как осложнения катетеризации, если они возникнут, в этом случае не приведут к тяжелой функциональной декомпенсации. Эмфизема легких, например, при бронхиальной астме или ИВЛ, повышая опасность пневмоторакса, требует отказа от катетеризации подключичных вен в пользу внутренних яремных или бедренных вен. Венозная гипертензия (сдавление венозного ствола опухолью, синдром верхней полой вены) служит относительным противопоказанием к катетеризации, так как резко повышает опасность катетер-ассоциированного тромбоза и ограничивает объемную скорость инфузий. По этой же причине противопоказана катетеризация центральных вен на стороне артериовенозной фистулы. Бедренные вены удобны для установки гемодиализных катетеров, однако повышенный риск тромбоэмболических и инфекционных осложнений допускает использование этого доступа только по экстренным показаниям у стационарных больных, ограничи-

вает сроки его использования и требует обязательной профилактики тромбоэмболических осложнений. Для долговременного гемодиализа при хронической почечной недостаточности предпочтительна катетеризация правой внутренней яремной вены. При некорректируемых нарушениях гемостаза катетерируют наружные яремные или бедренные вены, кровотечение из которых легче контролировать. В любом случае выбор центральной вены для катетеризации должен учитывать: показания к катетеризации и тип устанавливаемого катетера; состояние пациента к моменту катетеризации; количество, локализацию, особенности и осложнения предыдущих катетеризаций центральных вен.

Типы центральных венозных катетеров

Выбор типа катетера также зависит от показаний. Чаще всего используются тонкие, эластичные одно-, двух- или трехпросветные полиуретановые катетеры, позволяющие осуществлять все многообразие инфузионных программ. Срок функционирования этих катетеров — до двух-трех месяцев. Чрезвычайно важно учитывать продолжительность введения и химическую совместимость препаратов. При необходимости разбавления инфузируемых растворов устанавливают двух- или трехпросветные ЦВК (если предполагаемая продолжительность лечения более двух недель) или дополняют однопросветный ЦВК катетеризацией периферической вены на период введения несовместимых препаратов.

Для обеспечения венозного доступа при проведении повторных сеансов экстракорпоральной детоксикации (гемодиализа, гемофильтрации), плазмафереза или цитафереза используют гемодиализные катетеры, отличающиеся большим диаметром, обеспечивающим высокую объемную скорость кровотока. Два просвета катетера открываются на разных уровнях, что позволяет разобщить эксфузируемый и возвращаемый потоки крови.

Для проведения долговременной и массивной инфузионно-трансфузионной терапии (от нескольких месяцев до года) используется катетер Хикмана. Он выполнен из силиконового эластомера и снабжен дакроновой муфтой. Катетер проводится через подкожный тоннель длиной 7—8 см в подключичную (или яремную) вену так, что его дистальный конец располагается в верхней полой вене или в верхней трети правого предсердия и свободно плавает в токе крови. Дакроновая муфта, располагаемая в области нижней трети подкожного тоннеля, срастаясь с окружающими тканями, надежно фиксирует катетер и служит барьером на пути распространения инфекции с кожи по ходу тоннеля.

Еще более защищены от инфицирования катетеры, снабженные специальным резервуаром с мембраной, так называемым портом. После установки катетера в вену порт имплантируется под кожу, и таким образом катетер полностью изолируется от внешней среды. Инфузируемые растворы вводят в порт путем прокалывания кожи и мембраны специальными иглами. Продолжительность функционирования таких катетеров — до двух-трех и более лет. Предназначены они для долговременной, пре-

рывистой, малообъемной терапии в онкологии и гематологии, а также у больных гемофилией в условиях амбулаторного лечения.

Специальные длинные атромбогенные катетеры используются для катетеризации центральных вен через периферические. Срок их службы составляет в среднем около месяца. Такой способ катетеризации исключает тяжелые пункционные осложнения, однако он не всегда технически выполним из-за анатомических особенностей венозной сети. Эти катетеры используются для амбулаторного лечения.

Осложнения катетеризации центральных вен

Одним из основных элементов обеспечения безопасности сосудистого доступа является формирование у врача четкого алгоритма действий на всех этапах выполнения сосудистой катетеризации и ведения больных с ЦВК. Особенно это важно в случаях возникновения трудностей или осложнений, когда необходимо принятие адекватных решений и обеспечение их технического выполнения. В формировании тактических установок особая роль принадлежит классификации осложнений сосудистого доступа.

К настоящему моменту предложено множество классификаций, пригодных преимущественно для проведения ретроспективного анализа или для изучения отдельных групп осложнений, например инфекционно-септических. В ГНЦ разработана и используется классификация трудностей и осложнений катетеризации центральных вен с учетом особенностей гематологической клиники [5]. Большая продолжительность функционирования катетеров обусловила подразделение осложнений на две группы:

- ранние — связанные непосредственно с процедурой катетеризации;
- поздние — появляющиеся на различных сроках функционирования катетеров и не связанные с самой процедурой катетеризации.

Частота ранних осложнений рассчитывается в процентах от общего числа катетеризаций, независимо от того, завершились ли они установкой ЦВК. Число неудач составляет от 8 до 14%. Частота поздних осложнений рассчитывается в процентах от количества успешных катетеризаций, то есть от числа функционирующих катетеров. Учитывая разную продолжительность использования катетеров, сравнение частоты поздних осложнений проводится не только по числу осложнений на количество функционировавших ЦВК, но и по числу осложнений на 1000 катетеро-дней.

По патогенетическим механизмам осложнения подразделяются на механические, геморрагические, тромботические и инфекционные.

Кроме того, осложнения традиционно характеризуются по степени тяжести:

- легкие — не оказывающие существенного влияния на состояние здоровья пациента и не требующие дополнительных лечебных мероприятий;

- средней тяжести — умеренно ухудшающие состояние пациента, требующие дополнительных лечебных и диагностических мероприятий;
- тяжелые — значительно ухудшающие состояние пациента, угрожающие жизни или приводящие к смерти пациента, требующие интенсивных лечебных мероприятий.

Ранние осложнения ЦВК

Осложнения возникают в 4,8—23% случаев от общего числа катетеризаций [6]. Часть из них, такие как пункция артерии, пневмоторакс, воздушная эмболия, зависят от опыта и квалификации врача и могут быть сведены к минимуму углублением знаний анатомии и адекватным профессиональным обучением. Для снижения числа неудачных попыток катетеризации и риска ранних осложнений рекомендуется выполнять пункцию центральной вены под ультразвуковым контролем [7], однако этот эффективный метод требует специального оснащения и не всегда доступен.

При анализе более 13 000 катетеризаций, выполненных в ГНЦ, ранние осложнения отмечались в 8,95% случаев: в 8,08% они были легкими, в 0,58% — средней тяжести и в 0,29% — тяжелыми. В числе ранних осложнений отмечались: пневмоторакс (0,48%), неправильное положение катетера в вене (1,73%), экстравазальное положение катетера (0,03%), пункция артерии (3,11%), пункция лимфатического протока (0,015%), воздушная эмболия (0,015%), нарушения ритма сердца (0,17%), кровотечение из канала катетера (0,57%), гематома мягких тканей (2,8%), гемоторакс (0,03%).

Пневмоторакс

Пневмоторакс возникает при ранении висцеральной плевры, нарушении целостности легочной ткани. Клинически он проявляется уже во время процедуры катетеризации внезапно возникающим кашлем, болью в грудной клетке при дыхании, нередко иррадиирующей в область лопатки, одышкой. Иногда пневмоторакс протекает бессимптомно, а клинические проявления (дыхательный дискомфорт, одышка, вплоть до нарастающей дыхательной недостаточности и нарушений сердечного ритма при напряженном пневмотораксе) возникают только в случае его прогрессирования и определяются количеством воздуха, скоростью его накопления в плевральной полости и степенью коллабирования легкого. В зависимости от степени тяжести лечебные мероприятия могут быть различными. Ограниченный пристеночный пневмоторакс (около 500 мл воздуха в плевральной полости) без ателектаза легкого и дыхательной недостаточности не требует лечебных мероприятий, только контроля состояния пациента. При симптомах дыхательной недостаточности и/или значительном (даже бессимптомном) ателектазе легкого (700 мл воздуха и более) необходима плевральная пункция во втором межреберье по среднеключичной линии с максимально возможной аспирацией воздуха (до прекращения его поступления в шприц и появления плевральных бо-

лей). В случае отсутствия герметичности легкого (продолжающееся накопление воздуха) необходимо дренирование плевральной полости тонким силиконовым дренажем с постоянной активной аспирацией. Пневмоторакс возникает в 0,48% от общего числа катетеризаций, чаще при пункции подключичных вен (0,64%), реже — при пункции внутренних яремных вен нижним доступом (0,41%). Факторами риска пневмоторакса могут быть методические погрешности (неправильная укладка пациента, избыточные угол наклона и глубина продвижения иглы), анатомические особенности пациента, патологические деформации в области пункции, эмфизема легких (при обструктивных заболеваниях или ИВЛ).

Неправильное расположение катетера

Расположение ЦВК вне просвета вены наблюдается редко, однако описаны случаи тяжелых осложнений, развившихся в результате ошибочного попадания катетера в плевральную полость [8, 9], средостение [10], артерию [11].

Неправильное расположение катетера в просвете вены возникает при продвижении его дистального конца против тока крови и попадании в вены меньшего калибра или, наоборот, при слишком глубоком продвижении катетера в полости сердца. Крайне редко катетер сворачивается, образуя петлю в просвете вены [12]. Частота порочного положения центрального венозного катетера, по данным разных авторов, составляет от 2,7 до 19% [13, 14]. Не будучи вовремя распознанным, оно может резко повысить риск поздних осложнений, таких как нарушение функции катетера вплоть до его обструкции, перфорация стенки вены, тромбоз и сосудистая инфекция. Описано образование абсцесса молочной железы при попадании катетера во внутреннюю грудную вену [14]. Возможны нарушения сердечного ритма [15—17], а также тампонада сердца [18, 19] при продвижении катетера или проводника в полости сердца. Особенно опасно аномальное расположение катетеров больших диаметров (гемодиализных) [20].

Проведенное в ГНЦ проспективное изучение частоты неправильного расположения ЦВК при катетеризациях верхней полой вены показало ее зависимость от варианта венозного доступа [21]. При катетеризации правой подключичной вены порочное положение дистального конца катетера зафиксировано в 9,0% случаев, левой подключичной вены — в 8,2%, правой внутренней яремной вены — в 0,9%, левой внутренней яремной вены — в 10,0%, при катетеризации правой и левой наружных яремных вен (метод выбора у пациентов с тяжелыми нарушениями гемостаза) — в 22,2% случаев. Таким образом, катетеризация верхней полой вены через правую внутреннюю яремную вену благодаря анатомическим особенностям последней несет в себе наименьший риск неправильного положения ЦВК, тогда как наибольший риск наблюдается при использовании наружных яремных вен. Важно отметить, что целенаправленное выявление порочного положения ЦВК дает более высокий показатель его частоты (7,6%), чем ретроспективный анализ (4,5%), учитывающий только случаи, проявившиеся клинически во время катетеризации, приведшие

к поздним осложнениям или выявленные при рентгенологическом контроле.

Правильным положением ЦВК в верхней полой вене является такое, при котором кончик катетера находится на расстоянии не более 2—3 см от ее впадения в правое предсердие или в верхней трети предсердия. Для контроля положения катетера после установки и, при необходимости, его исправления предложены различные методы, которые применяются в клинике в зависимости от обстоятельств. Обычной процедурой является рентгенография грудной клетки, однако этот метод требует участия специально подготовленного персонала и наличия соответствующей аппаратуры, связан с лучевой нагрузкой на пациента и персонал, требует дополнительных затрат времени и средств. Стандартная рентгенография грудной клетки в прямой проекции не всегда информативна и может приводить к диагностическим ошибкам [22]. Информативен, оперативен и безопасен метод ультразвукового контроля расположения вены и ЦВК [23, 24], однако он требует дополнительной подготовки врача, выполняющего катетеризацию, и наличия дорогостоящего оборудования, что затрудняет его внедрение в повседневную практику. Для рутинного применения удобен метод внутрисердечного ЭКГ-контроля, который используется в ГНЦ более 12 лет [25].

Современный вариант метода предусматривает использование в качестве внутрисердечного электрода металлического проводника Сельдингера. Свободный наружный участок проводника Сельдингера с помощью специального провода и переключателя-адаптера присоединяется к кабелю кардиомонитора. Таким образом, проводник с катетером становится внутрисосудистым электродом. Пока дистальный конец ЦВК продвигается в просвете вены, форма регистрируемой ЭКГ существенно не отличается от фиксируемой наружными электродами. При попадании кончика катетера в полость предсердия предсердные потенциалы (зубец Р) увеличиваются по амплитуде и приобретают характерную заостренную форму, которую легко отличить от потенциалов, полученных при внепредсердном мониторинге. При вытягивании катетера на 2—3 см обратно в просвет верхней полой вены форма и амплитуда зубца Р возвращаются к исходным, что служит ориентиром правильной установки ЦВК. Если характерное изменение конфигурации зубца Р во время продвижения и вытягивания катетера не прослеживается, можно заключить, что положение ЦВК неправильное. Метод позволяет без нарушений асептики, изменяя положение тела пациента, исправить позицию ЦВК более чем в половине случаев без повторных венеопункций.

Поскольку порочное положение дистального конца катетера встречается нередко и может стать причиной серьезных, иногда угрожающих жизни осложнений, контроль и коррекция положения ЦВК во время его установки чрезвычайно важны. Метод внутрисердечной ЭКГ позволяет в подавляющем большинстве катетеризаций (более 95%) обойтись без последующей рентгенографии [21]. Рентгенологические методы контроля с контрастированием катетера необходимы при неинформативности внутрисердечной ЭКГ (фибрилляция предсердий, кардиостиму-

лятор), неудаче коррекции положения ЦВК в условиях ЭКГ-контроля, технически трудной процедуре и подозрении на осложнения.

Геморрагические осложнения

Геморрагические осложнения заслуживают особого внимания, потому что, во-первых, они составляют почти половину всех ранних осложнений, а во-вторых, зависят от нарушений в системе гемостаза, нередко встречающихся у пациентов гематологической клиники, которым показана КЦВ.

Варианты геморрагических осложнений:

- наружное кровотечение из канала ЦВК;
- гематома мягких тканей в области пункции;
- субфасциальная гематома шеи (при пункции внутренней яремной вены);
- гемоторакс (при пункции подключичной вены);
- гемомедиастинум (при катетеризации подключичных или внутренних яремных вен);
- гематома бедра, забрюшинная гематома и внутрибрюшное кровотечение (при катетеризации бедренных вен).

Клиническая картина геморрагических осложнений зависит от объема кровопотери и локализации гематомы. Определение тяжести геморрагических осложнений по необходимости проведения заместительных трансфузий, степени анемии и гемодинамических нарушений справедливо в отношении наружных и, частично, полостных кровотечений. При внутренних кровотечениях это не так. Например, нарастающая субфасциальная гематома шеи после пункции внутренней яремной вены проявляется клиникой сдавления органов шеи и верхнего средостения, чаще всего — нарушениями дыхания. Массивный гемоторакс помимо картины кровопотери может проявляться дыхательной недостаточностью и симптомами смещения средостения (тахикардией, аритмией, гипотонией). Нарушения ритма и стойкая тахикардия типичны для кровотечения в средостение.

Лечение должно проводиться в трех направлениях:

- 1) остановка кровотечения путем нормализации гемостаза и устранение повреждения сосуда механическим (прижатие, тугая повязка) или хирургическим путем (прошивание, ушивание дефекта или перевязка сосуда);
- 2) восполнение кровопотери, профилактика и лечение гиповолемии или геморрагического шока;
- 3) декомпрессия зоны сдавления: дренирование гематомы, гемоторакса, средостения.

По данным ГНЦ, около 70% пациентов во время процедуры КЦВ имеют нарушения гемостаза различного характера и степени тяжести. Тромбоцитопения наблюдается у 63% пациентов, гипокоагуляционные расстройства плазменного гемостаза (ДВС-синдром, гемофилии, гепаринотерапия и др.) — у 15%. Причем у 8% больных имеются одновременно нарушения плазменного и тромбоцитарного гемостаза.

Согласно полученным в ГНЦ данным, в контрольной группе без патологии гемостаза геморрагические осложнения наблюдались в 1,2% случаев и были легкими. У больных с умеренной тромбоцитопенией ($30 \times 10^9/\text{л} < \text{тромбоциты} < 150 \times 10^9/\text{л}$) число осложнений повышалось до 4,0% (3,4% — гематома, 0,6% — кровотечение из канала катетера). У больных с глубокой тромбоцитопенией (тромбоциты $< 30 \times 10^9/\text{л}$) общее количество геморрагических осложнений составило 7,8%, из них 0,5% были тяжелыми (гемоторакс — 0,5%, гематома мягких тканей — 5,5%, кровотечение из канала катетера — 1,8%).

Еще более серьезные геморрагические осложнения могут возникать у пациентов с нарушениями плазменного гемостаза: ДВС-синдромом в фазе гипокоагуляции, печеночной недостаточностью, наследственными коагулопатиями, особенно ингибиторными формами гемофилии.

Особое место занимают больные острым промиелоцитарным лейкозом, сопровождающимся тяжелой коагулопатией, нередко в сочетании с тромбоцитопенией. При анализе опыта 90 КЦВ у 36 больных острым промиелоцитарным лейкозом глубокая тромбоцитопения (тромбоциты $< 30 \times 10^9/\text{л}$) отмечена при 34 (38%) катетеризациях, ДВС-синдром — при 16 (18%) катетеризациях. Трансфузии тромбоцитов и свежезамороженной плазмы проводились в 38 случаях. Геморрагические осложнения наблюдались после 10 (11,1%) катетеризаций: гематома — в 6 (6,7%) случаях, кровотечение из канала катетера — в 4 (4,4%) случаях. Еще в 10 (11,1%) случаях отмечена повышенная кровоточивость из места пункции или области фиксирующих лигатур. У одного пациента после неудачной попытки пункции внутренней яремной вены имело место фатальное нарастание гематомы шеи, приведшее к асфиксии. Решающую роль в этом сыграла не столько тромбоцитопения (трансфузия тромбоцитов перед пункцией повысила их уровень в крови пациента с $13 \times 10^9/\text{л}$ до $35 \times 10^9/\text{л}$, время кровотечения нормализовалось), сколько тяжесть ДВС-синдрома, усугубившегося началом цитостатической терапии непосредственно после КЦВ [26].

В подавляющем большинстве случаев геморрагические осложнения развивались после технически трудных, а иногда и неудачных попыток КЦВ, причем наиболее тяжелые из них возникали при катетеризации подключичных (гемоторакс) или внутренних яремных (асфиксия) вен. Таким образом, к факторам риска помимо нарушений в системе гемостаза следует отнести технические трудности катетеризации и варианты венозного доступа (подключичная и внутренняя яремная вены).

Для уменьшения частоты и тяжести геморрагических осложнений в ГНЦ разработан протокол, в котором предусмотрено обязательное выполнение до КЦВ клинического и коагулологического анализов крови с последующей коррекцией выявленных нарушений. В соответствии с ним пациентам с уровнем тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$ непосредственно перед процедурой КЦВ проводится трансфузия донорских тромбоцитов. Количество переливаемых тромбоцитов варьирует от 4—6 до 10 единиц в зависимости от глубины тромбоцитопении и наличия или отсутствия геморрагического синдрома. Критерием адекватности подготовки служит

подъем уровня тромбоцитов свыше $30 \times 10^9/\text{л}$ и нормализация времени кровотечения. Больным с нарушениями плазменного гемостаза должна быть проведена соответствующая заместительная терапия СЗП, криопреципитатом, препаратами факторов свертывания, витамином К и др. до достижения АЧТВ и ПВ менее 1,5 нормы, фибриногена не ниже 1 г/л, МНО менее 1,5. Больным, получающим антикоагулянты, необходимо отменить инфузию нефракционированного гепарина (НФГ) за 3—4 часа, инъекции низкомолекулярных гепаринов (НМГ) — за 12 часов до процедуры КЦВ.

Только после адекватной коррекции гемостаза катетеризация подключичных и внутренних яремных вен становится безопасной. Всегда, когда нормализация гемостаза неосуществима, предпочтение в выборе сосудистого доступа должно отдаваться периферической, наружной яремной или, в крайнем случае, бедренной вене. У пациентов с нарушенным гемостазом следует отказаться от повторных венепункций и повторных попыток катетеризации при технических трудностях, использовать катетеры и иглы малых диаметров. После технически сложных, травматичных КЦВ необходимо избегать процедур, усиливающих гипокоагуляцию (гепаринизация, начало химиотерапии при остром промиелоцитарном лейкозе и т. д.), и продолжать мероприятия, направленные на нормализацию гемостаза. Все пациенты с нарушениями гемостаза, которым выполнялась КЦВ, особенно технически трудная, нуждаются в активном наблюдении врача, а при необходимости — в соответствующем рентгенологическом и лабораторном контроле, лечебных мероприятиях.

Поздние осложнения ЦВК

Поздние осложнения можно разделить на четыре группы: геморрагические, механические, тромботические и инфекционно-септические.

Геморрагические осложнения

К поздним относятся кровотечения, развивающиеся на этапах использования и удаления ЦВК после периода благополучия. Они наблюдаются в 0,06—0,25% случаев и возникают у пациентов с выраженными нарушениями гемостаза: при ингибиторных гемофилиях, наследственных или приобретенных коагулопатиях. Эти осложнения наиболее часто проявляются упорным рецидивирующим кровотечением из канала ЦВК, однако возможны такие опасные осложнения, как гемоторакс и гематома средостения после удаления катетера. В связи с этим пациенты с тяжелыми коагулопатиями нуждаются в коррекции гемостаза до и после удаления ЦВК и дальнейшем наблюдении в течение нескольких дней.

Механические осложнения

Частота и характер механических осложнений зависят от качества катетеров и соблюдения правил работы с ними. Группа механических осложнений разнородна. Она искусственно объединяет различные осложнения, обусловленные механическим повреждением самого ЦВК или ве-

нозной стенки. Результатом такого повреждения может стать нарушение функции ЦВК, препятствующее дальнейшему его использованию, или разной степени нарушения здоровья пациента. Механические осложнения могут сочетаться друг с другом и быть взаимообусловленными.

Воздушная эмболия зафиксирована у 8 пациентов (0,08%). Причиной ее в шести случаях была разгерметизация во время капельной инфузии, которая стала возможной из-за несовершенства конструкции стыковочного узла ЦВК и инфузионной системы. В одном случае причиной была незамеченная трещина наружного участка ЦВК. В одном случае ЦВК был ошибочно закрыт нестандартной крышкой с отверстием, обусловившим негерметичность катетера.

В половине случаев степень тяжести этого осложнения была средней (по-видимому, при легкой степени это осложнение часто остается незамеченным). Еще в четырех случаях тяжелой воздушной эмболии пациенты были переведены в отделение реанимации. Двум больным потребовалось проведение ИВЛ. У одного из них, 54-летнего больного лимфосаркомой с поражением легких и средостения, после курса полихимиотерапии, осложнившегося агранулоцитозом, сепсисом и двухсторонней пневмонией, массивная воздушная эмболия привела к декомпенсации острой дыхательной недостаточности и недостаточности кровообращения; на третьи сутки после воздушной эмболии последовала смерть больного.

В обоих случаях тяжелой воздушной эмболии имела место длительная разгерметизация инфузионной системы, связанная с активным поведением пациентов. Все тяжелые случаи развития воздушной эмболии были обусловлены несовершенством конструкции ЦВК и инфузионных систем, недостаточными знаниями и ответственностью персонала, а также недостаточным информированием самого пациента о возможности такого осложнения и мероприятиях по его профилактике.

Миграция дистального конца ЦВК в просвете вены — чрезвычайно редкое осложнение. Оно отмечено всего в одном случае при использовании силиконового катетера Хикмана. Катетер был установлен через правую подключичную вену в ангиографической операционной. Положение дистального конца катетера в верхней полой вене в 4—5 см от предсердия было подтверждено рентгенологически. На 8-е сутки после установки катетера при контрольной рентгенографии грудной клетки выявлено ретроградное положение дистального конца ЦВК в правой внутренней яремной вене. При этом нарушений функции ЦВК и признаков инфекции или тромбоза не наблюдалось, поэтому катетер был оставлен *in situ*. На 16-е сутки из катетера перестала поступать кровь, что было расценено как начало тромбообразования, и катетер был удален. Причиной осложнения были, по-видимому, высокое положение дистального конца катетера в верхней полой вене и эластичность материала катетера. Механизм — повышение центрального венозного давления при кашле или физической нагрузке.

Редкое и грозное осложнение — *перфорация стенки верхней полой вены* с выходом дистального конца катетера в средостение — возникло у пациентки 70 лет на третьи сутки после катетеризации левой подключичной

вены. Осложнение было распознано только после накопления значительного количества инфузионного раствора в средостении и прорыва его в правую плевральную полость, что проявилось острой дыхательной недостаточностью. Последняя потребовала проведения ИВЛ и разрешилась благоприятно после эвакуации гидроторакса. Причиной перфорации была повышенная жесткость полиэтиленового катетера, а предрасполагающими факторами — возрастные изменения сосудистой стенки и левосторонний доступ. Подобные осложнения, описанные в литературе в виде единичных наблюдений, заслуживают пристального внимания в связи с тяжестью последствий [27, 28].

Поломка ЦВК. В 0,42% случаев в различных вариантах встречаются: трещина канюли, трещина наружного участка катетера, перегиб с нарушением проходимости. В нашей практике не встречался отрыв подкожного или внутрисосудистого участка катетера, который опасен эмболией фрагментом катетера. Причины этой группы осложнений — плохая фиксация и плохой материал катетера, грубые манипуляции персонала, беспокойное поведение пациента.

Случайное удаление ЦВК — незапланированное и нежелательное частичное или полное извлечение ЦВК, не связанное с окончанием лечения и другими показаниями к удалению. Это осложнение прерывает процесс лечения или требует повторного обеспечения венозного доступа для его продолжения. Частота этого осложнения достаточно высока — 2,67%. Причины: несовершенство конструкции катетеров (плохое приспособление для фиксации или его отсутствие), плохие нитки, неправильная техника фиксации (маленький стежок, избыточное затягивание лигатуры, что приводит к ишемии кожи и прорезыванию лигатур), плохой уход, избыточная активность больного. В нашей практике отмечался период учащения этого осложнения, когда по ошибке использовались рассасывающиеся лигатуры. При полном извлечении ЦВК, когда отсутствует поступление крови при потягивании шприцом, требуется повторная катетеризация вены из нового доступа. При частичном извлечении, когда дистальный конец катетера еще находится в вене, что подтверждается свободным током крови при аспирации шприцом, из соображений асептики категорически противопоказано проталкивание извлеченного катетера обратно в вену. В этом случае, в отсутствие признаков инфицирования катетера и кожи в области катетера, возможна замена ЦВК по проводнику с соблюдением правил асептики. Хорошие катетеры и нитки, правильная техника фиксации, инструктаж пациента и персонала по уходу эффективно предупреждают это осложнение.

Окклюзия ЦВК осложняет 2,5—5% катетеризаций. Существуют две основные причины нарушения проходимости катетера: редкая — выпадение осадка при одновременной инфузии химически несовместимых препаратов и более частая — внутрисосудистое тромбообразование, причины и механизмы которого сходны с таковыми при других тромботических осложнениях. При проведении полного парентерального питания может сформироваться осадок, состоящий из кристаллов фосфата кальция. Риск формирования осадка возрастает, если одновременно вводится жировая

эмульсия. Осадок липидной эмульсии, фосфата и других солей кальция, бикарбоната натрия, солей этопозиды, соединений гепарина с несовместимыми антибиотиками (например, амикацином) можно растворить промыванием катетера раствором соляной кислоты [29]. Окклюзия катетера может быть предотвращена, если тщательно проверять инфузионные растворы на наличие взвеси или осадка, не допускать смешивания в системе химически несовместимых лекарственных препаратов (особенно растворов с различным pH). После введения препаратов необходимо промывать катетер совместимым с ними раствором.

При тромботической окклюзии ЦВК рекомендуется внутрисосудистый тромболизис раствором стрептокиназы или урокиназы в концентрации 5000 МЕ/мл [30]. Раствор вводят в катетер в объеме, равном объему ЦВК или превышающем его на 0,2 мл, и оставляют в просвете катетера на 30 минут с последующей аспирацией содержимого катетера. Процедура может быть повторена трехкратно. Ее эффективность составляет от 40 до 93%. Профилактика тромботической окклюзии ЦВК проводится путем промывания катетера физиологическим раствором (10–20 мл) после окончания инъекции или инфузии с последующей гепаринизацией его на время перерыва между инфузиями (2–3 мл раствора, содержащего 100 ед/мл нефракционированного гепарина). Пациентам с тромбоцитопенией концентрацию гепарина уменьшают до 1–10 ед/мл или отменяют гепаринизацию. Преимущество промывания катетера раствором гепарина в сравнении с физиологическим раствором остается спорным [7]. В амбулаторных условиях при перерыве в использовании ЦВК допустимо уменьшить кратность промывания и гепаринизации до 1 раза в неделю; при этом концентрация раствора гепарина должна быть повышена до 500 ед/мл. Существует протокол профилактики тромботической окклюзии ЦВК с использованием «урокиназного замка»: ежедневного однократного введения в катетер раствора урокиназы (3750 МЕ в 1,5 мл раствора) [31]. Применение с этой целью стрептокиназы не оправдано из-за возможной сенсibilизации с развитием анафилактических реакций.

При любом варианте окклюзии ЦВК необходимо оценить целесообразность восстановления проходимости катетера с использованием растворов кислот или фибринолитиков, учитывая возможные аллергические и пирогенные реакции при проведении этой манипуляции. Попытку восстановления проходимости катетера можно считать оправданной только тогда, когда удаление ЦВК и новая катетеризация связаны с более высоким риском осложнений. В противном случае выбор должен быть сделан в пользу удаления ЦВК.

Катетер-ассоциированные тромбозы центральных вен

Классификация

По расположению и степени нарушения венозного кровотока:

- окклюзирующие — полностью перекрывающие просвет вены и кровоток в ней;

- неокклюзирующие — пристеночные и/или в виде фибринового чехла. По клиническим проявлениям:
- бессимптомные — не имеющие клинических проявлений, выявляемые только инструментальными методами визуализации;
- симптомные — имеющие клинические проявления.

По осложнениям:

- неосложненные;
- осложненные — тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), хроническая венозная недостаточность, катетер-ассоциированная инфекция (септический тромбофлебит).

Катетер-ассоциированные тромбозы (КАТ) центральных вен у пациентов с гемобластозами наблюдаются реже, чем у больных с солидными опухолями, что объясняется длительной и глубокой тромбоцитопенией, снижающей риск тромбоза. По данным проспективных исследований, проведенных с использованием рентгеноконтрастных или ультразвуковых методов диагностики, бессимптомный КАТ выявляется у 1,5—34,1% онкогематологических больных, а клинически значимый (симптомный) — у 1,2—13,0% [32]. Частота КАТ варьирует в широких пределах, отражая различия типов ЦВК и протоколов исследований. ТЭЛА встречается у 15—25% пациентов с симптомным КАТ [33, 34], посттромбофлебитический синдром возникает у 14,8% пациентов с тромбозом глубоких вен верхней конечности [35]. Как клинически значимый, так и бессимптомный КАТ увеличивает риск катетер-ассоциированной инфекции [36, 37].

Патогенез и факторы риска

Визуализирующие методы выявляют два основных варианта формирования КАТ.

Первый вариант: тромбообразование в области перфорации стенки вены катетером, то есть на участке «внедрения» катетера в просвет сосуда, реже — в области соустья крупных вен. Такой тромб чаще появляется на ранних сроках использования катетера, обычно не нарушает его функцию, но может вызвать окклюзию вены с клинической картиной венозной недостаточности: отеком, цианозом, тяжестью и болями в конечности, расширением подкожной венозной сети за счет коллатерального кровотока.

Второй вариант: формирование тромба в области дистального конца катетера, что встречается у 47% пациентов с ЦВК [38]. Такой тромб располагается на катетере в виде «чехла» и в случае пристеночного расположения «замуровывает» катетер. Обычно он нарушает функцию катетера, работает как клапан, позволяя вводить инфузируемые растворы, но препятствуя взятию пробы крови из катетера. При этом просвет вены сужается лишь частично, без клинических проявлений. Даже в случае полной окклюзии сосуда достаточно медленный рост тромба ведет к постепенному компенсаторному включению коллатералей, поэтому клинически значимая венозная недостаточность развивается редко.

В патогенезе КАТ участвует много факторов. Основную роль играет повреждение сосуда — главный компонент триады Вирхова. Оно может быть вызвано механической травмой венозного эндотелия проводником или иглой во время катетеризации, повреждением при повторных венопункциях [39], раздражением стенки сосуда цитостатиками и другими препаратами [40].

Другими факторами риска КАТ служат:

- Диаметр и материал ЦВК: силиконовые и полиуретановые катетеры обладают меньшими тромбогенными свойствами по сравнению с полиэтиленовыми и поливинилхлоридными; риск КАТ возрастает с увеличением диаметра катетера.
- Положение катетера в вене: риск КАТ при расположении дистального конца ЦВК в плечеголовной вене или в проксимальном участке верхней полой вены выше, чем в дистальном участке верхней полой вены или верхней трети правого предсердия [41].
- Вариант венозного доступа: показано четырехкратное повышение частоты КАТ при яремном доступе в сравнении с подключичным у пациентов отделений интенсивной терапии [42], однако у онкогематологических больных риск тромбоза при подключичном доступе выше, чем при яремном [43], а при катетеризации бедренной вены он на порядок выше, чем при катетеризации подключичных вен.
- Сторона доступа: риск КАТ в 3,5 раза выше при левостороннем доступе, чем при правостороннем, что обусловлено анатомией системы верхней полой вены [44].
- Наследственные тромбофилии: мутации гена фактора V (Лейден) и протромбина (G20210A), гипергомоцистеинемия повышают риск КАТ в 2,6—7,7 раза [45, 46].
- Приобретенные гиперкоагуляционные состояния: миелопролиферативные и лимфопрлиферативные опухоли, гемолиз, цитостатики (антрациклины, аспарагиназа и др.), гормональные контрацептивы [32].
- Катетер-ассоциированные инфекции (КАИ). У пациентов, получающих интенсивную полихимиотерапию, после эпизодов КАИ риск симптомных КАТ возрастает в 17,6 раза. Получение положительной культуры крови из ЦВК может быть основанием для профилактических мер [47].
- Опухоль средостения: сдавление верхней полой вены и предсердий, замедление венозного кровотока и венозная гипертензия резко повышают опасность как спонтанного, так и катетер-ассоциированного тромбоза вен системы верхней полой вены.

Тромбоцитопения снижает риск тромботических осложнений [48], однако может служить противопоказанием к проведению профилактики тромбозов. Период восстановления тромбоцитопоза сопряжен с повышением риска КАТ.

У больных гемобластозами частота венозных тромбозов, в том числе КАТ, увеличивается при возрастании числа лейкоцитов. При трансплантации костного мозга пик тромбозов отмечается в период циторедуктивной терапии и после приживления трансплантата [49].

Диагностика

Клиническая картина

Диагноз КАТ устанавливается на основании клинических симптомов и визуализирующих методов диагностики. Оклюзирующий тромбоз центральной вены часто (но не всегда!) проявляется классической картиной венозной недостаточности: болью или тяжестью в области венозного бассейна, парестезиями, отеком, цианозом, расширением подкожной венозной сети за счет компенсаторного коллатерального кровотока. До 10% окклюзирующих тромбов бывают бессимптомными. В ряде случаев первым признаком венозного тромбоза служит нарушение функции ЦВК. Изредка первым симптомом начинающегося тромбоза бывает вытекание инфузируемого раствора из канала ЦВК, зависимое от давления жидкости при подаче раствора. Такая картина наблюдается при «замуровывании» дистального участка катетера фибриновым «чехлом». Средние сроки возникновения КАТ — 16—23 дня после установки ЦВК [31, 48, 50, 51]. В некоторых случаях симптомы венозной недостаточности появляются после удаления ЦВК, что говорит о целесообразности продолжения профилактики тромбозов в течение 3—5 дней после удаления катетера. Иногда частичная или полная окклюзия центральной вены выявляется случайно при повторной установке ЦВК в ту же вену после перерыва в лечении.

Осложнения КАТ проявляются соответствующей симптоматикой:

- септический тромбофлебит — повышением температуры, болью, признаками местного воспаления вены (см. раздел «Катетер-ассоциированная инфекция»);
- ТЭЛА — одышкой, тахикардией, цианозом, болью, кашлем, кровохарканьем;
- хроническая венозная недостаточность — отеком, лимфостазом и др. (при тромбозах системы верхней полой вены эти симптомы наблюдаются редко благодаря коллатеральному кровотоку и провоцируются физической нагрузкой).

При появлении клинических признаков КАТ или подозрении на него показаны ультразвуковое исследование или флебография, исключающие или подтверждающие наличие КАТ, позволяющие уточнить его локализацию и размеры.

Ультразвуковая диагностика

Ультразвуковое ангиосканирование с цветовым доплеровским картированием — приоритетный визуализирующий метод диагностики венозных тромбозов. Его чувствительность составляет от 56 до 100%, а специфичность — от 94 до 100% [52]. Критериями окклюзирующего тромбоза для вен, доступных прямой локализации, служат: увеличение диаметра вены, отсутствие движений стенок вены при компрессии датчиком (несжимаемость), визуализация эхогенной внутрисосудистой массы и отсутствие респираторной вариации (яремные, подключичные, подмышечные вены). При неокклюзирующем тромбозе компрессия вены при-

водит к неполному смыканию ее стенок. Для вен, не доступных прямой локации и компрессии (медиальный участок подключичной вены, плечеголовная и верхняя полая вены), используется критерий монофазного потока. В случае неинформативности ультразвуковой диагностики должна быть выполнена флебография.

Флебография

Флебография — «золотой стандарт» диагностики тромбоза вен верхних конечностей, однако инвазивность и использование контрастного вещества ограничивают ее применение только случаями недостаточной информативности ультразвуковой диагностики. Флебографическими критериями КАТ центральных вен служат дефект заполнения контрастом венозного сегмента или отсутствие наполнения венозного сегмента в сочетании с заполнением контрастом коллатералей.

Лечение КАТ центральных вен

Ведение больных с КАТ не стандартизировано. Основные компоненты лечения: тромболитическая терапия, системная антикоагулянтная терапия, удаление ЦВК. Антикоагулянты играют основную роль и используются практически во всех случаях КАТ при отсутствии абсолютных противопоказаний (кровотечение).

У негематологических пациентов с КАТ предпочтительна комбинация низкомолекулярного гепарина (НМГ) с последующим приемом антикоагулянтов внутрь в течение как минимум 3—6 месяцев [53, 54].

Лечение тромбозов у гематологических больных затрудняет тромбоцитопения, которая служит относительным противопоказанием к использованию НМГ и пероральных антикоагулянтов из-за высокого риска тяжелых кровотечений.

В ретроспективном исследовании у 112 онкологических больных с КАТ были оценены результаты различных вариантов лечения: только антикоагулянты ($n = 39$), антикоагулянты с удалением или заменой ЦВК ($n = 22$), другие варианты лечения ($n = 7$) и отсутствие терапии ($n = 8$). Независимо от вмешательства, не было ни одного случая тяжелых осложнений и смерти. Только у четырех пациентов симптомы тромбоза не разрешились, всех их лечили с заменой ЦВК [55].

Требуется ли удалять ЦВК, если катетеризация осложнилась тромбозом, остается неясным. В проспективном исследовании 74 онкологическим больным было проведено успешное лечение КАТ с использованием далтепарина и варфарина без удаления ЦВК. Повторных эпизодов тромбоза или обструкции катетера не отмечено; у трех больных лечение осложнилось кровотечением [56].

Антикоагулянты сохраняют возможность использования катетера при КАТ. Лее и соавт. [39] не выявили статистически значимых различий в продолжительности использования ЦВК у онкологических больных без тромбоза и у больных с КАТ, получавших антикоагулянтную терапию.

У пяти реципиентов костного мозга с длительной тромбоцитопенией показана возможность использования НМГ для лечения КАТ без геморрагических осложнений [57].

Место тромболитической терапии в лечении КАТ центральных вен не определено. Обоснованные рекомендации сформулированы только в отношении внутрисосудистого тромболизиса при тромботической окклюзии ЦВК. Местное внутрисосудистое использование тромболитических препаратов (урокиназы, стрептокиназы или алтеплазы) в малых дозах при окклюзии ЦВК позволяет восстановить проходимость катетера у большинства пациентов без повышения риска кровотечений [58].

Системный тромболизис при окклюдирующем КАТ, несмотря на высокую эффективность, не рекомендуется из-за высокой частоты геморрагических осложнений (до 21%) [59]. Более безопасна методика локального тромболизиса путем длительной (от 24 до 96 часов) инфузии тромболитических препаратов. Используемая у 18 пациентов, длительная инфузия урокиназы со скоростью 75 000—150 000 ед/ч через катетер в периферической вене на стороне тромбоза привела к регрессу клинических симптомов у всех больных и подтвержденному флебографией лизису тромба с неполной канализацией вены у 9 из них. В одном случае возникло осложнение — желудочно-кишечное кровотечение [60]. В настоящее время обсуждаются перспективы локальной тромболитической терапии с подведением алтеплазы (препарат тканевого активатора плазминогена) через длинный периферический катетер непосредственно к тромбу.

Цели лечения:

- максимально возможное уменьшение массы и размеров тромба, восстановление кровотока в тромбированной вене, устранение клинических проявлений тромбоза (симптомов венозной недостаточности);
- профилактика и лечение осложнений тромбоза — ангиогенной инфекции (септический тромбофлебит), ТЭЛА, хронической венозной недостаточности;
- профилактика рецидива тромбоза;
- сведение к минимуму риска осложнений самого лечения (кровотечений, аллергических и других реакций).

Антикоагулянты

- Нефракционированный гепарин (НФГ) является препаратом выбора для пациентов, получающих интенсивное лечение в стационаре с использованием постоянного венозного доступа. НФГ эффективен при постоянном круглосуточном внутривенном введении в индивидуально подобранной дозе. Подбор дозы проводится под контролем АЧТВ, которое необходимо поддерживать в пределах 1,5—2,0 нормальных значений. Обычно для больных без тромбоцитопении лечебная доза НФГ составляет от 1000 до 2000 ед в час. Чувствительность к гепарину у одного и того же пациента может меняться: снижаться при снижении концентрации антитромбина III и повышаться при печеночно-почечной недостаточности (кумуляция препарата). При сниже-

нии числа тромбоцитов (до $50 \times 10^9/\text{л}$) или их функции (агрегация $< 50\%$ от нормальной) необходимо уменьшение дозы НФГ до профилактической (но не отмена) с целью поддержания нормального или немного удлиненного АЧТВ. Обычно профилактическая доза составляет от 300 до 700 ед в час. Тромбоцитопения, развившаяся вследствие введения НФГ (гепарин-индуцированная тромбоцитопения), требует обязательной отмены НФГ.

- Низкомолекулярный гепарин (НМГ) назначается амбулаторным больным или пациентам, которым не нужен венозный доступ (мы считаем, что катетеризация центральной или периферической вены только для профилактики или лечения венозного тромбоза нецелесообразна). Лечебная доза НМГ определяется из расчета 100 анти-Ха МЕ на килограмм массы тела, 2 раза в сутки под кожу живота с интервалом 12 ч. При снижении числа или функции тромбоцитов доза уменьшается до профилактической: от 50 до 100 анти-Ха МЕ/кг 1 раз в сутки.
- Для длительного лечения целесообразно назначение не прямых антикоагулянтов — антагонистов витамина К (варфарин). Лечение варфарином всегда начинают на фоне гепаринотерапии, так как требуется несколько дней для подбора дозы (диапазон терапевтических доз велик из-за значительных колебаний индивидуальной чувствительности пациентов) и достижения терапевтического эффекта. Препарат назначают внутрь в дозе 5 мг в сутки с дальнейшей ежедневной коррекцией дозы (увеличением или уменьшением) в течение 6 дней до достижения и стабилизации МНО в интервале от 2,0 до 3,0. Индивидуальная доза может колебаться в диапазоне от 2,5 до 10 мг в сутки.

Обычно в остром периоде тромбоза лечение начинают с внутривенного введения НФГ через сохраненный ЦВК или периферический венозный катетер, установленный в дистальный участок тромбированной вены (например, для подключичной или подмышечной вены катетер устанавливается в вены предплечья или плеча на стороне тромбоза). Такой вариант лечения сохраняется, пока больной проходит курс терапии основного заболевания. По мере уменьшения интенсивности лечения (отмены внутривенных инфузий) больного переводят на лечение НМГ или варфарином в зависимости от клинической ситуации. Если в ближайшее время (около двух недель) продолжение или возобновление интенсивного лечения (хирургического, химиотерапии или лучевой терапии) не планируется, целесообразно назначение варфарина. Если такое лечение планируется, лучше использовать НМГ. Для пациентов гематологической клиники назначение варфарина в перерыве между курсами полихимиотерапии нецелесообразно, так как он обычно не превышает двух недель, а курсы сопровождаются тромбоцитопенией.

Нельзя допускать потери контроля гемостаза, так как неадекватность дозы или перерыв в лечении антикоагулянтами с высокой вероятностью приводят к рецидиву тромбоза. Плавная замена одного препарата другим с отменой предыдущего только после развития эффекта нового антикоагулянта гарантирует успех лечения. При этом необходимо учитывать скорость развития терапевтического эффекта при назначении и темп

элиминации препарата при его отмене. В начале лечения НФГ целесообразно одномоментное внутривенное введение 2500 ед и дальнейшее постоянное введение. При переходе от НФГ к НМГ подкожная инъекция НМГ выполняется одновременно с прекращением внутривенной инфузии НФГ, так как период полувыведения НФГ примерно равен периоду достижения максимального эффекта при подкожном введении НМГ и составляет 3—4 часа. При переходе с лечения НФГ или НМГ на лечение варфарином необходим подбор дозы последнего до достижения МНО 2,0—3,0, что требует обычно 4—6 дней, на протяжении которых гепаринотерапию необходимо продолжать в адекватных дозах.

Другие компоненты лечения

- Антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, 125—250 мг 1 раз в сутки; тиклопидин, по 250 мг 2 раза в сутки; клопидогрел, 75 мг 1 раз в сутки) назначают в дополнение к антикоагулянтам, если число тромбоцитов превышает $350 \times 10^9/\text{л}$ или показатели агрегации тромбоцитов выше нормальных или равны им.
- Трансфузии СЗП в дозе 10 мл/кг 1—2 раза в сутки назначают для повышения фибринолитической активности плазмы (увеличения уровня пламиногена) и концентрации естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов С и S). При проведении тромболизиса трансфузии СЗП и криопреципитата восполняют потери фибриногена. При низкой активности АТIII (менее 70%) показана заместительная терапия препаратом АТIII до целевого уровня 100—120%.
- Антибиотики. КАТ нередко сочетаются с инфекционными осложнениями (предшествующими или присоединившимися). Известно, что в процессе роста тромб может стать зоной микробной колонизации с последующим формированием биопленки — источника инфекции кровотока. Поэтому в комплекс лечения КАТ целесообразно включать антибиотики. Выбор антимикробных препаратов, дозы и продолжительность лечения зависят от клинических проявлений инфекции и характера выявленной микрофлоры (см. рекомендации по лечению КАИ).
- Улучшение венозного оттока — возвышенное положение зоны дистальнее тромба (возвышенное положение конечности при тромбозе подключичной или бедренной вен, возвышенное положение головы при тромбозе внутренней яремной вены).
- При сердечной недостаточности, являющейся причиной ухудшения венозного возврата и замедления венозного кровотока, проводится соответствующее лечение (сердечные гликозиды, мочегонные, нитраты или ингибиторы АПФ, антиаритмические средства и т. п.).

Тромболизис

Проведение медикаментозного фибринолиза с использованием стрептокиназы, урокиназы или алтеплазы (Актилизе) показано:

- при тромботической окклюзии ЦВК или формировании фибринового «чехла» с нарушением функции ЦВК;

- при окклюзирующем симптомном КАТ центральной вены;
- при массивной ТЭЛА.

Дозы фибринолитиков и схемы их применения различны и зависят от показаний.

Схема лечения тромботической окклюзии ЦВК описана выше (см. раздел «Механические осложнения»).

Системный тромболизис при ТЭЛА не отличается от такового при ТЭЛА любого происхождения, имеет стандартные показания и противопоказания.

При окклюзирующем тромбозе вены целесообразно многочасовое введение раствора фибринолитика через длинный периферический катетер, подведенный к тромбу, или через короткий катетер, расположенный в периферической вене выше по току крови.

Показания к проведению локальной тромболитической терапии при КАТ:

- Важность сохранения проходимости центральной вены для проведения дальнейшего лечения.
- Возможность подведения фибринолитического препарата к тромбу. Проведение катетера через вены плеча или предплечья в подключичную вену обычно не вызывает трудностей. При локализации тромба во внутренней яремной вене катетеризация ее без использования ангиографии проблематична.
- Возможность адекватного лабораторного контроля и восполнения дефицита фибриногена (СЗП, криопреципитат).
- Отсутствие противопоказаний к введению препарата.
- Быстрое развитие клинической картины венозной недостаточности («свежий» тромб).
- «Рыхлый» тромб по данным УЗИ или флебографии.
- Отсутствие признаков инфицирования тромба.

Единой схемы локального тромболизиса при тромбозе центральной вены нет. В ГНЦ используется следующая схема.

- Стрептокиназа в приводящий участок вены (предпочтительно через катетер, подведенный непосредственно к тромбу) со скоростью 75 000—100 000 ед/ч ежедневно по 7—10 ч (750 000 ед/сут) в течение 1—4 дней.
- СЗП, 600—1200 мл/сут.
- Гепарин, 500—1500 ед/ч, непрерывная внутривенная инфузия в течение 5—7 дней.
- Через неделю: НМГ в лечебных дозах или непрямые антикоагулянты в течение 3—6 мес.
- Антибиотики в течение 5—7 дней.

Стрептокиназа активирует плазминоген не только в тромбе, но и в кровотоке, вызывая лизис фибрина в сгустке и фибриногена в плазме. Продукты деградации фибриногена (фрагменты D и E) усиливают агрегацию тромбоцитов, приводят к нарастанию тромбинемии, снижению уровня плазминогена. Гипофибриногенемия повышает риск геморрагических осложнений. Для коррекции этих разнонаправленных наруше-

ний гемостаза необходимы трансфузии СЗП (восполнение дефицита фибриногена и плазминогена) и введение гепарина (контроль тромбинемии, профилактика гиперкоагуляции). Доза гепарина должна обеспечивать двукратное увеличение АЧТВ (1000—1500 ед/ч). При гипофибриногенемии она может быть снижена до 500 ед/ч с последующим увеличением дозы по мере восстановления показателей.

При возникновении серьезных геморрагических осложнений или аллергических реакций (чаще при использовании стрептокиназы) инфузия фибринолитика прекращается.

Противопоказания к тромболитической терапии:

- Активное внутреннее кровотечение.
- Цереброваскулярные заболевания или процедуры за последние 2 месяца.
- Хирургические операции или биопсии органов за последние 2 недели.
- Недавняя серьезная травма.
- Коагулопатия.
- Неконтролируемая артериальная гипертензия.
- Беременность или послеродовой период.

Возможность и безопасность, а значит, и целесообразность тромболитической терапии осложненного инфекцией КАТ (септического тромбофлебита) не изучены. Обсуждается риск септической эмболии и диссеминации инфекции. С другой стороны, можно предположить, что при использовании фибринолитиков эффективность антибиотикотерапии будет выше в связи с нарушением структуры биопленки. Описаны три случая успешного лечения септического тромбофлебита, вызванного *Staphylococcus aureus*. После удаления ЦВК проводился тромболизис стрептокиназой (начальная доза 250 000 МЕ в течение часа с последующей инфузией со скоростью 20 000—40 000 МЕ/ч в течение 24—36 ч) через периферическую вену на стороне тромбоза. Одновременно проводилась внутривенная антибиотикотерапия, продолженная затем в течение 4—6 недель. Тромбоз и сепсис полностью разрешились без хирургического вмешательства; вена осталась пригодной для повторной катетеризации [61].

Ввиду отсутствия серьезных исследований эффективности и безопасности тромболитической терапии КАТ в настоящее время она не может быть рекомендована для рутинного использования.

Необходимость удаления ЦВК при развитии КАТ не очевидна. Считается, что в случаях, когда функция катетера не нарушена, признаков инфицирования нет и есть необходимость в центральном венозном доступе, удаление ЦВК нецелесообразно. Установка нового катетера, во избежание геморрагических осложнений, требует отмены гепарина или снижения его дозы, что нежелательно при остром тромбозе. Антикоагулянтная терапия в этом случае приоритетна. Удаление ЦВК перед проведением медикаментозного фибринолиза может осложниться кровотечением из канала катетера. Если ЦВК не удален, гепаринотерапия (НФГ или НМГ) должна быть продолжена в течение всего срока его использования. Удаление ЦВК целесообразно в отсутствие потребности в веноз-

ном доступе, при инфицировании катетера, других поздних осложнениях катетеризации. Сроки возобновления гепаринотерапии после удаления ЦВК не определены [62].

Профилактика

Основанные на анализе литературы и суждении экспертов рекомендации по первичной профилактике КАТ у онкологических больных [62] включают всего три пункта:

- дистальный конец ЦВК должен располагаться в верхней полый вене у входа в правое предсердие или в верхнем отделе предсердия;
- первичная профилактика КАТ антикоагулянтами не рекомендуется;
- правосторонний доступ предпочтительнее левостороннего.

Рекомендации по антикоагулянтной профилактике КАТ у онкогематологических больных не разработаны. В настоящее время систематическая профилактика проводится менее чем у 10% пациентов с ЦВК [63], что связано с низким риском тромбоза и высоким риском кровотечения у больных с тромбоцитопенией. Данные об использовании малых доз варфарина (1 мг/сут) противоречивы: есть указания как на эффективность [64], так и на отсутствие эффекта [65] такой профилактики. Постоянная инфузия НФГ снижала частоту КАТ у онкогематологических больных до 1,5% в сравнении с 12,6% в контрольной группе без гепарина [66]. У пациентов с тоннельным ЦВК или портом промывание катетера урокиназой каждые две недели снижало число случаев обтурации катетера с 31% (при промывании гепарином) до 23% (при использовании урокиназы) [67].

В ретроспективном исследовании с участием 382 реципиентов стволовых гемопоэтических клеток использование надропарина в течение 6—10 дней после установки ЦВК не предупреждало КАТ. Вероятно, продолжительность введения НМГ была слишком мала [51].

Таким образом, из-за недостатка хорошо спланированных проспективных исследований оптимальная антитромботическая профилактика у онкогематологических больных остается предметом обсуждения. Рутинное назначение профилактических доз антикоагулянтов не рекомендуется.

Мы считаем, что профилактика КАТ должна проводиться при следующих факторах риска:

- КАТ или другие варианты венозных тромбозов в анамнезе;
- бедренный венозный доступ;
- синдром верхней полой вены;
- лабораторные маркеры выраженной гиперкоагуляции: укорочение хронометрических коагулологических тестов, гиперфибриногенемия, снижение уровня антитромбина III, тромбоцитоз или повышение агрегации тромбоцитов;
- сочетание нескольких факторов риска.

Решение о проведении первичной профилактики должно приниматься лечащим врачом индивидуально. Для определения показаний к

профилактике КАТ критерии риска целесообразно разделить на четыре группы:

1. Анамнестические критерии и данные о состоянии пациента: тромботические заболевания и осложнения (тромбозы глубоких вен, мезентериальный тромбоз, ТЭЛА и др.), тромбофилии, недостаточность кровообращения или синдром верхней полой вены, наличие инфекций и др.
2. Экзогенные влияния: прием препаратов, повышающих риск тромбозов (гормональные контрацептивы, аспарагиназа и др.).
3. Лабораторные признаки гиперкоагуляции на момент выполнения КЦВ и в процессе использования катетера, в первую очередь — показатели системы гемостаза.
4. Факторы, связанные с ЦВК: вариант венозного доступа, травматичность пункции вены, число предыдущих катетеризаций, диаметр и материал ЦВК, программа использования катетера.

У стационарных больных, получающих длительные инфузии, целесообразно постоянное внутривенное введение НФГ (через отдельный канал ЦВК). Обычно профилактическая доза составляет от 500 до 700 ед в час (10 ед/кг в час); при тромбоцитопении она снижается. НМГ используют у большинства пациентов в виде подкожных инъекций, в том числе и в амбулаторных условиях. Доза составляет 50—100 анти-Ха МЕ/кг 1 раз в сутки в зависимости от степени риска КАТ.

Катетер-ассоциированная инфекция

Классификация

В настоящее время в мировой практике используется классификация катетер-ассоциированных инфекций (КАИ), разработанная Рекомендательным комитетом практического контроля госпитальных инфекций США.

- *Колонизация катетера.* Рост > 15 КОЕ при полуколичественном методе микробиологического исследования или $> 10^2$ КОЕ при количественном методе исследования дистального сегмента удаленного катетера в отсутствие сопутствующих клинических симптомов.
- *Инфекция места выхода катетера.* Эритема, болезненность, инфильтрат, нагноение в пределах 2 см вокруг наружного участка катетера. Выделение гноя и появление лихорадки нередко сочетаются с бактериемией.
- *Карманная инфекция.* Эритема и некроз кожи над резервуаром имплантируемого порта или гнойный экссудат в подкожном кармане, содержащем порт. Может сопровождаться бактериемией.
- *Тоннельная инфекция.* Эритема, болезненность и инфильтрация тканей, окружающих катетер, выходящая за пределы 2 см от места выхода катетера, распространяющаяся по ходу подкожного тоннеля. Может сопровождаться бактериемией.
- *Катетер-ассоциированная инфекция кровотока (КАИК).* Выделение одного и того же микроорганизма (то есть одна и та же антибиотико-

грамма) при полуколичественном или количественном методе исследования сегмента удаленного катетера и периферической крови у пациента с сопутствующими симптомами инфекции кровотока в отсутствие другого источника инфекции. Косвенным доказательством КАИК в отсутствие лабораторного подтверждения может быть снижение температуры после удаления катетера.

- *Инфекция кровотока, связанная с инфузатом.* Редкий вариант инфекции, возникающий при внутривенном введении через катетер загрязненных инфузионных растворов или компонентов крови. Определяется как выделение одного и того же микроорганизма из инфузата и периферической крови в отсутствие другого источника инфекции. К осложнениям КАИК относятся эндокардит, остеомиелит, септический артрит, метастатические гнойные отсевы другой локализации.

С учетом разных сроков использования катетеров оценка и сравнение частоты различных вариантов катетер-ассоциированной инфекции проводятся не только по количеству случаев на 100 функционировавших ЦВК (в процентах), но и по числу случаев на 1000 катетеро-дней (сумма дней использования катетеров).

Эпидемиология и этиология

Катетеризация центральных вен связана с высоким риском инфекционных осложнений. Частота инфекций кровотока, связанных с ЦВК, составляет от 3 до 8% [68], а летальность при этих осложнениях достигает 12—25% [69]. Распространенность КАИК среди гематологических больных колеблется в пределах от 0,0 до 20,8% и зависит от особенностей пациентов, типа ЦВК, методов диагностики инфекции [32]. По другим данным, она составляет 5,2—7,5 эпизода на 1000 катетеро-дней [70, 71]. Риск инфекции особенно высок при нейтропении, после высокодозной химиотерапии и трансплантации аутологичных стволовых клеток, а также у пациентов с КАТ [35, 72].

Катетер-ассоциированные инфекции у гематологических больных обычно вызывают коагулазанегативные стафилококки (62,5%), *Staphylococcus aureus* (4,2 %), грамотрицательные палочки, такие как *Enterobacteriaceae*, *E. coli* и *Pseudomonas spp.* (29%), или *Candida spp.* (4,2 %) [50]. Частота выявления микроорганизмов варьирует в значительных пределах.

Патогенез

Инфицирование катетера может происходить тремя путями. Первый — миграция микроорганизма с кожи через отверстие в области выхода катетера по наружной его поверхности в направлении дистального сегмента. Этот механизм наиболее актуален в первые 10 дней после установки катетера. В более поздние сроки преобладающим становится путь через просвет катетера, при котором главными источниками контамина-

ции служат загрязненные канюля катетера, инфузионные системы и инфузируемые растворы. Третий путь — эндогенный, когда микроорганизмы, попадающие в кровоток из других источников, осаждаются на внутрисосудистом сегменте катетера. В этой ситуации катетер может стать вторичным источником бактериемии.

Патогенез КАИК представляет собой комплекс взаимодействий нескольких факторов. Катетер ведет себя как инородное тело, в ответ на внедрение которого организм хозяина продуцирует фибриновую пленку, покрывающую поверхность внутрисосудистого сегмента катетера. Эта пленка богата фибрином и фибронектином, к которым имеют сродство *Staphylococcus aureus* и *Candida spp.*, которые продуцируют коагулазу, усиливающую тромбообразование на поверхности катетера. Коагулазанегативные стафилококки могут прикрепляться к фибронектину. Они продуцируют клейкое вещество, так называемый гликокаликс, который облегчает прикрепление и защищает их от воздействия комплемента, фагоцитов и антибиотиков. Этот факт может объяснить, почему именно коагулазанегативные стафилококки доминируют при КАИ. Другие микроорганизмы, в частности *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida spp.*, тоже могут продуцировать сходные вещества, особенно когда они растут на среде, богатой глюкозой. Прикрепившиеся микроорганизмы, размножаясь, формируют микроколонии, образуют внеклеточный полисахаридный матрикс, формирующий архитектурную структуру биопленки. Увеличение массы биопленки и ее фрагментация приводят к попаданию микроорганизмов в кровоток (планктонные формы), клинически проявляющемуся бактериемией и симптомокомплексом сепсиса.

Данные о влиянии нейтропении на частоту развития КАИ противоречивы. В ряде публикаций указывается на увеличение частоты бактериемии, в том числе и катетер-ассоциированной, в период агранулоцитоза [73]. По другим данным, частота КАИ в период агранулоцитоза ниже, чем в период выхода из него. Этот факт можно объяснить тем, что возникающая фебрильная нейтропения всегда сопровождается эмпирической антибиотикотерапией, частично подавляющей рост микроорганизмов как на поверхности ЦВК, так и в его просвете (во всяком случае, рост чувствительных штаммов). Период выхода из агранулоцитоза характеризуется, во-первых, восстановлением тромбоцитопоза, а значит, и стимуляцией формирования фибриновой пленки — среды для фиксации и репликации микроорганизмов, и во-вторых, регрессом инфекционных очагов и фебрильной лихорадки с последующей отменой антибиотиков. Именно поэтому возникающая у пациентов с нейтропенией катетерная инфекция, как правило, связана с метициллинорезистентными штаммами стафилококков или грибковой микрофлорой.

Диагностика

Диагноз КАИК устанавливается на основании клинических и микробиологических тестов.

Клинические симптомы катетер-ассоциированной инфекции подразделяются на местные и общие. К местным относятся: болезненность, гиперемия, инфильтрация, некроз кожи, выделение гноя в зоне выхода катетера, подкожного тоннеля или имплантированного порта, болезненность и уплотнение по ходу вены (флебит). Общие проявления КАИК характеризуются симптомокомплексом сепсиса и классифицируются по степени тяжести. Клинические проявления КАИК зависят от степени колонизации катетера и характера микрофлоры; возможен весь спектр от субфебрильной лихорадки и легких ознобов после введения растворов через катетер (при колонизации коагулазанегативными стафилококками, *Micrococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Bacillus subtilis*) до тяжелого сепсиса и септического шока (при колонизации *Staphylococcus aureus* и грамотрицательными бактериями). Грибковая КАИК отличается затяжным течением с высокой лихорадкой. Местная инфекция, особенно гнойная, часто сочетается с КАИК, но ее отсутствие не исключает инфицирование дистального внутрисосудистого участка катетера.

Для диагностики КАИК клинические данные недостаточно надежны из-за низкой специфичности наиболее чувствительных симптомов (таких, как лихорадка, озноб) или низкой чувствительности специфических симптомов (например, воспаление или нагноение в зоне катетера). Поэтому появление у больного симптомов системной инфекции при наличии сосудистого катетера в течение 72 часов и более и отсутствии других очагов инфекции должно расцениваться как вероятная КАИК. Выделение из крови, полученной при пункции периферической вены, коагулазанегативных стафилококков, *Staphylococcus aureus* или *Candida* spp. повышает вероятность диагноза КАИК. Для дальнейшей более точной диагностики необходимы количественные микробиологические исследования [74, 75].

При удалении катетера выполняют полуколичественное или количественное микробиологическое исследование дистального (внутрисосудистого) сегмента катетера. В асептических условиях, после последовательной обработки кожи в зоне катетера раствором антисептика и 70% раствором этилового спирта, катетер извлекают или заменяют по проводнику, стерильными ножницами срезают его дистальный конец длиной 5–6 см и помещают в стерильную чашку Петри. При полуколичественном анализе сегмент катетера прокатывают по поверхности кровяного агара. После инкубации в течение 18–24 часов подсчитывают количество колониеобразующих единиц (КОЕ). Рост > 15 КОЕ свидетельствует о колонизации катетера и высокой вероятности КАИК. Рост < 15 КОЕ расценивается как контаминация катетера с низкой вероятностью того, что он является источником системной инфекции (чувствительность метода около 60%). Этот метод позволяет выявить наружную колонизацию катетера и более информативен при продолжительности катетеризации до двух недель, когда вероятнее наружный путь инфицирования. При количественном анализе сегмент удаленного катетера обрабатывают различными способами (струйным промыванием просвета, взбалтыванием или ультразвуковым воздействием), позволяющими смыть

в жидкую питательную среду микроорганизмы не только с наружной поверхности, но и из просвета катетера. После разведения полученный смыв высевает на кровяной агар и инкубируют. Диагностически значимым считается рост $> 10^2$ КОЕ.

Параллельно проводят посев крови из периферической вены. Результаты бактериологического исследования трактуются следующим образом. При клинических симптомах системной инфекции, положительном посеве крови из периферической вены и колонизации катетера (> 15 КОЕ при полуколичественном и $> 10^2$ КОЕ при количественном методе) последний считается источником бактериемии. При положительном посеве крови из периферической вены и < 15 КОЕ при полуколичественном или $< 10^2$ КОЕ при количественном методе исследования катетера он контаминирован, скорее всего, из кровотока и не является источником бактериемии. При отрицательном посеве крови из периферической вены и микробиологически доказанной колонизации катетера (> 15 КОЕ при полуколичественном и $> 10^2$ КОЕ при количественном методе) бактериемия, источником которой служит катетер, носит интермиттирующий характер.

Для тех случаев, когда удаление катетера или смена его по проводнику невозможны или нежелательны, предложены количественные методы, не требующие удаления катетера. Одновременно берут равные объемы крови из ЦВК (если катетер многоканальный, из каждого канала) и периферической вены, высевает на расплавленный кровяной агар, инкубируют в течение 24—48 часов, после чего подсчитывают количество колоний. Если число колоний в посеве крови из катетера превышает число колоний в посеве периферической крови в пять и более раз, КАИК считается доказанной. Современные автоматические диагностические системы позволяют выполнять аналогичный количественный тест, сравнивая время положительного ответа в гемокультурах, одновременно полученных из ЦВК и периферической вены. Появление роста одного и того же микроорганизма в пробе из ЦВК раньше, чем в периферической крови, более чем на 120 минут свидетельствует о КАИК (чувствительность метода 91%, специфичность 94%).

При подозрении на инфекцию, связанную с катетером легочной артерии, выполняют бактериологическое исследование внутрисосудистого сегмента интродьюсера, так как он инфицируется значительно чаще, чем сегмент катетера, находящийся в легочной артерии.

Инфицированный периферический венозный катетер удаляют с проведением полуколичественного исследования и одновременно, до начала лечения антибиотиками, берут для посева кровь из интактной вены.

При местной инфекции из места выхода катетера берут экссудат для исследования мазка по Граму и посева.

Посев крови из катетера или посев сегмента удаленного катетера следует проводить только при подозрении на КАИК. При этом целесообразно выполнение количественных или полуколичественных исследований, в то время как качественные исследования не рекомендуются в связи с их малой информативностью. Для выявления бактериемии должен

быть проведен посев двух проб крови: одной из ЦВК, другой из периферической вены, полученной путем ее пункции. Если микроорганизм выделен только из крови, взятой из катетера, сложно установить, имеет ли место обсеменение катетера, колонизация катетера или бактериемия. Однако отрицательный результат посева крови из катетера с высокой степенью вероятности свидетельствует об отсутствии инфекции, связанной с катетером. Если исследование сегмента удаленного катетера или посев крови из катетера дали отрицательный результат, необходимо продолжить мероприятия по поиску источника инфекции.

У пациентов, имеющих другие очаги инфекции (пневмонию, стоматит, эзофагит, некротическую энтеропатию, гнойные раны и др.), КАИК имеет свои особенности. Системное лечение таких больных антибиотиками предупреждает КАИК и отодвигает сроки ее развития, однако способствует селекции устойчивых штаммов бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*) и увеличивает вероятность грибковой инфекции. Фоновая инфекция маскирует клинические проявления КАИК, поэтому для своевременного выявления присоединившейся КАИК необходимы настороженность врача и микробиологическая диагностика. При каждом новом эпизоде нарастания лихорадки, лейкоцитоза и других признаков системного воспаления помимо оценки состояния основных очагов инфекции необходимо повторять синхронные количественные посевы крови из катетера и периферической вены.

Лихорадка и бактериемия, сохраняющиеся после удаления катетера несмотря на лечение антибиотиками, указывают на высокую вероятность развития осложнений. Сочетание симптомов системного воспаления и признаков венозной недостаточности или более по ходу катетеризированной вены свидетельствует о развитии септического тромбофлебита, диагноз которого подтверждается ультразвуковым исследованием, флебографией или компьютерной томографией с контрастированием сосудов. При выделении из крови *Staphylococcus aureus* или *Candida* spp. необходимо выполнить чреспищеводную или трансторакальную эхокардиографию для выявления вегетаций, типичных для септического эндокардита. Метастатические гнойные отсевы другой локализации (остеомиелит, септический артрит и т. п.) диагностируются на основании местных клинических симптомов и подтверждаются рентгенологическими методами.

Лечение

При выборе средств лечения КАИК необходимо учитывать ряд обстоятельств: тяжесть клинических проявлений инфекции (субфебрильная лихорадка, фебрильная лихорадка, тяжелый сепсис, септический шок), характер возбудителя, наличие местного воспаления в зоне ЦВК (инфильтрат, гной, боль и др.), потребность в ЦВК и возможность альтернативного венозного доступа, тип ЦВК (удаляемый не тоннельный, тоннельный, имплантированный порт). Лечение КАИК включает ряд мероприятий.

Удаление катетера. Место катетеризации должно быть тщательно осмотрено. Если обнаружены выделения гноя или другие признаки воспаления, катетер необходимо удалить. В отсутствие признаков местного воспаления и легкой или средней тяжести инфекции удаляемый (не тоннельный) катетер целесообразно заменить по металлическому проводнику. Эта методика уменьшает число осложнений, связанных с катетеризацией, и безопасна в условиях начатой терапии антибиотиками. Если доказана колонизация удаленного катетера или КАИК, то новый катетер, установленный путем замены по проводнику, должен быть удален. У больных с септическим шоком без другого источника инфекции катетер удаляют, а новый катетер устанавливают другим доступом. Тоннельный ЦВК или имплантированный порт удаляют в случае тоннельной или карманной инфекции. При неосложненной КАИК и отсутствии признаков местного воспаления можно предпринять попытку санации тоннельного ЦВК или имплантированного порта антибиотиками без удаления катетера. Если характер выделенного патогенного микроорганизма (резистентные штаммы бактерий или грибы) и тяжесть состояния больного (септический шок, полиорганная дисфункция) не позволяют провести санацию катетера системным и местным применением антибиотиков или инфекция персистирует несмотря на лечение, катетер необходимо удалить.

Эмпирическая антибиотикотерапия. При тяжелой инфекции (тяжелый сепсис, септический шок) или сниженном иммунитете (нейтропения, прием глюкокортикоидов, уремия, сахарный диабет и др.) незамедлительно начинают эмпирическую антибиотикотерапию, которую корректируют после получения данных микробиологических анализов [76]. Для эмпирического лечения используют препараты, активные в отношении *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus aureus*: ванкомицин либо (при противопоказаниях) линезолид или даптомицин. Больным с нейтропенией и другими факторами риска грамотрицательной инфекции должны быть добавлены антибиотики, активные в отношении грамотрицательных микроорганизмов: цефоперазон/сульбактам, цефепим, карбапенемы или пиперациллин/тазобактам. При среднетяжелой или легкой инфекции у больных без нейтропении лечение антибиотиками должно быть предусмотрено, однако при исчезновении симптомов инфекции после удаления ЦВК и выделении коагулазанегативных стафилококков антибиотикотерапия не обязательна.

Лечение осложнений. Патогенетическая связь коагуляционных и инфекционных процессов нередко приводит к тромбозу катетеризированной центральной вены. В этом случае лечение антибиотиками дополняется гепарином.

Хирургическое лечение. Лечение септического тромбофлебита включает обязательное удаление катетера, вскрытие и дренирование или иссечение инфицированной периферической вены. Хирургическая санация может быть показана при подкожной флегмоне, гнойном артрите, остеомиелите и септических отсевах другой локализации.

Антимикробная терапия

Выбор препарата и путь введения антибиотика определяются свойствами выделенного микроорганизма, тяжестью клинических проявлений инфекции, конструкцией ЦВК. Используют три пути введения антибиотиков:

- Системная терапия путем внутривенного введения используется на первом этапе и при тяжелом клиническом течении инфекции.
- Прием антибиотиков внутрь целесообразен при стабилизации состояния больного и необходимости продолжения системного лечения антибиотиками.
- Антимикробный «замок» (по аналогии с гепариновым «замком»): введение малых объемов растворов антибиотиков в высоких концентрациях в просвет ЦВК с последующей экспозицией в течение нескольких часов (например, 8—12 часов в ночное время, когда ЦВК не используется). Метод применяется самостоятельно или в сочетании с системной антибиотикотерапией в случаях внутрипросветного инфицирования ЦВК, удаление которого нежелательно (например, тоннельный ЦВК или имплантированный порт). В качестве «замка» могут быть использованы ванкомицин в целевой концентрации 5 мг/мл; гентамицин, 1 мг/мл; цiproфлоксацин, 0,2 мг/мл, цефтазидим, 0,5 мг/мл, цефазолин, 5 мг/мл, ампициллин, 10 мг/мл. Антибиотики растворяют в 2—5 мл физиологического раствора с добавлением 100—500 ед гепарина. Перспективным представляется антисептик тауролидин, который выпускается в виде готового препарата TauroLock™, в растворе с 4% цитратом натрия, гепарином, 100 или 500 ед/мл, или урокиназой, 25 000 МЕ/мл [77]. Перед последующим использованием катетера для введения растворов или промывания антимикробный «замок» удаляют.

При выявлении коагулазанегативных стафилококков, если выделенный штамм чувствителен к метициллину, назначают внутривенно оксациллин в дозе 2 г с интервалом 4 часа. Альтернативными препаратами служат цефалоспорины первого поколения (цефазолин, 2 г каждые 8 часов), ванкомицин, 1 г каждые 12 часов, и сульфаметоксазол/триметоприм, 3—5 мг/кг каждые 8 часов (при наличии к нему чувствительности). Ванкомицин имеет преимущества перед оксациллином и цефалоспоринами первого поколения, однако последние предпочтительнее из-за возможности развития резистентности к ванкомицину. При выявлении метициллинорезистентных штаммов коагулазанегативных стафилококков препаратом выбора является ванкомицин в дозе 1 г каждые 12 часов внутривенно. Препаратом второго ряда служит линезолид, 600 мг каждые 12 часов внутривенно (для взрослых весом < 40 кг доза линезолида составляет 10 мг/кг). Продолжительность лечения обычно 7 дней. Если катетер не удален, системная терапия дополняется антимикробным «замком» в течение 10—14 дней.

При выявлении чувствительного к метициллину *Staphylococcus aureus* назначают внутривенно оксациллин в дозе 2 г с интервалом 4 часа. Альтернативными препаратами служат цефалоспорины первого поколе-

ния (цефазолин, 2 г каждые 8 часов). При выделении метициллинорезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* препаратом выбора является ванкомицин в дозе 1 г каждые 12 часов внутривенно. Возможно снижение чувствительности *Staphylococcus aureus* к ванкомицину. В таком случае ванкомицин дополняется гентамицином или рифампицином. Препаратом второго ряда служит линезолид, 600 мг каждые 12 часов внутривенно, или сульфаметоксазол/триметоприм, 3–5 мг/кг каждые 8 часов (при наличии к нему чувствительности). При выделении штаммов *Staphylococcus aureus*, устойчивых к ванкомицину, препаратом выбора является линезолид, 600 мг каждые 12 часов внутривенно (для взрослых весом < 40 кг доза линезолида составляет 10 мг/кг), или даптомицин, 6 мг/кг 1 раз в сутки внутривенно. Продолжительность лечения 14 дней. Если тоннельный ЦВК или порт не удалены, к системной антибиотикотерапии добавляется антимикробный «замок» в течение 14 дней. При эндокардите, персистирующей или повторной bacteriemии ЦВК удаляется, системное лечение антибиотиками продолжается до 4–6 недель.

Для лечения КАИ, вызванной чувствительными к ампициллину энтерококками (*Enterococcus faecalis* или *Enterococcus faecium*), назначают ампициллин в дозе 2 г каждые 4–6 часов в виде монотерапии или в сочетании с гентамицином, 1 мг/кг каждые 8 часов. Ванкомицин в этой ситуации не назначается из-за возможного развития резистентности. При устойчивости энтерококков к ампициллину лечение проводится ванкомицином в виде монотерапии или в сочетании с гентамицином. Препаратом второго ряда служит линезолид. Продолжительность лечения 14 дней. Для сохранения ЦВК к системной антибиотикотерапии добавляется антимикробный «замок» в течение 14 дней.

Для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, используют антибиотики, активные в отношении рода микроорганизмов, к которому относится выделенный возбудитель. При выявлении *Escherichia coli* или *Klebsiella* spp. назначают цефалоспорины третьего поколения (цефоперазон/сульбактам, 2 г каждые 12 часов). При выявлении штаммов *Klebsiella pneumoniae*, устойчивых к карбапенемам, назначают колистин (полимиксин Е), по 2 млн ед каждые 8 часов внутривенно, или тигециклин, первая доза 100 мг, затем 50 мг каждые 12 часов внутривенно. При КАИ, вызванной *Enterobacter* spp. или *Serratia marcescens*, препаратами первого ряда служат карбапенемы (имипенем, 500 мг каждые 6 часов, или меропенем, 1 г каждые 8 часов); препараты второго ряда — фторхинолоны (левофлоксацин). Для лечения инфекции, вызванной *Acinetobacter* spp., назначают ампициллин/сульбактам, 3 г каждые 6 часов, или карбапенемы (имипенем, 500 мг каждые 6 часов, или меропенем, 1 г каждые 8 часов). При выявлении *Stenotrophomonas maltophilia* назначают сульфаметоксазол/триметоприм, 3–5 мг/кг каждые 8 часов; альтернативный препарат — тикарциллин/клавуланат. Для лечения инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, используют цефалоспорины третьего (цефтазидим, 2 г каждые 8 часов) или четвертого (цефепим, 2 г каждые 12 часов) поколения; карбапенемы (имипенем, 500 мг каждые 6 часов, или меропенем, 1 г каждые 8 часов); антисинег-

нойные β -лактамы (тикарциллин, 3 г каждые 4 часа) в сочетании с аминогликозидами (амикацин, 15 мг/кг каждые 24 часа). Лечение продолжается 10—14 дней. Для сохранения ЦВК к системной антибиотикотерапии добавляется антимикробный «замок» в течение 14 дней. Если ответа на лечение нет, ЦВК удаляют, а системное введение антибиотиков продолжают 10—14 дней.

Следует помнить, что рекомендуемые схемы антибиотикотерапии, показавшие высокую эффективность на большом статистическом материале в отношении определенного рода микроорганизмов, могут оказаться неэффективными в отношении конкретного выделенного штамма, так как чувствительность грамотрицательных бактерий к антибиотикам варьирует.

В лечении КАИ, вызванной грибковой микрофлорой (*Candida albicans* или *Candida spp.*), ведущая роль принадлежит амфотерицину В (внутривенно в дозе 0,7—1 мг/кг ежедневно). Альтернативные препараты: каспофунгин (70 мг в 1-е сутки, далее 50 мг/сут) и вориконазол (6 мг/кг каждые 12 часов в 1-е сутки, далее 3 мг/кг каждые 12 часов). Флуконазол в дозе 400—600 мг каждые 24 часа назначают только при доказанной чувствительности к нему выделенного штамма грибов. При грибковой инфекции ЦВК любой конструкции обязательно удаляют ввиду неэффективности санации. Лечение противогрибковыми препаратами продолжают в течение 14 дней после последнего положительного посева крови.

Лечение КАИ, вызванных редкими патогенными микроорганизмами, проводится в соответствии с их чувствительностью. При выделении *Corynebacterium spp.* или *Flavobacterium spp.* назначают ванкомицин, *Burkholderia cepacia* — сульфаметоксазол/триметоприм или карбапенемы, *Ochrobactrum anthropi* — сульфаметоксазол/триметоприм или фторхинолоны, *Trichosporon beigeli* — кетоконазол; *Malassezia furfur* — амфотерицин В. Во всех случаях ЦВК удаляют. При выявлении *Malassezia furfur* прекращают внутривенное введение жировых эмульсий.

При органной дисфункции (почечной или печеночной недостаточности) необходима соответствующая коррекция доз антибиотиков.

Осложненная КАИК требует продолжительной антибиотикотерапии: при эндокардите — до 4—6 недель, при остеомиелите — до 6—8 недель. При неэффективности лечения антибиотиками показано хирургическое вмешательство.

Профилактика

Профилактика катетер-ассоциированных инфекций имеет огромное значение ввиду высокой эффективности. Система профилактических мер базируется на выявлении факторов риска и снижении их влияния путем использования различных методов [78].

Факторы риска развития ангиогенной инфекции можно разделить на три основные группы.

1. Факторы, связанные с пациентом:

- экстремальные возрастные группы (дети 1 года и младше, взрослые 60 лет и старше);
 - гранулоцитопения ($< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ с возрастанием риска при $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$);
 - снижение иммунитета, связанное с заболеванием или лечением;
 - поражения кожи (псориаз, ожоги и др.);
 - тяжесть состояния;
 - наличие инфекционных заболеваний или осложнений.
2. Факторы, связанные с сосудистыми катетерами:
- материал и конструкция катетера;
 - вариант сосудистого доступа;
 - длительность катетеризации (> 72 часов).
3. Факторы, связанные с установкой и использованием катетеров:
- обеспечение асептики;
 - многообразии манипуляций.

Первая группа факторов практически не поддается коррекции, поэтому рекомендации по профилактике КАИ относятся к факторам второй и третьей групп.

Ведущую роль в профилактике играют профессиональная подготовка персонала и неукоснительное выполнение правил антисептики при установке и работе с сосудистыми катетерами. Для этого в каждом стационаре должны быть разработаны инструкции, позволяющие стандартизировать работу персонала и обеспечить материальную базу для работы. Необходимо проводить занятия с персоналом и контролировать знания и навыки по профилактике нозокомиальных инфекций. Создание специализированных групп, занимающихся только внутривенными назначениями, позволяет снизить частоту КАИ в 5—8 раз. Выполнение при установке ЦВК требований асептики, аналогичных таковым при хирургических вмешательствах (обработка кожи пациента в области пункции, широкое обкладывание операционного поля, обработка рук врача, использование стерильных перчаток, халата, маски и шапочки) снижает риск инфекции в 4—6 раз. Для обработки кожи пациента перед катетеризацией и в период ухода за катетером используется 2% водный или спиртовой раствор хлоргексидина (последний наиболее эффективен для профилактики КАИ). При непереносимости хлоргексидина рекомендуется 10% раствор Йодопирона или 70% раствор этанола.

Катетеризация подключичной вены сопряжена с меньшей частотой КАИК, чем катетеризация внутренней яремной или бедренной вен, что связано с меньшей плотностью микроорганизмов на поверхности кожи в области установки ЦВК.

Катетеры из полиуретана и тефлона инфицируются реже, чем полиэтиленовые и поливинилхлоридные. Использование катетеров с антимикробным покрытием (сульфадиазин серебра и хлоргексидин) снижает риск КАИК в течение 14 суток после катетеризации в группе пациентов повышенного риска КАИК. Тоннельные катетеры с дакроновой или серебряной муфтой, предотвращающей инфицирование наружной поверхности катетера, позволяют снизить частоту КАИК в первые 10—14 дней.

Системное или местное (антимикробный «замок» или мазь на область выхода катетера) профилактическое использование антибиотиков и антисептиков снижает частоту КАИ и увеличивает сроки их развития, однако повышает риск появления резистентных к антибиотикам бактерий и колонизации катетеров грибковой микрофлорой.

Не выявлено различий в частоте КАИК при использовании однопросветных и многопросветных (двух- или трехпросветных) ЦВК. Однако для катетеризации следует использовать катетер с минимальным числом просветов, обеспечивающим проведение лечебной программы.

Необходимо строго соблюдать сроки замены инфузионных систем, коннекторов, запорных кранов и других деталей, соединенных с катетерами. Обычно замена системы проводится через 72 часа. При инфузии жировых эмульсий срок службы системы должен быть сокращен до 12–24 часов. При трансфузиях компонентов крови система заменяется через 12 часов.

Плановая замена ЦВК по проводнику или со сменой доступа не снижает риск КАИК, поэтому не рекомендуется.

Замена катетера по проводнику в случае нарушения его функции (перегиб или поломка наружного участка) разрешается только в отсутствие признаков локальной КАИ. В остальных случаях необходимы удаление ЦВК и катетеризация другим доступом.

Эффективной мерой профилактики КАИ являются регулярный осмотр и оценка состояния катетера, своевременная обработка кожи и замена повязки в соответствии с инструкциями лечебного учреждения и по мере загрязнения. Первая перевязка выполняется через 24 часа после установки ЦВК. Интервалы между последующими плановыми перевязками определяются качеством перевязочного материала: обычные марлевые повязки должны заменяться ежедневно. Специальные самоклеющиеся повязки позволяют увеличить интервал до 3–7 суток. При загрязнении повязки, появлении у пациента жалоб или любых признаках неблагополучия выполняются внеплановые перевязки.

Чрезвычайно важен адекватный микробиологический контроль, текущий и этапный анализ инфекционных осложнений, связанных с ЦВК. Он позволяет установить источники инфицирования и характер нозокомиальной микрофлоры в конкретном отделении, выявить и устранить погрешности в работе персонала, усовершенствовать меры профилактики.

Вопрос об удалении или сохранении ЦВК при выписке пациента из стационара на кратковременный перерыв в лечении должен решаться индивидуально. При этом учитываются тип используемого катетера, его состояние, возможность правильного ухода в домашних условиях, факторы риска поздних осложнений, сведения о предшествующих катетеризациях и т. п. ЦВК может быть сохранен при следующих условиях:

- высокое качество ЦВК (полиуретановый или силиконовый с надежной фиксацией);
- небольшой срок (до 1 месяца) перерыва в лечении;
- отсутствие высокого риска поздних осложнений;

- способность больного или родственников обеспечить адекватный уход и контроль;
- возможность срочной консультации специалиста и госпитализации при возникновении осложнений;
- ограниченные возможности повторных катетеризаций или высокий риск ранних осложнений.

Литература

1. Seldinger SI. Catheter replacement of a needle in percutaneous arteriography: new technique. *Acta Radiol* 1953; 39:368–376.
2. Рагимов АА, Байрамалибейли ИЭ. Сосудистые доступы для трансфузиологических процедур. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2000.
3. Сухоруков ВП, Бердикян АС, Эпштейн СЛ. Пункция и катетеризация вен. — СПб.: Санкт-Петербургское медицинское издательство, 2001.
4. Роузен М, Латто ЯП, Шэнг Нг У. Чрескожная катетеризация центральных вен. — М.: Медицина, 1986.
5. Шулутко ЕМ, Буланова ЕЛ, Городецкий ВМ и др. Проблема сосудистого доступа в гематологической клинике. *Проблемы гематологии* 1995; № 2:21–28.
6. Azarow KS, Molloy M, Kavolius J et al. Perioperative complication of long-term central venous catheters in high-risk patients: predictor versus myths. *South Med J* 1992; 85:498–501.
7. Bishop L, Dougherty L, Bodenham A et al. Guidelines on the insertion and management of central venous access devices in adults. *Int J Lab Hematol* 2007; 29:261–278.
8. Ho CM, Lui PW. Bilateral hydrothorax caused by left external jugular venous catheter perforation. *J Clin Anesth* 1994; 6:243–246.
9. Leang LT. Intrapleural central venous catheter malposition. *Med J Malaysia* 1989; 44:147–150.
10. Simmons TC, Henderson DR. Bilateral pleural and pericardial effusions because of mediastinal placement of a central venous catheter. *J Parenter Enteral Nutr* 1991; 15:676–679.
11. Serman BW, McNamara MP Jr, Shen SJ. Inadvertent arterial administration of parenteral hyperalimentation solution resulting in generalized seizure activity. *J Parenter Enteral Nutr* 1992; 16:284–285.
12. Kessler R, Tavernier L, Yeung MY, Weitzenblum E. A brachiocephalic vein abnormality causing a “twisted” central venous catheter. *Eur J Radiol* 1995; 20:105–107.
13. Casado-Flores A, Valdivielso-Serna A, Pérez-Jurado L et al. Subclavian vein catheterization in critically ill children. *Intensive Care Med* 1991; 17:350–354.
14. Clark KR, Higgs MJ. Breast abscess following central venous catheterization. *Intensive Care Med* 1991; 17:123–124.
15. Цыганков ВН. Случай редкого осложнения катетеризации внутренней яремной вены — фибрилляция желудочков у больного с общим переохлаждением. *Вестник интенсивной терапии* 1998; № 3:61.
16. McGee WT, Ackerman BL, Rouben LR et al. Accurate placement of central venous catheters: a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med* 1993; 21:1118–1123.

17. Sznajder JI, Zveibil FR, Bitterman H et al. Central vein catheterisation: failure and complication rates by tree percutaneous approaches. *Arch Intern Med* 1986; 146:259–261.
18. Suddleson EA. Cardiac tamponada: a complication of central venous hyperalimentation. *J Parenter Enteral Nutr* 1986; 10:528–529.
19. Collier PE, Goodman GB. Cardiac tamponade caused by central venous catheter perforation of the heart: a preventable complication. *J Am Coll Surg* 1995; 181:459–463.
20. Page B, Dupuy C, Benalia H et al. Secondary hemomediastinum after positioning a hemodialysis catheter. *Nephrologie* 1994; 15:151–152.
21. Шулутко ЕМ, Городецкий ВМ, Готман ЛН, Буланов АЮ. Осложнения катеризации центральных вен: пути снижения риска. *Вестник интенсивной терапии* 1999; № 2:38–44.
22. Gray P, Sullivan G, Ostryzniuk P et al. Value of postprocedural chest radiographs in the adult intensive care unit. *Crit Care Med* 1992; 20:1513–1518.
23. Matsushima K, Frankel HL. Bedside ultrasound can safely eliminate the need for chest radiographs after central venous catheter placement: CVC sono in the surgical ICU (SICU). *J Surg Res* 2010; 163:155–161.
24. Cavanna L, Civardi G, Vallisa D et al. Ultrasound-guided central venous catheterization in cancer patients improves the success rate of cannulation and reduces mechanical complications: a prospective observational study of 1,978 consecutive catheterizations. *World J Surg Oncol* 2010; 8:91.
25. Wilson RG, Gaer JA. Right atrial electrocardiography in plasement of central venous catheters. *Lancet* 1988; 1:462–463.
26. Галстян ГМ, Будянский ВМ, Шулутко ЕМ и др. Случай тяжелого геморрагического осложнения при катеризации центральной вены у больного острым промиелоцитарным лейкозом. *Проблемы гематологии и переливания крови* 1997; № 4:32–34.
27. Simmons TC, Henderson DR. Bilateral pleural and pericardial effusions because of mediastinal placement of a central venous catheter. *J Parenter Enteral Nutr* 1991; 15:676–679.
28. Будянский ВМ, Шулутко ЕМ, Галстян ГМ. Острая дыхательная недостаточность как первый симптом миграции центрального венозного катетера в средостение. *Анестезиология и реаниматология* 1995; № 5:30–31.
29. Duffy LF, Kerzner B, Gebus V, Dice J. Treatment of central venous catheter occlusions with hydrochloric acid. *J Pediatr* 1989; 114:1002–1004.
30. Rubin RN. Local instillation of small doses of streptokinase for treatment of thrombotic occlusion of long-term access catheters. *J Clin Oncol* 1983; 1:572–573.
31. Van Rooden CJ, Rosendaal FR, Barge RMY et al. Central venous catheter related thrombosis in haematology patients and prediction of risk by screening with Doppler-ultrasound. *Brit J Hematol* 2003; 123:507–512.
32. Boersma RS, Jie K-SG, Verbon A et al. Thrombotic and infectious complications of central venous catheters in patients with hematological malignancies. *Ann Oncol* 2008; 19:433–442.
33. Monreal M, Lafoz E, Ruiz J et al. Upper-extremity deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a prospective study. *Chest* 1991; 99:280–283.
34. Monreal M, Raventos A, Lerma R et al. Pulmonary embolism in patients with upper extremity DVT associated to venous central lines – a prospective study. *Thromb Haemost* 1994; 72:548–550.
35. Prandoni P, Polistena P, Bernardi E et al. Upper-extremity deep vein thrombosis. Risk factors, diagnosis, and complications. *Arch Intern Med* 1997; 157:57–62.

36. Lordick F, Hentrich M, Decker T et al. Ultrasound screening for internal jugular vein thrombosis aids the detection of central venous catheter-related infections in patients with haemato-oncological diseases: a prospective observational study. *Br J Haematol* 2003; 120:1073–1078.
37. Journeycake JM, Buchanan GR. Catheter-related deep venous thrombosis and other catheter complications in children with cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:4575–4580.
38. Xiang DZ, Verbeken EK, Van Lommel AT et al. Composition and formation of the sleeve enveloping a central venous catheter. *J Vasc Surg* 1998; 28:260–271.
39. Lee AY, Levine MN, Butler G et al. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:1404–1408.
40. Cortelezzia A, Fracchiolla NS, Maisonneuve P et al. Central venous catheter-related complications in patients with hematological malignancies: a retrospective analysis of risk factors and prophylactic measures. *Leuk Lymphoma* 2003; 44:1495–1501.
41. Luciani A, Clement O, Halimi P et al. Catheter-related upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients: a prospective study based on Doppler US. *Radiology* 2001; 220:655–660.
42. Timsit JF, Farkas JC, Boyer JM et al. Central vein catheter-related thrombosis in intensive care patients: incidence, risk factors, and relationship with catheter-related sepsis. *Chest* 1998; 114:207–213.
43. Dix CH, Yeung DT, Rule ML, Ma DD. Essential, but at what risk?: A prospective study on central venous access in patients with haematological malignancies. *Intern Med J* 2011; doi: 10.1111/j.1445-5994.2011.02596.x.
44. Tesselaar ME, Ouwkerk J, Nooy MA et al. Risk factors for catheter-related thrombosis in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004; 40:2253–2259.
45. Boersma RS, Hamulyak K, Cate HT, Schouten HC. Congenital thrombophilia and central venous catheter-related thrombosis in patients with cancer. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010; 16:643–649.
46. Van Rooden CJ, Rosendaal FR, Meinders AE et al. The contribution of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutation to the risk of central venous catheter-related thrombosis. *Haematologica* 2004; 89:201–206.
47. Van Rooden CJ, Schippers EF, Barge RMY et al. Infectious complications of central venous catheters increase the risk of catheter-related thrombosis in hematology patients: a prospective study. *J Clin Oncol* 2005; 23:2655–2660.
48. Cortelezzi A, Moia M, Falanga A et al. Incidence of thrombotic complications in patients with haematological malignancies with central venous catheters: a prospective multicentre study. *Br J Haematol* 2005; 129:811–817.
49. Stoffel N, Rysler C, Buser A et al. Leukocyte count and risk of thrombosis in patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation or intensive chemotherapy. *Thromb Haemost* 2010; 103:1228–1232.
50. Abdelkefi A, Torjman L, Ladeb S et al. Randomized trial of prevention of catheter-related bloodstream infection by continuous infusion of low-dose unfractionated heparin in patients with hematologic and oncologic disease. *J Clin Oncol* 2005; 23:7864–7870.
51. Lagro SW, Verdonck LF, Borel Rinkes IH, Dekker AW. No effect of nadroparin prophylaxis in the prevention of central venous catheter (CVC)-associated thrombosis in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:1103–1106.

52. Mustafa BO, Rathbun SW, Whitsett TL, Raskob GE. Sensitivity and specificity of ultrasonography in the diagnosis of upper extremity deep vein thrombosis: a systematic review. *Arch Intern Med* 2002; 162:401–404.
53. Buller HR, Agnelli G, Hull RD et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:401S–428S.
54. Karabay O, Yetkin U, Onol H. Upper extremity deep vein thrombosis: clinical and treatment characteristics. *J Int Med Res* 2004; 32:429–435.
55. Frank DA, Meuse J, Hirsch D et al. The treatment and outcome of cancer patients with thromboses on central venous catheters. *J Thromb Thrombolysis* 2000; 10:271–275.
56. Kovacs MJ, Kahn SR, Rodger M et al. A pilot study of central venous catheter survival in cancer patients using low molecular weight heparin (dalteparin) and warfarin without catheter removal for the treatment of upper extremity deep vein thrombosis (the catheter study). *J Thromb Haemost* 2007; 5:1650–1653.
57. Drakos PE, Nagler A, Or R et al. Low molecular weight heparin for Hickman catheter-induced thrombosis in thrombocytopenic patients undergoing bone marrow transplantation. *Cancer* 1992; 70:1895–1898.
58. Ponc D, Irwin D, Haire WD et al. Recombinant tissue plasminogen activator (alteplase) for restoration of flow in occluded central venous access devices: a double-blind placebo-controlled trial – the Cardiovascular Thrombolytic to Open Occluded Lines (COOL) efficacy trial. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12:951–955.
59. Sabeti S, Schillinger M, Mlekusch W et al. Treatment of subclavian-axillary vein thrombosis: long-term outcome of anticoagulation versus systemic thrombolysis. *Thromb Res* 2002; 108:279–285.
60. Schindler J, Bona RD, Chen HH et al. Regional thrombolysis with urokinase for central venous catheter-related thrombosis in patients undergoing high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell rescue. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999; 5:25–29.
61. Volkow P, Cornejo-Juárez P, Arizpe-Bravo AB et al. Catheter-related septic thrombophlebitis of the great central veins successfully treated with low-dose streptokinase thrombolysis and antimicrobials. *Thromb J* 2005; 3:11.
62. Debourdeau P, Kassab Chahmi D, Le Gal G et al. 2008 SOR guidelines for the prevention and treatment of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer: report from the working group. *Ann Oncol* 2009; 20:1459–1471.
63. Van Rooden CJ, Monraats PS, Kettenis IM et al. Low physician compliance of prescribing anticoagulant prophylaxis in patients with solid tumor or hematological malignancies and central vein catheters. *J Thromb Haemost* 2003; 1:1842–1843.
64. Magagnoli M, Masci G, Castagna L et al. Prophylaxis of central venous catheter related thrombosis with minidose warfarin in patients treated with high-dose chemotherapy and peripheral-blood stem-cell transplantation: retrospective analysis of 228 cancer patients. *Am J Hematol* 2006; 81:1–4.
65. Couban S, Goodyear M, Burnell M et al. Randomized placebo-controlled study of low-dose warfarin for the prevention of central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:4063–4069.
66. Abdelkefi A, Ben Othman T, Kammoun L et al. Prevention of central venous line related thrombosis by continuous infusion of low-dose unfractionated heparin, in patients with haemato-oncological disease: a randomized controlled trial. *Thromb Haemost* 2004; 92:654–661.

67. Dillon PW, Jones GR, Bagnall-Reeb HA et al. Prophylactic urokinase in the management of long-term venous access devices in children: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004; 22:2718–2723.
68. Darouich R. Device-associated infections: a macroproblem that starts with microadherence. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1567–1572.
69. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *MMWR* 2002; 51:1–29.
70. Cortelezzia A, Fracchiolla NS, Maisonneuve P et al. Central venous catheter-related complications in patients with hematological malignancies: a retrospective analysis of risk factors and prophylactic measures. *Leuk Lymphoma* 2003; 44:1495–1501.
71. Worth LJ, Seymour JF, Slavin MA. Infective and thrombotic complications of central venous catheters in patients with hematological malignancy: prospective evaluation of nontunneled devices. *Support Care Cancer* 2009; 17:811–818.
72. Nouwen JL, Wielenga JJ, van Overhagen H et al. Hickman catheter-related infections in neutropenic patients: insertion in the operating theater versus insertion in the radiology suite. *J Clin Oncol* 1999; 17:1304.
73. Elishoov H, Or R, Strauss N, Engeihard D. Nosocomial colonization, septicemia, and Hickman/Broviac catheter-related infections in bone marrow transplant recipients: a 5-year prospective study. *Medicine* 1998; 77:83–101.
74. Safdar N, Fine JP, Maki DG. Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. *Ann Intern Med* 2005; 142:451–466.
75. Abdelkefi A, Achour W, Ben Othman T et al. Difference in time to positivity is useful for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35:397–401.
76. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e56–93.
77. Simon A, Ammann RA, Wiszniewsky G et al. Taurolidine-citrate lick solution (TauroLock) significantly reduces CVAD-associated grampositive infections in pediatric cancer patients. *BMC Infect Dis* 2008; 8:102–110.
78. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections, 2011. — Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2011.

А. Ю. Буланов, В. М. Городецкий

**Протокол инфузионной
терапии у пациентов
с гемобластозами**

Руководитель протокола

В. М. Городецкий

Координатор

А. Ю. Буланов
тел. +7 (495) 612-1243
buldoc68@mail.ru

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Введение

Важным элементом комплекса сопроводительной терапии является инфузионная терапия. В ее ведении — широкий спектр задач, возникающих в процессе лечения острых лейкозов: коррекция разнообразных водно-электролитных нарушений, связанных с особенностями течения заболевания, лихорадкой, некротической энтеропатией, действием лекарственных средств; жидкостная нагрузка для ускорения выведения продуктов цитолиза; коррекция гиповолемии, сопутствующей тяжелому сепсису и ряду других осложнений; терапевтическая гемодилюция в комплексе лечения ишемических и тромботических осложнений и др.

Современные инфузионные растворы

Весь спектр современных инфузионных растворов составляют два основных типа: синтетические коллоидные растворы и кристаллоиды. Терминологическая подоплека такого разделения проста: кристаллоидные растворы при выпаривании образуют кристаллический порошок, коллоиды — гель. Тем не менее функциональные свойства указанных групп существенно различаются.

Группа *кристаллоидов* представлена растворами сахаров и солевыми растворами. И те, и другие подразделяются по осмолярности на гипо-, изо- и гиперосмолярные. В клинической практике шире всего востребованы изотонические солевые растворы. В свою очередь, основным критерием их подразделения является соответствие по электролитному составу плазме крови. Физиологический раствор и его аналоги (Дисоль, Трисоль, раствор Рингера) характеризуются значительно более высоким содержанием хлора. Инфузия значимого объема (например, 2000 мл в сутки пациенту массой 70 кг) может привести к развитию гиперхлоремического метаболического ацидоза. Наиболее важные последствия этого — ангиоспазм на уровне почечных капилляров и нарушение фармакодинамики ряда лекарственных средств. Избежать указанных проблем позволяет использование сбалансированных полиэлектролитных растворов. Спектр их довольно широк, они различаются по содержанию и концентрации некоторых ионов и наличию или отсутствию глюкозы, что позволяет выбрать препарат для конкретной клинической ситуации (табл. 1). Принятое в настоящее время правило, диктующее преимущественный выбор этих растворов при необходимости инфузии большого объема кристаллоидов, носит название «концепция сбалансированной инфузионной терапии».

Следует иметь в виду, что кристаллоидные растворы (включая сбалансированные) вопреки традиционным представлениям не являются идеалом безопасности. Их избыточное введение или неоправданный (см. далее) преимущественный выбор чреват развитием отеочного синдрома, к проявлениям которого кроме косметического эффекта относят-

Таблица 1. Состав сбалансированных полиэлектrolитных растворов

	Плазма крови	Йоно-стерил	Стерофундин изотонический	Стерофундин Г-5	Нормофундин	Плазма-Лит	Рингера-лактат
Na ⁺ , ммоль/л	136—143	137	140	140	100	140	130
K ⁺ , ммоль/л	3,5—5,5	4	4	4	18	5	5
Ca ⁺⁺ , ммоль/л	2,38—2,63	1,65	2,5	2,5	2	—	1
Mg ⁺⁺ , ммоль/л	0,75—1,1	1,25	1	1	3	3	1

ся нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, повышение внутрибрюшного давления, нарушение функции мозга, миокарда, усиление послеоперационного болевого синдрома, нарушение местного гемостаза в тканях. Целым рядом исследований продемонстрировано развитие плазменной гиперкоагуляции при быстрой объемной инфузии кристаллоидов.

Синтетические коллоидные растворы представлены тремя основными группами препаратов: производные желатина, декстраны, гидроксипропилированные крахмалы (ГЭК; табл. 2). Из желатинов в настоящее время в клинической практике остался единственный представитель — сукцинированный, или модифицированный, жидкий желатин. Декстраны подразделяются по молекулярной массе на средне- и низкомолекулярные. Классификация ГЭК не так проста, что связано со сложностью их структуры. Ее характеризуют несколько величин, главным образом, это молекулярная масса и степень молекулярного замещения (отражает степень гидроксирования крахмала). Молекулярная масса определяет основной и побочные эффекты препаратов, степень замещения — их фармакокинетику. По этим показателям ГЭК подразделяются на высоко- (с молекулярной массой более 450 кДа), средне- (130—260 кДа) и низкомолекулярные (70 кДа); высоко- (коэффициент замещения 0,6—0,7), средне- (0,5) и низkozамещенные (0,4). С практической точки зрения наиболее удобна классификация крахмалов по поколениям: на препараты I (высокомолекулярные высоkozамещенные — 450/0,7; Стабизол), II (среднемолекулярные средnezамещенные — 200/0,5; ХАЕС-стерил, Гемохес, Рефортан, Инфукол) и III поколений (среднемолекулярные низkozамещенные — 130/0,4; Волювен, Венофундин). В обиходе их еще именуют хета- (hetastarch), пента- (pentastarch) и тетракрахмалами (tetrastarch) соответственно, хотя на самом деле это отражает только степень замещения. Представители разных поколений различаются между собой выраженностью основного, волемиического действия, но главным образом — побочными эффектами (табл. 2). В последние годы ассортимент ГЭК расширился за счет препаратов IV поколения, появившихся путем перевода предыдущей генерации на рельсы сбалансированной инфузионной терапии, обсужденной для кристаллоидных растворов (то есть путем замены растворителя с физиологического раствора на сбалан-

Таблица 2. Основные свойства синтетических коллоидных растворов

	Основной (волемический) эффект		Побочные эффекты		
	Первичный	Длительность	Влияние на гемостаз	Нефротоксичность	Аллергические реакции
Желатины					
Сукцини- рованный желатин	¹	¹	²	+/-	+++
Декстраны					
Низкомоле- кулярные (40 кДа)	+++	++	↓↓↓	+++	++
Среднемоле- кулярные (60—70 кДа)	++	++	↓	++	++
Гидроксэтилированные крахмалы					
ГЭК 450/0,7 (I поколение)	++	+++ ³	↓↓	+++	+
ГЭК 200/0,5 (II поколе- ние)	++	++	↓	++	+
ГЭК 130/0,4 (III, IV ⁴ поколения)	++	++		+/-	+

¹ По волемическому эффекту желатины близки к солевым растворам.

² Сукцинированный желатин проявляет доказанные протромбогенные свойства.

³ ГЭК 450/0,7 по фармакокинетике близки к 5% альбумину.

⁴ Препараты ГЭК IV поколения получены путем замены растворителя в препаратах III поколения с физиологического раствора на сбалансированный солевой раствор.

сированный солевой). Следует признать, что существенных преимуществ это действие не дало.

Патофизиология инфузионной терапии

Патофизиологической основой выбора инфузионных растворов являются современные представления о водных секторах организма. Согласно им, вся жидкость в организме человека условно разделена на три сектора, или пространства: наибольшее по объему внутриклеточное пространство (60%), меньшие — интерстициальное (33%) и внутрисосудистое (7%). Внутриклеточный сектор и интерстиций разделены между собой клеточной мембраной, свободно проницаемой для воды. Кроме то-

го, через нее осуществляется энергозависимый транспорт электролитов. Интерстициальное и сосудистое русло разделены эндотелием сосудов, свободно проницаемым для воды, электролитов и в норме не проницаемым для крупных коллоидных молекул. Подобные свойства границ определяют особенности распределения введенных в организм инфузионных растворов. Так, растворы, содержащие свободную воду (а к ним относятся растворы сахаров, гипоосмолярные солевые растворы), распределяются по всем пространствам и, соответственно, в большей степени попадают в клетку (просто потому, что внутриклеточное пространство больше). Изоосмолярные солевые растворы свободно распределяются только во внеклеточном секторе между интерстицием и сосудистым руслом и в большей степени достаются первому. В отсутствие нарушений проницаемости сосудистой стенки введенные внутривенно коллоиды остаются в сосудах. Распределение растворов определяет и их рабочее место. Растворы — носители воды работают в основном в клетке, солевые растворы — в интерстиции, а зоной ответственности коллоидных растворов служит сосудистое русло.

Говоря об инфузионной терапии, следует четко различать два вида нарушений водного обмена: дегидратацию — дефицит внутриклеточного или интерстициального объема жидкости и гиповолемию — дефицит объема циркулирующей крови (ОЦК). В первом случае выбор за кристаллоидными растворами, во втором основной инструмент терапии — коллоиды. Важная ремарка: синтетические коллоиды никогда не используются в изолированном виде. Их обязательными спутниками являются солевые растворы. Более того, в большинстве случаев при коррекции гиповолемии именно они являются стартовыми. Соотношение компонентов (коллоидов и кристаллоидов) зависит от типа коллоида и, главным образом, от клинической ситуации и поставленных задач.

Выбор инфузионных растворов

Алгоритм выбора инфузионных растворов при решении основных задач, стоящих перед инфузионной терапией в рамках программ сопроводительной терапии, можно представить следующим образом (табл. 3).

Выбор коллоидного компонента определяется, с одной стороны, выраженностью основного фармакологического эффекта — способности увеличивать ОЦК, с другой — выраженностью побочных эффектов (табл. 2).

Критериями волемического эффекта растворов являются так называемый объемный коэффициент, определяющий степень прироста ОЦК в ответ на инфузию, и продолжительность действия. Наибольшим волемическим эффектом из широко применяемых растворов обладают 10% растворы ГЭК 200/0,5 (объемный коэффициент 1,2—1,4); примерно равной эффективностью характеризуются 6% растворы пентакрахмалов, ГЭК III поколения и среднемолекулярные декстраны (объемный коэффициент 1,0). Наименьшая объемная эффективность у желатинов (0,8).

Таблица 3. Алгоритм выбора инфузионных растворов

Показания	Препараты выбора
Разведение лекарственных средств	Физиологический раствор ¹
Инфузионная нагрузка	Сбалансированные полиэлектrolитные растворы
Терапевтическая гемодилюция в рамках лечения ишемических и/или тромботических нарушений	Сбалансированные полиэлектrolитные растворы + синтетические коллоиды
Коррекция дегидратации	Сбалансированные полиэлектrolитные растворы
Коррекция гиповолемии	Коллоиды + сбалансированные полиэлектrolитные растворы

¹ Или другие растворы, указанные в инструкции к лекарственному средству.

Из побочных эффектов синтетических коллоидов для пациентов гематологического стационара наиболее актуальны нефротоксичность и, главным образом, модифицирующее действие на систему гемостаза.

Недостаточность функции почек — нередкий синдром для интенсивной гематологии. Причинами служат специфическое поражение почек за счет бластной инфильтрации при острых лейкозах или секреции парапротеина при миеломной болезни, цитолитический синдром, септический синдром, применение в гематологической клинике нефротоксичных цитостатических, антибактериальных и противогрибковых препаратов. Действие коллоидов на функцию почек двояко. С одной стороны, устраняя гиповолемию, они улучшают перфузию органов, в том числе и почечный кровоток. С другой, с использованием коллоидов связывают такое тяжелое осложнение, как синдром острого гиперонкотического повреждения почек, клинически проявляющийся острой почечной недостаточностью. Нефротоксичность характерна для гиперонкотических растворов, к которым относятся препараты ГЭК I поколения, декстраны и 10% растворы пентакрахмалов. Промежуточное положение занимают 6% растворы ГЭК II поколения. Нефротоксичность тетракрахмалов и Гелофузина минимальна.

Абсолютно все инфузионные растворы обладают способностью изменять состояние системы гемостаза. Наиболее изученные механизмы — это гемодилюция, как представлено выше, на начальных этапах проявляющаяся гиперкоагуляцией; снижение функции тромбоцитов за счет так называемого «силиконизирующего» эффекта и непосредственной блокады тромбоцитарных рецепторов; специфическое взаимодействие с компонентами системы гемостаза (комплекс фактора свертывания VIII, система фибринолиза и фибронектин). Причем посредством последнего механизма реализуется ряд противоположных эффектов: антикоагулянтное, профибринолитическое действие, с одной стороны, и ускорение тромбообразования — с другой. Выраженность и направленность суммарных изменений гемостаза зависят от типа и молекулярных харак-

теристик препарата, дозы и длительности применения и исходного состояния гемостаза пациента. Наиболее грубые изменения гемостаза отмечаются при использовании декстранов и ГЭК I поколения, для которых характерны все описанные механизмы. Препараты ГЭК II поколения обладают значимым антиагрегантным действием, способностью к специфическому снижению активности компонентов фактора свертывания VIII, но не активны в отношении системы фибринолиза. Антиагрегантный эффект проявляется и при инфузии Волювена и Венофундина, но в значительно меньшей степени. Влияние на гемостаз препарата модифицированного желатина — Гелофузина, в отличие от декстранов и крахмалов, в ряде случаев сопровождается гиперкоагуляционным эффектом, причем описаны его клинические проявления в виде тромботических осложнений.

Изложенные данные позволяют предложить следующий алгоритм выбора синтетических коллоидных растворов (табл. 4).

Существенная часть пациентов гематологической клиники характеризуется нарушениями системы гемостаза той или иной степени выраженности со склонностью к геморрагиям. Для них закономерен дополнительный алгоритм выбора синтетических коллоидов (табл. 5), согласно которому препаратом выбора и при нарушении тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза являются крахмалы III поколения. При изолированной патологии тромбоцитарного гемостаза конкуренцию им может составить Гелофузин. Препаратами второго ряда во всех случаях, за исключением патологии фактора фон Виллебранда, являются пентакрахмалы.

Важно отметить, что в ряде случаев у больных с недостаточностью системы гемостаза синтетические коллоиды не применимы вовсе. Речь идет о пациентах с комбинированными нарушениями сосудисто-тром-

Таблица 4. Алгоритм выбора синтетических объемозамещающих коллоидных растворов

Группы пациентов, клинические ситуации	Препараты выбора	Препараты риска
Тяжелый гиповолемический шок, глубокая гипотензия (на начальных этапах терапии)	10% ГЭК 200/0,5, растворы для «малообъемного возмещения»	—
Необходимость минимизации влияния проводимой терапии на систему гемостаза: массивная кровопотеря, больные с высоким риском геморрагических осложнений	ГЭК 130/0,4 Модифицированный желатин	Декстраны ГЭК 450/0,7
Больные с нарушением функции почек	ГЭК 130/0,4 Модифицированный желатин	Декстраны ГЭК 450/0,7
Больные с высоким риском тромботических осложнений	ГЭК 200/0,5	Модифицированный желатин

Таблица 5. Алгоритм выбора синтетических коллоидных растворов у больных с патологией гемостаза

	Гемофилия	Болезнь фон Виллебранда	Тромбоцитопении
ГЭК 130/0,4	Применение рекомендовано		
Модифицированный желатин	Применение не рекомендовано		Применение рекомендовано
ГЭК 200/0,5	Применение возможно	Применение не рекомендовано	Применение возможно

боцитарного и коагуляционного гемостаза, с тромбоцитопенией, сопровождающейся клиникой спонтанного геморрагического синдрома, и пациентах с ингибиторами факторов свертывания. При необходимости функцию коллоидных объемозамещающих растворов у этих категорий больных будут выполнять растворы альбумина и СЗП.

Влияние синтетических коллоидов на систему гемостаза дозозависимо. Максимальной безопасной дозировкой для большинства растворов является 20 мл/кг массы в сутки. Использование ГЭК II поколения допускается в дозе до 33 мл/кг в сутки, III поколения — до 50 мл/кг в сутки. Безопасная доза для больных с нарушенным гемостазом существенно ниже — 15 мл/кг в сутки.

Минимизировать побочное действие при максимальном волемическом эффекте позволяет использование гиперонкотических гиперосмотических растворов, или так называемых растворов для «малообъемного возмещения». Суть их — в сочетании гиперосмолярных растворов хлорида натрия (7,5%) с гиперонкотическими коллоидами (с ГЭК — препарат ГиперХАЕС, с декстраном — Гемостабил). Хлорид натрия в этом случае обеспечивает высокий волемический эффект — 400% (!), а коллоиды удерживают его в сосудистом русле. Основные показания к применению этих препаратов — тяжелая гиповолемия, шок. Важное условие — отсутствие дегидратации, так как работают они главным образом за счет привлечения интерстициальной жидкости. Особенно эффективны при сочетании гиповолемии с отечным синдромом. Безопасным считается использование гиперонкотических гиперосмотических растворов 1 раз в сутки в дозе 3—5 мл/кг массы тела.

Алгоритм выбора темпа и объема инфузионной терапии

Существует ряд рекомендаций по определению объема инфузии, которые представлены в цифровом выражении, например: суточная физиологическая потребность в жидкости составляет 40 мл/кг массы тела, повышение температуры тела на каждый градус от нормальной требует увеличения объема вводимой жидкости на 500 мл и т. д. Однако в реальности подобные рекомендации носят весьма приблизительный характер.

Оптимальной на сегодняшний день признана стратегия так называемой целенаправленной инфузионной терапии. Спектр возможных целевых показателей довольно широк: ими могут быть и клинические признаки (гиповолемии и дегидратации, объемной перегрузки и отечного синдрома), и результаты рутинных методов контроля гемодинамики, и данные транспульмональной термодилуции и метаболического мониторинга. Выбор зависит от тяжести состояния и особенностей пациента, наличия доступного оборудования. В большинстве случаев достаточно клинической оценки, динамического наблюдения за ЧСС, неинвазивного контроля АД, ЦВД, контроля жидкостного баланса. Простейшими способами контроля функции органов являются почасовой диурез и уровень лактата в артериальной крови.

**К. В. Яцков, Е. М. Шулутко,
В. М. Городецкий**

**Рекомендации по
искусственному питанию
больных гемобластозами**

Руководитель протокола

В. М. Городецкий

Координатор

К. В. Яцков
тел. +7 (495) 612-1243
icu74@mail.ru

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

*Нужно питаться так, чтобы пища была твоим
лекарством, а твое лекарство — твоей пищей.
Гиппократ*

Введение

Контроль за состоянием питания и обеспечение оптимальной нутритивной поддержки являются неотъемлемой частью комплексной терапии онкогематологических пациентов. Энергетические потребности этих больных варьируют в широких пределах. Нутритивный статус оказывает влияние на качество жизни и выживаемость пациентов. Недостаточность питания и потеря массы тела вносят существенный вклад в летальность больных [1].

Важность лечебного питания в онкогематологии обусловлена:

- распространенностью недостаточности питания;
- ограничением естественного питания;
- негативным влиянием лечения (лучевая терапия, полихимиотерапия, хирургические вмешательства);
- нарушением метаболизма.

У онкогематологических пациентов недостаточность питания может возникать как до начала лечения — из-за опухолевого гиперкатаболизма или непроходимости ЖКТ (обтурация опухолью, сдавление конгломератом лимфоузлов), так и во время проведения химиотерапии и лучевой терапии — из-за токсического поражения ЖКТ и присоединившихся инфекционных осложнений. В более поздние сроки недостаточность питания может появиться после трансплантации стволовых кроветворных клеток (ТСКК) в связи с хронической реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

К группе риска по развитию недостаточности питания относятся пациенты с острыми лейкозами и лимфомами, а также реципиенты стволовых кроветворных клеток. Исходная потеря массы тела у пациентов с острыми лейкозами встречается в 4% случаев. У пациентов с лимфомами снижение массы тела более чем на 10% в течение 6 месяцев до начала химиотерапии выявляется в 10—15% случаев [2].

Недостаточность питания значительно снижает 5-летнюю выживаемость детей с острыми лимфобластными лейкозами, хотя практически не влияет на достижение ремиссии. При проведении полихимиотерапии относительный риск смерти в течение 5-летнего периода у детей с недостаточностью питания в 1,8 раза выше [3, 4].

Lenssen и соавт. наблюдали 192 детей и взрослых в течение года после аллогенной трансплантации костного мозга (ТКМ). Повышенная чувствительность полости рта отмечалась у 23% пациентов, у 8% развился стоматит. Частота ксеростомии составила 18%, анорексии — 8%, желудочно-пищеводного рефлюкса — 7%, диареи — 7%, стеатореи — 5%, нарушений вкуса — 3%, снижения толерантности к физической нагрузке из-за одышки или контрактур суставов — 4%. Средняя потеря массы тела

в период от 3 до 12 месяцев после трансплантации составила 28%. У 63% больных развилась хроническая РТПХ, при этом у них значительно чаще возникали нутритивные нарушения [5].

Снижение массы тела на 10—15% коррелирует с 20% потерей белковой массы и клинически проявляется значительным нарушением физиологических функций [6]. Хорошо изучено негативное влияние недостаточности питания на Т-клеточную функцию, фагоциты и комплемент-ассоциированную защиту [7]. Влияние недостаточности питания на ЖКТ и иммунную систему при интенсивном лечении гематологических заболеваний проявляется в нарушении гастроинтестинального барьера, что приводит к бактериемии и сепсису [8].

При онкогематологических заболеваниях значимо повышается метаболизм. Например, у пациентов с лейкозами расход энергии возрастает на 35—50%, а синтез и распад белков увеличиваются вдвое [9].

Критической ситуацией для больных является ТСКК (особенно аллогенная), которая затрагивает метаболизм всех макро- и микронутриентов [10]. Эти изменения обусловлены как консолидирующей высокодозной химиотерапией и ее осложнениями, так и посттрансплантационными осложнениями: специфическими (РТПХ, веноокклюзивная болезнь) и неспецифическими (сепсис). Отрицательный азотистый баланс может быть обусловлен потерями из ЖКТ вследствие диареи и рвоты, катаболизмом скелетных мышц из-за основного заболевания, а также посттрансплантационными осложнениями — РТПХ и сепсисом. Углеводный метаболизм может меняться вследствие нарушенной толерантности к глюкозе из-за терапии глюкокортикоидами или циклоспорином либо из-за септических осложнений. Ненормальный метаболизм жиров часто встречается в начальном периоде после трансплантации, но может отмечаться и у пациентов, получающих терапию циклоспорином для лечения хронической РТПХ. Изменения витаминного статуса могут быть обусловлены как сниженным поступлением витаминов и мальабсорбцией, так и использованием циклофосфида и лучевой терапии, которые увеличивают потребность в антиоксидантных витаминах (α -токоферол и β -каротин). Мальабсорбция и повышение потребностей вследствие восстановления костного мозга могут вызвать дефицит микроэлементов. Показано, например, что дефицит цинка коррелирует с летальностью после ТКМ [11].

Подбор оптимального метода нутритивной поддержки играет ключевую роль в коррекции недостаточности питания и профилактике связанных с ней осложнений. В последние годы показания к полному парентеральному питанию (ППП) значительно уменьшились в пользу энтерального питания (ЭП). Однако ППП по-прежнему широко используется при ТКМ, главным образом из-за гастроинтестинальных осложнений, которые препятствуют поступлению нутриентов и абсорбции. Тошнота, рвота и орозофагеальный мукозит делают установку назогастрального или назоэнтерального зонда плохо переносимой пациентами с ТКМ [11].

Важно отметить, что искусственное питание не должно назначаться рутинно всем пациентам, а должно подбираться строго индивидуально

только пациентам с уже имеющейся недостаточностью питания или тем больным, у которых прогнозируется нарушение приема пищи, увеличение потребности в энергии, белке и других нутриентах на протяжении более 7 дней [1]. Исходя из этого, оценка состояния питания, нутритивного статуса должна стать обязательным методом обследования любого больного с онкогематологической патологией.

Специалистом, проводящим искусственное питание, должны быть решены следующие задачи [12]:

1. Выявление риска нарушений питания у пациентов в процессе госпитализации и во время проведения терапии.
2. Диагностика недостаточности питания пациента.
3. Расчет реальных потребностей в энергии и белке, азотистого баланса, количества жидкости, электролитов, микроэлементов, витаминов и других компонентов искусственного питания.
4. Составление программы искусственного питания для каждого конкретного пациента: выбор препаратов, доз, путей введения.
5. Проведение искусственного питания.
6. Оценка эффективности, побочных эффектов и осложнений, коррекция программы питания на основе этого анализа.

Критерии отбора пациентов для проведения нутритивной поддержки

Первичная и дальнейшая систематическая оценка нутритивного статуса должна проводиться у всех больных с онкогематологическими заболеваниями. Раннее обнаружение неадекватности самостоятельного питания, быстрого снижения массы тела или неадекватных резервов путем сравнения с идеальной массой тела (ИдМТ) и референсными значениями индекса массы тела (ИМТ), соответствующими возрасту и полу, может предотвратить осложнения, вызванные недостаточностью питания. Нутритивный скрининг — инструмент для быстрого и простого выявления пациентов с риском развития недостаточности питания.

В качестве первичного скрининга удобно пользоваться схемой, показанной на рис. 1.



Рисунок 1. Схема первичной оценки состояния питания пациента.

Одним из главных вопросов всех скрининговых шкал является оценка снижения суточного потребления пищи пациентом. В таких случаях можно использовать метод «четверти тарелок» (рис. 2). После каждого приема пищи больной, его родственники или средний/младший медперсонал заполняют форму и отмечают, сколько съел пациент, заштриховывая части «тарелок». Незаштрихованной должна остаться область, соответствующая объему пищи, которую не съел больной.

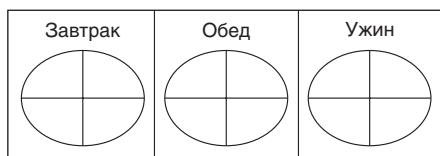


Рисунок 2. Метод «четверти тарелок».

Беря за основу среднюю калорийность диетического стола и то, что на завтрак и ужин больной должен получать по 30% суточного рациона, а на обед — 40%, можно вычислить приблизительное количество калорий, которое он получает в сутки, и предположить, что он недоедает.

Для нутритивного скрининга Европейское общество клинического питания и метаболизма (ESPEN) рекомендует использовать систему «Оценка нутриционного риска» (Nutritional Risk Screening, NRS) [13] (табл. 1).

Американское общество парентерального и энтерального питания (ASPEN) рекомендует использовать опросник «Глобальная субъективная оценка пациентов» (Patient-Generated Subjective Global Assessment, PG-SGA) [1]. Данная шкала более сложная, и ее использование занимает больше времени, однако в ней детально оцениваются все факторы, влияющие на метаболизм, и зависящие от питания изменения в организме.

В идеале у каждого врача-гематолога должны быть в свободном доступе листы данных опросников, чтобы вместе со сбором анамнеза и первичным осмотром сразу же определить нутритивный статус вновь поступившего пациента и решить вопрос о начале нутритивной поддержки.

Пример нутритивного скрининга

Пациент Н., 74 года. Основной диагноз: сублейкемический миелоз. Больному планируется абдоминальная спленэктомия. Рост 177 см, масса тела 60 кг, ИМТ 19,2 кг/м². За последний месяц потерял 3 кг. Потребление пищи по сравнению с обычным снизилось до 75% в течение последней недели — съедает 3/4 предложенной пищи (нет аппетита). Мышечный тонус снижен, жировая масса тела снижена. Отеков нет. Температура тела субфебрильная в течение последнего месяца. Ежедневная актив-

Таблица 1. «Оценка нутриционного риска» (Nutritional Risk Screening, NRS)

Первичный скрининг I		Да	Нет
1.	Индекс массы тела (ИМТ) < 20,5 кг/м ² ?		
2.	Была ли у пациента потеря массы тела за последние 3 месяца?		
3.	Снизилось ли потребление пищи пациентом на прошлой неделе?		
4.	Пациент серьезно болен? (Например, пациент, находящийся в отделении интенсивной терапии.)		
Да: Если на какой-либо вопрос ответ «да», то проводится заключительный скрининг.			
Нет: Если на все вопросы ответ «нет», пациент проходит процедуру повторного скрининга с интервалом в неделю.			
<i>Если серьезная операция уже намечена, то во избежание осложнений необходимо составить план профилактической нутритивной поддержки.</i>			
Заключительный скрининг II			
Нарушения нутритивного статуса		Тяжесть заболевания (≈ повышению потребностей)	
0 баллов	Нормальный нутритивный статус	0 баллов	Нормальные потребности
1 балл легкое	Потеря массы тела более чем на 5% за последние 3 месяца или снижение потребления пищи до 50—75% от обычного в течение последней недели	1 балл легкое	Перелом бедра; пациенты с хроническими заболеваниями (особенно с обострениями и осложнениями): циррозом печени, ХОБЛ, программным гемодиализом, сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями
2 балла умеренное	Потеря массы тела более чем на 5% за последние 2 месяца или ИМТ 18,5—20,5 + нарушение конституции или снижение потребления пищи до 25—60% от обычного в течение последней недели	2 балла умеренное	Большая абдоминальная операция, острое нарушение мозгового кровообращения, тяжелая пневмония, онкогематологические заболевания
3 балла тяжелое	Потеря массы тела более чем на 5% за последний месяц (более 15% за последние 3 месяца) или ИМТ менее 18,5 + нарушение конституции или снижение потребления пищи до 0—25% от обычного в течение последней недели	3 балла тяжелое	ЧМТ, ТКМ, пациенты отделений реанимации и интенсивной терапии (APACHE > 10)
Количество баллов:		Количество баллов:	
Возраст: при возрасте 70 лет и старше добавьте 1 балл к общему результату			
Общее количество баллов:			
Трактовка результатов скрининга			
Количество баллов ≥ 3	Пациент находится в группе риска по недостаточности питания; необходимо составить план нутритивной поддержки		
Количество баллов < 3	Необходимо еженедельное проведение повторных скринингов. Если пациенту, к примеру, планируется большая операция, нужно составить план профилактической нутритивной поддержки для предупреждения осложнений		

ность снижена, большую часть времени проводит сидя или лежа в кровати. Противопоказаний для проведения искусственного питания нет.

Метод «четверти тарелок» (рис. 3)

Пациенту назначен стандартный стол № 1. Средняя калорийность — 2285 ккал/сут, то есть калорийность завтрака и ужина по 685,5 ккал, калорийность обеда 914 ккал.

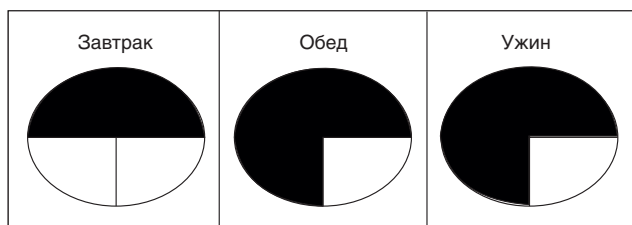


Рисунок 3.

Таким образом, пациент получает 50% от калорийности завтрака — 342,75 ккал, 75% от обеда — 685,5 ккал и 75% от ужина — 514,125 ккал. Суммарно за сутки пациент получает ≈ 1542 ккал, что составляет 67,5% от суточной калорийности данного диетического стола.

Вывод: пациент недоедает около 30% от обычного суточного объема пищи.

Оценка по шкале NRS

Первичный скрининг: на все четыре вопроса можно ответить «да». Необходим вторичный скрининг. Поскольку пациенту планируется большое оперативное вмешательство, необходимо в любом случае составить план профилактической нутритивной поддержки для предупреждения осложнений.

Вторичный скрининг. Нарушение нутритивного статуса — 1 балл (снижение потребления пищи по сравнению с обычным до 75% в течение последней недели). Тяжесть заболевания — 2 балла (онкогематологическое заболевание). Возраст более 70 лет — + 1 балл.

Сумма баллов: 4.

Интерпретация результатов: пациент находится в группе риска по развитию недостаточности питания, необходимо составить план нутритивной поддержки.

Вывод

Пациент нуждается в составлении плана нутритивной поддержки, в том числе и для профилактики послеоперационных осложнений.

После проведения нутритивного скрининга мы можем легко определить наличие у пациента показаний к проведению искусственного питания.

Абсолютные показания к проведению искусственного питания [12]

- Быстрая и прогрессирующая потеря массы тела вследствие имеющегося заболевания, составляющая 10% и более за 1 месяц или 20% и более за 3 месяца.
- Наличие у пациента:
 - ИМТ $< 19 \text{ кг/м}^2$;
 - гипопроотеинемии $< 60 \text{ г/л}$ или гипоальбуминемии $< 30 \text{ г/л}$.
- Угроза развития прогрессирующей недостаточности питания: отсутствие возможности адекватного естественного питания («не может», «не хочет», «не должен»).
- Возросшие потребности в нутриентах вследствие гиперметаболизма и/или гиперкатаболизма.

Оценка нутритивного статуса и диагностика недостаточности питания

Перед тем как начать проведение искусственного питания, нужно определить вид и степень недостаточности питания для ее правильной коррекции.

Для этого используются соматометрические и клинико-лабораторные параметры. Они делятся на обязательные (первого уровня) и дополнительные (второго уровня). Обязательные необходимы для оценки нутритивного статуса пациента и могут использоваться врачом любой специальности для общего определения трофологического статуса. Дополнительные нужны для более детального анализа состояния пациента, обычно используются специалистами по искусственному питанию и позволяют определить отдельные конституциональные параметры: жировую массу тела, мышечную массу тела и их соотношение.

Соматометрические параметры

К обязательным соматометрическим параметрам относятся: масса тела, рост, ИМТ, окружность плеча на уровне средней трети, отклонение фактической массы тела от рекомендуемой. К дополнительным соматометрическим параметрам относятся: толщина кожно-жировой складки над трицепсом, окружность мышц плеча, безжировая масса тела, содержание общего жира.

Индекс массы тела (ИМТ), или индекс Кетле, определяется как отношение массы тела к росту, возведенному в квадрат:

$$\text{ИМТ} = \text{Масса тела (кг)} / [\text{Рост (м)}]^2.$$

Его значения представлены в табл. 2.

Идеальная масса тела (ИдМТ). Расчет идеальной массы тела можно проводить по формуле Лоренца:

Таблица 2. Референсные значения ИМТ

Характеристика питательного статуса	Значение ИМТ с учетом возраста, кг/м ²	
	18—25 лет	26 лет и старше
Ожирение IV степени	40,0 и выше	41,0 и выше
Ожирение III степени	35,0—39,9	36,0—40,9
Ожирение II степени	30,0—34,9	31,0—35,9
Ожирение I степени	27,5—29,9	28,0—30,9
Повышенное питание	23,0—27,4	26,0—27,9
Нормальный статус	19,5—22,9	20,0—25,9
Пониженное питание	18,5—19,4	19,0—19,9
Гипотрофия I степени	17,0—18,4	17,5—18,9
Гипотрофия II степени	15,0—16,9	15,5—17,4
Гипотрофия III степени	Ниже 15,0	Ниже 15,5

ИдМТ для мужчин = Рост – 100 – (Рост – 152) × 0,2.

ИдМТ для женщин = Рост – 100 – (Рост – 152) × 0,4.

ИдМТ измеряется в килограммах, рост — в сантиметрах.

Отклонение фактической массы тела (ФМТ) от идеальной массы рассчитывают по формуле:

Снижение массы от идеальной (%) = $100 \times (1 - \text{ФМТ}/\text{ИдМТ})$.

Окружность плеча на уровне средней трети (ОП). Измеряется в сантиметрах, на уровне средней трети плеча (посередине между кончиком акромиального отростка лопатки и локтевым отростком локтевой кости) нерабочей, ненапряженной руки.

Толщина кожно-жировой складки над трицепсом (ТКЖСТ). Измеряется в миллиметрах, с помощью штангенциркуля, адипометра или калипера. Складку захватывают двумя пальцами, большим и указательным, на уровне средней точки между кончиком акромиального отростка лопатки и локтевым отростком локтевой кости. Складку кожи и подкожно-жировой клетчатки оттягивают примерно на 1 см, накладывают калипер (штангенциркуль) дистальнее большого и указательного пальцев, посередине между верхушкой и основанием складки. Измерение проводят три раза, результаты не должны различаться более чем на 1 мм.

Окружность мышц плеча (ОМП) рассчитывается по формуле:

ОМП (см) = ОП (см) – $0,314 \times \text{ТКЖСТ (мм)}$.

Клинико-лабораторные параметры

Обязательные параметры: общий белок крови, альбумин крови, глюкоза крови, абсолютное число лимфоцитов, общий холестерин крови, калий крови, натрий крови, креатинин суточной мочи, мочевины суточной мочи. Дополнительные параметры: трансферрин крови, лактат крови, триглицериды крови, магний крови, кальций крови, фосфор крови, железо крови, креатинино-ростовой индекс. Некоторые лабораторные показатели у онкогематологических больных не используются (абсолютное число лимфоцитов) или теряют информативность при возникновении органной дисфункции (почечной, печеночной и т. п.).

Креатинино-ростовой индекс (КРИ) косвенно характеризует соматический пул белка. Он рассчитывается по формуле:

$$\text{КРИ} = \text{ФЭК} / \text{ИЭК} \times 100,$$

где ФЭК — фактическая экскреция креатинина (мг/сут); ИЭК — идеальная экскреция креатинина (мг/кг).

ФЭК рассчитывается по формуле:

$$\text{ФЭК} = \text{Креатинин суточной мочи (ммоль/л)} \times 113,119 \times \text{Суточный диурез (л)}.$$

Для расчета ИЭК используют ИдМТ. Для мужчин ИЭК составляет 23 мг/кг, для женщин — 18 мг/кг.

Безжировая масса тела рассчитывается по формуле:

$$\text{Безжировая масса тела (кг)} = \text{КМ} \times \text{СД} \times 113 \times 0,029 + 7,39,$$

где КМ — креатинин суточной мочи (ммоль/л); СД — суточный диурез (л).

Содержание общего жира рассчитывается по формуле:

$$\text{Жировая масса тела (кг)} = \text{ФМТ} - \text{БМТ},$$

где ФМТ — фактическая масса тела (кг); БМТ — безжировая масса тела (кг).

Диагностические критерии клинических видов недостаточности питания

Недостаточность питания — состояние питания, при котором недостаток или дисбаланс энергии, белка и других нутриентов вызывает измеримое отрицательное воздействие на состав сред организма, его функционирование и клинический исход. Различают три вида недостаточно-

сти питания: маразм, квашиоркор, маразматический квашиоркор (табл. 3) [14].

Таблица 3. Диагностические критерии клинических видов недостаточности питания

Критерий	Показатели	Маразм (кахексия)	Квашиоркор	Смешанный вид недостаточности питания (маразматический квашиоркор)
Масса тела	Вес больного, индекс массы тела	Понижена	Нормальная	Снижена
Запасы жира	Толщина кожно-жировой складки, окружность плеча	Истощены	Сохранены	Истощены
Соматический пул белка	Окружность мышц плеча, креатинино-ростовой индекс, 3-метилгистидин мочи	Истощен	Сохранен	Истощен
Висцеральный пул белка	Общий белок, альбумин, трансферрин, абсолютное число лимфоцитов	Сохранен	Истощен	Истощен

Расчет потребностей организма и составление плана нутритивной поддержки

Полная, грамотная и адекватная нутритивная поддержка должна содержать все жизненно необходимые питательные вещества — белки, жиры, углеводы, микро- и макроэлементы, витамины — для восстановления или поддержания нормального гомеостаза пациента. Энергетические характеристики основных питательных веществ приведены в табл. 4.

Таблица 4. Энергетические характеристики основных питательных веществ

Энергия, ккал/г			
	Тепло сгорания	Окисление у человека	Стандартные факторы конверсии ¹
Белки	5,4	4,12	4
Жиры	9,3	9,3	9
Углеводы	4,1	4,1	4
Этанол	7,1	7,1	7

¹ Факторы конверсии получают путем округления данных о теплоте сгорания и внесения в них поправки на эффективность всасывания.

² Окисление белков с поправкой на потерю аминокрупп, выделяющихся с мочой.

Индивидуальный расход энергии пациента зависит от основного обмена, температуры окружающей среды, термогенного эффекта пищи (составляет 5—10% от общего расхода энергии и связан с затратами на пищеварение и стимуляцию метаболизма) и физической активности. У больного человека на расход энергии влияют также патологический процесс и лекарственные препараты. Для подсчета энергетических потребностей в клинической практике можно использовать непрямую калориметрию или расчетные методы (по уравнению Харриса и Бенедикта с дальнейшим учетом факторов активности, повреждения и температуры).

Однако все эти способы оценки энергетических потребностей неудобны в клинической практике. Для проведения непрямой калориметрии необходимо наличие метаболога, а расчет по уравнению Харриса и Бенедикта и подсчет энергетических потребностей с учетом всех факторов занимают много времени. Поэтому, основываясь на данных многочисленных исследований [11, 15—19], специалисты по искусственному питанию предлагают рассчитывать энергетические потребности для онкогематологических больных, а также потребности во всех питательных веществах с использованием определенных средних значений (табл. 5) [11, 15, 19].

Таблица 5. Энергетические потребности онкогематологических больных

Поддерживающая доза	Энергопотребности: 25—30 ккал/сут. Белок: 1 г/кг/сут. Жиры: минимум 6—8% от общей калорийности, максимум 60%
При стрессе/реабилитации	Энергопотребности: 40—45 ккал/сут. Белок: 1,5—2,0 г/кг/сут. Жиры: минимум 6—8% от общей калорийности, максимум 60%
При ТКМ и ТСКК	Энергопотребности: 30—35 ккал/сут. Белок: 1,4—1,5 г/кг/сут. Жиры: 30—40% от общей калорийности

Для контроля катаболизма и расчета потребности в белке удобно использовать азотистый баланс (АБ) — наиболее точный критерий адекватности питания:

$АБ = \text{Введенный белок (г)}/6,25 - \text{Азот суточной мочи (г)} - 6$ (внепочечные потери, г).

Внепочечные потери белка — это дополнительные потери азота, не связанные с мочевиной мочи (4 г азота — потери с мочой и 2 г — потери с кожей и со стулом).

В суточном рационе белки должны составлять 15—20%, жиры — 30—35%, углеводы — 50—55% от суточной энергетической потребности.

Один грамм вводимого азота должен быть обеспечен в среднем 150 небелковыми килокалориями.

Помимо потребности в макронутриентах необходимо рассчитать суточную потребность в микроэлементах, витаминах и воде. Для этого используются средние значения [15].

Ежедневная потребность в макроэлементах

Калий

Бывает в виде фосфата, ацетата, хлорида. Потребность повышается при использовании амфотерицина, тиазидных диуретиков, фоскарнета, анаболических стероидов, при потерях из ЖКТ. Потребность снижается при использовании спиронолактона, почечной дисфункции, синдроме распада опухоли.

Суточная потребность: 60—120 ммоль.

Натрий

Бывает в виде хлорида, ацетата, фосфата. Потребность повышается при потерях из ЖКТ, снижается — при отеке легких, застойной сердечной недостаточности, тромбозе печеночных вен.

Суточная потребность: 50—100 ммоль.

Кальций

Бывает в виде глюконата и хлорида. Потребность повышается при использовании фоскарнета, снижается при почечной дисфункции, синдроме распада опухоли.

Суточная потребность: 5—12,5 ммоль (10—25 мэкв).

Фосфор

Бывает в соединениях с калием и натрием. Потребность повышается при использовании диуретиков, циклофосфида, цисплатины, фоскарнета, при анаболизме; снижается — при почечной дисфункции.

Суточная потребность: 10—20 ммоль.

Магний

Бывает в виде сульфата. Потребность повышается при использовании амфотерицина, циклоспорины, такролимуса, цисплатины, фоскарнета, при потерях из ЖКТ, анаболизме; снижается — при почечной дисфункции, синдроме распада опухоли.

Суточная потребность: 8—16 ммоль (16—32 мэкв).

Ежедневная потребность в микроэлементах

Цинк

Бывает в виде хлорида или сульфата, в виде одиночного препарата или в комбинированных препаратах. Потребность повышается при потерях из ЖКТ (5—10 мг/л кала) и заживлении ран.

Суточная потребность: 2,5—4,0 мг.

Медь

Бывает в виде сульфата, в виде одиночного препарата или в комбинированных препаратах. Потребность повышается при потерях из ЖКТ, снижается — при холестазе.

Суточная потребность: 0,5—1,5 мг.

Марганец

Бывает в виде хлорида, в виде одиночного препарата или в комбинированных препаратах. Потребность снижается при холестазе.

Суточная потребность: 150—800 мкг.

Хром

Бывает в виде хлорида, в виде одиночного препарата или в комбинированных препаратах.

Суточная потребность: 10—15 мкг.

Селен

Бывает в виде селеновой кислоты, в виде одиночного препарата или в комбинированных препаратах.

Суточная потребность: 40—80 мкг.

Молибден

Бывает в виде молибдата аммония, в виде одиночного препарата.

Суточная потребность: 20—120 мкг.

Железо

Противопоказано онкогематологическим больным.

Ежедневная потребность в витаминах

Витамины выпускаются в виде мультивитаминных комплексов для взрослых и детей, комплексов водо- и жирорастворимых витаминов и в виде отдельных препаратов: В₁₂, фолиевая кислота, В₁, пантеновая кислота, В₆, С, К. Суточные потребности в них представлены в табл. 6.

Пациентам с онкогематологическими заболеваниями рекомендуется не превышать суточную норму антиоксидантов в диете для предупреждения развития толерантности во время химиотерапии или лучевой терапии, так как свободные радикалы кислорода являются специфическими медиаторами цитотоксических препаратов: антрациклинов, блеомицина, дактиномицина, эпиподифиллотоксинов (ингибиторов топоизомеразы II, таких как этопозид и тенипозид), соединений платины, алкилирующих агентов и агентов с неустановленным молекулярным механизмом действия (например, пликамицин, тамоксифен). Эти препараты, а также некоторые растительные продукты питания (например, соя, содержащая изофлавоны, чеснок, имбирь) могут угнетать функцию тромбоцитов и их агрегацию. У пациентов, получающих витамины и микроэлементы в составе парентерального питания (ПП), к применению анти-

оксидантов надо подходить с осторожностью [15]. Суточная потребность в антиоксидантах представлена в табл. 7.

Таблица 6. Ежедневная потребность в витаминах

Витамин	Суточная потребность
А	3300 МЕ (990 РЭ)
D	200 МЕ (5 РЭ)
Е	10 МЕ (6,7 РЭ)
В ¹ (тиамин)	3,0 мг
В ² (рибофлавин)	3,6 мг
Ниацин	40 мг
Фолиевая кислота	400 мкг
В ⁶ (пиридоксин)	4 мг
Пантеновая кислота	15 мг
Биотин (в настоящее время не встречается в мульти-витаминовых комплексах)	60 мкг
В ¹² (кобаламин)	5 мкг
С	100 мг
К	1—2 мг в сутки или 10 мг в неделю

РЭ — ретиноловый эквивалент.

Таблица 7. Суточная потребность в антиоксидантах

Антиоксидант	Возраст	Референсные значения для введения	Максимум
Витамин А, мкг ¹	14—18 лет, мужчины	900	2800
	14—18 лет, женщины	700	
	Старше 18 лет, мужчины	900	3000
	Старше 18 лет, женщины	700	
Витамин С, мг	14—18 лет, мужчины	75 ²	1800
	14—18 лет, женщины	65 ²	1800
	Старше 18 лет, мужчины	90 ²	2000
	Старше 18 лет, женщины	75 ²	2000
Витамин Е ³ , мг	14—18 лет	15	800
	Старше 18 лет	15	1000
Селен, мкг	Старше 14 лет	55	400

¹ 1 мкг соответствует ретиноловому эквиваленту; для получения МЕ нужно умножить количество миллиграммов на 3,33.

² Добавляют 35 мг, если пациент курительщик.

³ Если пациент получает антикоагулянтную терапию, первые две недели терапии витамином Е нужно контролировать ПТИ.

Потребность в воде составляет 35—40 мл/кг в сутки. Она также зависит от температуры тела, частоты дыхания пациента и температуры воздуха (табл. 8) [12].

Таблица 8. Суточная потребность в воде

Дополнительное количество воды, мл/сут	Температура тела, С	Температура воздуха, С	Частота дыхания, мин ⁻¹
Не нужно	38,3 и ниже	29,4 и ниже	35 и меньше
500	38,4—39,4	29,5—35,0	Больше 35
1000	39,5 и выше	35,1 и выше	—

Фармаконутрицевтики

Фармаконутрицевтиками называются питательные вещества, которые обладают специфическими фармакологическими свойствами: способствуют регенерации поврежденных клеток, улучшают метаболические процессы и состояние иммунной системы в критических состояниях и т. п. К ним относятся глутамин, аргинин, ω -3-жирные кислоты, карнитин, токоферол. Наиболее изучены эффекты глутамина и ω -3-жирных кислот (табл. 9).

Таблица 9. Положительные эффекты фармаконутрицевтиков

Фармаконутрицевтик	Положительный эффект
Глутамин	Снижение потерь азота
	Предотвращение атрофии слизистых и снижение бактериальной транслокации
	Источник глутатиона
	Нормализация продукции секреторного IgA
	«Топливо» для лимфоцитов
	Обеспечение межорганного транспорта азота
	Регулятор аминокислотного баланса
Омега-3-жирные кислоты	Противовоспалительное действие
	Снижение летальности при сепсисе
	Снижение синтеза цитокинов ИЛ-1, ФНО α при сепсисе
	Улучшение азотистого баланса при сепсисе

Глутамин

Недавно был завершен систематический обзор, посвященный использованию глутамина при ТКМ. Было выделено 17 рандомизированных исследований, в 7 из которых глутамин применялся перорально и в 10 — внутривенно. В 5 исследованиях проводилась аутологичная трансплантация, в 4 — аллогенная и в 7 — оба типа трансплантации. Возраст

больных, дозы глутамина и основные заболевания были гетерогенными. Метаанализ показал снижение частоты мукозита и РТПХ при пероральном применении глутамина; при парентеральном введении этот эффект не отмечался. При внутривенном введении зарегистрировано снижение частоты инфекций, однако в двух небольших исследованиях при аутологичной ТКМ отмечено повышение частоты рецидивов [20, 21].

В рекомендациях ESPEN говорится о положительных эффектах глутамина у пациентов с ТСКК: уменьшении связанной с ППП атрофии слизистой ЖКТ, уменьшении повреждения печени при химиотерапии и лучевой терапии. Есть доказательства того, что глутамин может улучшить азотистый баланс, снизить риск инфекций, длительность госпитализации, финансовые затраты и выживаемость (класс доказательности В) [13].

Омега-3-жирные кислоты

Незаменимые жирные кислоты могут влиять на синтез биологических медиаторов иммунитета и воспаления, таких как простагландины и лейкотриены. Опыт европейских стран, где недавно начали применять внутривенные растворы липидов, содержащие ω -3-жирные кислоты из рыбьего жира, показал, что их биологические эффекты могут использоваться у пациентов с ТКМ. Введение жирных кислот уменьшает вазоконстрикцию и агрегацию тромбоцитов, подавляет секрецию цитокинов, стимулирует активацию и дифференцировку лимфоцитов. Существует гипотеза, что введение ω -3-жирных кислот после ТКМ может играть роль в профилактике и лечении ТКМ-ассоциированных осложнений, таких как РТПХ и окклюзия вен печени. Для подтверждения этой гипотезы необходимы дальнейшие клинические исследования [11].

Классификация и принципы нутритивной поддержки

Искусственное питание — это процесс обеспечения полноценного питания с помощью ряда методов, отличных от обычного приема пищи [14]. Его, в свою очередь, можно подразделить на следующие виды:

- Вспомогательное питание — дополнительный пероральный прием питательных смесей при сохраненном самостоятельном питании.
- Энтеральное питание — вид искусственного питания, при котором питательные вещества (смеси) вводятся через зонд в желудок или тонкую кишку (либо гастро- или еюностому) при невозможности адекватного питания через рот.
- Парентеральное питание — вид искусственного питания, при котором питательные ингредиенты вводятся, минуя пищеварительный тракт, обычно внутривенно (иногда — в диализный контур). По составу ПП может быть полным (обеспечиваются все потребности организма) или частичным (обеспечиваются потребности в отдельных нутриентах).
- Смешанное питание — сочетание энтерального и парентерального питания.

После определения метаболических потребностей пациента следую-

щим шагом врача должен стать выбор способа нутритивной поддержки. Для этого можно воспользоваться алгоритмом, представленным на рис. 4.

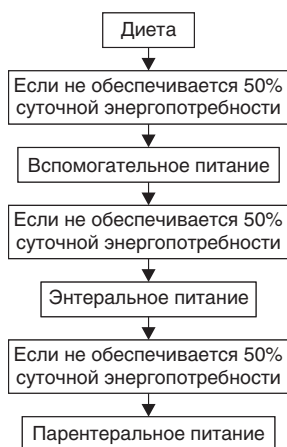


Рисунок 4. Алгоритм нутритивной поддержки при недостаточности питания.

Противопоказания для проведения искусственного питания

- Острейшая фаза повреждения («ebb phase») — непосредственно после хирургического вмешательства или травмы.
- Любой рефрактерный шок.
- Уровень сывороточного лактата более 3—4 ммоль/л.
- Гипоксия: PO_2 артериальной крови < 50 мм рт. ст.
- Ацидоз: $pH < 7,2$; PCO_2 артериальной крови > 80 мм рт. ст.
- Этические соображения.

Рекомендации по диете для онкогематологических больных

У пациентов с онкогематологическими заболеваниями важное влияние на питание оказывает нарушение аппетита, вплоть до анорексии. Это состояние может быть обусловлено как продукцией опухолью биологически активных веществ и ответной системной реакцией организма, сопровождающейся выбросом цитокинов, так и влиянием терапии (химиотерапии, облучения), приводящей к мукозиту, изменению продукции и состава слюны. На аппетит также влияет изменение вкусовой рецепции, что чаще всего обусловлено ксеростомией, нарушением обоняния и тошнотой.

Для составления индивидуальных диетических рекомендаций и улучшения качества жизни пациентов необходимо тщательно изучать причины нарушения аппетита и изменений вкуса.

Из диеты должны быть исключены продукты с высоким риском контаминации микроорганизмами, которые у больных с иммунодефицитом могут вызывать инфекцию. Рекомендации, приведенные в табл. 10, относятся к следующим группам пациентов: онкологические пациенты с низким уровнем лейкоцитов (нейтрофилы < 1000 клеток в 1 мкл); реципиенты стволовых кроветворных клеток (СКК) в течение как минимум 3 месяцев после трансплантации (аутологичной, аллогенной, смешанной) и во время иммуносупрессивной терапии хронических осложнений (при всех типах трансплантации) [15].

Таблица 10. Пища, исключаемая из диеты больных с иммунодефицитом

Исключаемая пища
• Сырое и недоваренное мясо, рыба, моллюски, домашняя птица, яйца, колбаса, бекон • Готовое к употреблению мясо из гастронома; колбаса; предварительно приготовленная ветчина (подогретая паром) • Рыба, приготовленная методом холодного копчения, маринованная рыба • Непастеризованное и сырое молоко, йогурт, сыр и другие молочные продукты • Сыры (например, бри, камамбер, рокфор и т. п.), творог, брынза и т. п. • Немытые сырые овощи и фрукты, на которых есть видимые повреждения; все сырые корнеплоды и бобовые • Коммерческие непастеризованные фруктовые и овощные соки • Мед без термообработки • Сырые пивные дрожжи • Все испорченные и просроченные пищевые продукты

Рекомендации по вспомогательному питанию онкогематологических больных

Некоторые пациенты могут самостоятельно питаться, но из-за осложнений химиотерапии, таких как нетяжелый мукозит или стоматит, прием обычной пищи вызывает боль. Другие пациенты не полностью обеспечивают свою энергопотребность из-за плохих вкусовых качеств больничной пищи или быстрого насыщения. В отсутствие тяжелой недостаточности питания этим пациентам можно предложить пероральный прием питательных смесей — сипинг («sip feeding»). Существуют специализированные смеси (Нутридринк, Прошур, Импакт Орал, Фрезубин Энергия напитков и т. п.), но в их отсутствие можно использовать и обычные смеси для ЭП. Этот метод нутритивной поддержки временный; если возможности восстановить самостоятельное адекватное питание в течение недели нет, необходимо переходить к ЭП или ПП.

Пероральные питательные смеси принимают между приемами пищи, маленькими глотками, медленно, в течение получаса (для профилактики демпинг-синдрома), по 100—200 мл за одно кормление. Поскольку смеси для перорального питания имеют множество разных вкусов, пациент может выбрать тот, который ему больше нравится (например, смеси Нутридринк имеют пять вкусов: нейтральный, клубничный, ванильный,

апельсиновый, шоколадный). Кроме жидких смесей существуют также «пудинги» (Нутридринк крем), применяемые при заболеваниях, связанных с недостатком питания и дисфагией.

Смеси для вспомогательного питания различаются по содержанию нутриентов, что позволяет выбрать оптимальную смесь для конкретной клинической ситуации и конкретного дефицита питательных веществ. Смеси, рекомендованные для онкологических больных (Фортикер, Эншур 2, Суппортан Напиток), содержат большое количество белка. Есть специализированные смеси для больных с почечной недостаточностью (Нефродиал), в них снижено содержание белка и увеличено содержание углеводов, а также сбалансирован электролитный состав с учетом потребностей в микронутриентах у этой категории пациентов. Основные характеристики сипинговых смесей представлены в табл. 11.

Рекомендации по энтеральному питанию у онкогематологических больных

Энтеральное питание — вид нутритивной поддержки, при котором питательные вещества вводят в ЖКТ через зонд при невозможности самостоятельного питания. Это физиологичный способ искусственного питания для больных, у которых сохранена функция ЖКТ. Он поддерживает всасывательную функцию слизистой оболочки тонкой кишки и участвует в сохранении защитного барьера, отделяющего патогенные микроорганизмы кишечника от системной циркуляции. Такие непитательные эффекты не менее важны, чем трофическая функция энтераль-

Таблица 11. Основные характеристики сипинговых смесей

Название смеси	Белки, г/100 мл	Жиры, г/100 мл	Углеводы, г/100 мл	Калорийность, ккал/100 мл
Суппортан Напиток	5,9	7,2	10,4	130
Фрезубин Энергия напиток	5,6	5,8	18,8	1500
Глюцерна	4,6	3,4	11,1	89
Прошур	6,7	2,6	18,3	123
Эншур 2	8,4	9,0	20,2	195
Нутридринк крем	9,5	5,0	19,3	160
Фортикер	9,0	5,3	19,1	160
Кальшейк (+ 240 мл 3,5% молока)	3,9	9,9	20,2	191
Нутридринк	6,0	5,8	18,4	150
Импакт Орал	7,6	3,8	18,9	140
Нефродиал	6,6	9,1	20,6	197

ного питания, поэтому, в отсутствие противопоказаний, ЭП предпочтительнее, чем ПП [22]. Кроме того, оно существенно дешевле. Публикаций, посвященных энтеральному питанию у онкогематологических больных, мало, однако все перечисленные преимущества справедливы и для этой группы пациентов.

Показания к проведению ЭП идентичны показаниям для начала искусственного питания. Противопоказаниями для ЭП являются:

- Общие противопоказания к искусственному питанию.
- Кишечная непроходимость.
- Наружный свищ тонкой кишки с выделением жидкости > 500 мл/сут.
- Плохая переносимость энтерального питания.
- Этические соображения в случае неблагоприятного прогноза болезни.

ЭП можно подразделить по локализации введения смеси: в желудок и в тонкую кишку. Его также можно подразделить по способу введения: через назогастральный или назоеюнальный зонд и через гастро- или еюностому. Способ доставки нутриентов в ЖКТ — через зонд или через стому — зависит от предполагаемой продолжительности ЭП.

Назоеюнальный зонд наиболее часто устанавливают эндоскопически. Его проводят под контролем эндоскопа в зону кишечного пейсмейкера за связку Трейца. Для этого может использоваться силиконовая трубка диаметром 2,5—3 мм [23]. Длительное стояние назогастрального/назоеюнального зонда сопряжено с такими осложнениями, как частая тошнота и рвота, попадание назоэнтерального зонда в трахеобронхиальное дерево, аспирация, носовое кровотечение, ринит, пролежень носовой раковины, синусит, отит, ларингит, назофарингеальная перфорация. Кроме того, назогастральный/назоеюнальный зонд неудобен пациентам [24].

Установка гастростомы или еюностомы связана с хирургическими осложнениями. Острые и тяжелые осложнения — перфорация, серьезное внутрибрюшное кровотечение или перитонит, требующие хирургического вмешательства, — возникают примерно в 0,5% случаев. К менее опасным осложнениям относятся локальная раневая инфекция, пневмоперитонеум и абдоминальные боли, утечка желудочного содержимого, миграция внутреннего крепления стомы в стенку желудка. В связи с этим гастро- и еюностомия должны выполняться только по строгим показаниям (предполагаемая продолжительность ЭП более 3 недель) в отсутствие противопоказаний (серьезные нарушения гемостаза: МНО $> 1,5$, ПТИ по Квику $< 50\%$, АЧТВ > 50 с, тромбоциты $< 50\,000$ в 1 мкл; сдавление органов брюшной полости; канцероматоз брюшины; тяжелый асцит; перитонит; нервная анорексия; тяжелый психоз; доказанная небольшая продолжительность жизни) [24].

В некоторых клинических ситуациях у онкогематологических больных (например, при прорастании опухоли в трахею с образованием трахеопищеводного свища, трахеомедиастинального свища или пищевода-медиастинального свища и при необходимости профилактики регургитации желудочного содержимого) возможна установка гастростомы с постоянной аспирацией желудочного содержимого и проведением через нее энтерального зонда за связку Трейца для кормления. Такая система устанавливается в несколько этапов:

- сначала классическим способом, под контролем эндоскопа, устанавливается гастростома;
- далее через гастростому проводится проводник и вытаскивается эндоскопом через рот;
- к проводнику подшивается зонд, который вводится через рот в ЖКТ и проводится за связку Трейца;
- второй конец проводника вытаскивается через стому, и к нему подсоединяется система для ЭП.

Сформулировав показания к ЭП и выбрав способ введения питательных смесей, необходимо определить состав питательных смесей и алгоритм их введения.

Необходимо строго соблюдать правила проведения ЭП:

- Сухие смеси разводят в питьевой воде, срок хранения при комнатной температуре 4 ч, в холодильнике 24 ч.
- Жидкие смеси в жестяных банках после вскрытия: срок хранения при комнатной температуре 4 ч, в холодильнике 24 ч.
- Готовое питание в герметичной упаковке: после соединения порта мешка с системой для введения смеси срок хранения 24—48 ч.
- Промывание зонда. При непрерывном введении зонд промывают каждые 4—8 ч, при дробном — после каждого введения. Промывание можно использовать и как способ введения лекарственных препаратов.

При наличии у пациента назогастрального зонда или гастростомы питательные вещества вводятся в желудок дробно капельно. Введение смеси длится 4—5 ч, в зависимости от суточного объема. Чем больше запланированный объем, тем чаще и короче должны быть введения. После введения смеси зонд промывают и закрывают до следующего кормления. Начальный объем составляет 50—100 мл, при каждом введении его увеличивают на 50 мл, вплоть до заданного объема. Во время введения и в течение 1 ч после него головной конец кровати должен быть приподнят на 45°. Перед каждым последующим введением определяют остаточный объем смеси в желудке: если он превышает половину объема предыдущего введения, введение откладывают на 1 ч и назначают прокинетики [23].

При наличии у пациента назоюнонального зонда или еюностомы энтеральное питание можно проводить непрерывно (в течение 16—24 ч). В первые сутки через зонд вводят солевой раствор (физиологический раствор, раствор Рингера, Регидрон), по 100 мл в течение 4 ч, после каждого введения в течение 2 ч проверяют объем выделенного обратного содержимого. Если вводимый раствор усваивается, можно начинать питание: в первые сутки вводят половину расчетной дозы, затем, если нет осложнений (диареи, метаболических нарушений), начинают вводить полную расчетную дозу смеси.

Смеси для энтерального питания по составу делятся на стандартные, в том числе гиперкалорические, полуэлементные, иммуномодулирующие, специализированные и модули.

Стандартные смеси, как правило, содержат все необходимые макро-нутриенты, микронутриенты и витамины в соответствии с суточными потребностями организма при различных патологических состояниях и

предназначаются для коррекции или предупреждения белково-энергетической недостаточности практически во всех ситуациях, когда естественное питание невозможно (например, Нутризон Стандарт, Нутрикомп Ликвид, МД мил Клинипит, Клинутрен Оптимум, Нутриэн Стандарт, Фрезубин Оригинал, Импакт Энтерал, Берламин Модуляр, Нутрикомп Стандарт Ликвид, Унипит, Релакт, Изосурс Стандарт).

К стандартным смесям для энтерального питания предъявляются следующие требования:

- Они не должны содержать лактозу.
- Достаточная калорическая плотность: не менее 1 ккал/1 мл.
- Соотношение килокалорий и азота: 130—180 ккал/1 г азота.
- Они должны быть адаптированными: в 1,5 л смеси должны содержаться все витамины и микроэлементы в количестве, соответствующем суточной потребности.
- Осмолярность: не выше 340 мОсм/л.
- Низкая вязкость для капельного введения.
- Ясное указание места производства смеси.
- Для смесей, содержащих соевый белок, должен быть указан генетический тип сои (генетическая модификация).

Существуют также *гиперкалорические стандартные* смеси для обеспечения энергопотребностей пациента с помощью меньшего объема введения (например, Нутризон Энергия, Фрезубин ВП Энергия, Суппортан, Нутриэн Форт, Фрезубин Энергия с пищевыми волокнами). Отдельные смеси содержат *пищевые волокна*, позволяющие улучшить моторику кишечника и предупредить развитие диареи (например, Фрезубин оригинал с пищевыми волокнами, Нутризон с пищевыми волокнами, Нутризон Энергия с пищевыми волокнами, Нутрикомп Файбер Ликвид, Джевити 1,5 ккал/мл, Нутрикомп Энергия Файбер Ликвид).

Полуэлементные смеси — это сбалансированные смеси, содержащие белковые гидролизаты и легко усваиваемые макронутриенты, которые предназначены для кормления пациентов с нарушением функции ЖКТ (например, Пептамен, Нутризон Эдванст Пептисорб, Нутриэн Элементаль).

Иммуномодулирующие смеси предназначены для коррекции иммунного статуса у тяжелых пациентов с инфекционными осложнениями и содержат различные фармаконутриенты: глутамин, аргинин, ω-3-жирные кислоты (например, Оксеп, Нутриэн Иммуно, Нутрикомп Иммуноный Ликвид).

Специализированные смеси предназначены для пациентов с определенными группами заболеваний, например сахарным диабетом (Нутризон Эдванст Диазон, Нутрикомп АДН Диабет, Нутриэн Диабет, Клинутрен Диабет, Нутрикомп Диабет Ликвид, Глюцерн Селект), почечной недостаточностью (Нутрикомп АДН Ренал, Нутриэн Нефро), поражением печени (Нутриэн Геп, Нутрикомп Геп Ликвид), поражением дыхательных путей (Нутриэн Пульмо, Нутриэн Фтизио, Оксеп), патологией костной системы (Нутриэн Остео), поражением ЖКТ (Осмолайт, Модулен IBD).

Модули — это отдельные нутриенты, которые могут использоваться в качестве дополнения к питательным смесям (например, Интестамин, Ликвиджен, Протеиновый модуль, Карнитин Модуль).

Европейское общество клинического питания и метаболизма рекомендует использовать у онкологических пациентов стандартные смеси [25].

Важно знать, что ЭП может приводить к следующим осложнениям.

- *Механические* осложнения обусловлены смещением зонда и включают перфорацию кишки, утечку питательной смеси в брюшную полость, кишечную непроходимость.
- *Метаболические* осложнения включают обезвоживание, гипергликемию, гипернатриемию, азотемию; возможна гипертоническая кома.
- *Регургитация содержимого желудка в дыхательные пути* может привести к гибели больного. Профилактика осложнения: во время кормления изголовье кровати должно быть поднято на 45°; необходимо постоянное наблюдение за остаточным объемом желудка каждые 4 ч.
- *Диарея*. При появлении диареи необходимо отменить антихолинэстеразные препараты (прозерин), снизить объем ЭП на 50%, снизить осмолярность готовой смеси до ≤ 300 мОсм/л, включить в состав питания смеси, обогащенные пищевыми волокнами, добавить ферментные препараты. Если через 24—48 ч будет эффект, можно продолжать ЭП смесями с пищевыми волокнами, постепенно увеличивая объем смеси до расчетного, и вводить ферментные препараты еще в течение 5—7 дней. Если через 24—48 ч эффекта не будет, необходимо выполнить исследование кала на дисбактериоз и токсин *Clostridium difficile* и начать деконтаминацию кишечника [23].

Рекомендации по парентеральному питанию у онкогематологических больных

Под парентеральным питанием понимают введение питательных веществ внутривенным путем, то есть в обход пищеварения и всасывания в ЖКТ. Так как питательные вещества попадают непосредственно в кровь, для ПП можно использовать только основные элементы питания.

Показания к парентеральному питанию [12]

- Нарушенная функция ЖКТ
 - Неадекватное ЭП в течение 10 дней (в том числе высокий катаболизм).
 - Кишечная недостаточность или тяжелая диарея (> 500 мл/сутки).
 - Кишечная непроходимость механического генеза.
 - Радиационный энтерит.
 - Тяжелое воспаление слизистых ЖКТ: при химиотерапии, РТПХ, болезни Крона, неспецифическом язвенном колите и др.
 - Синдром «короткой кишки».
 - Тяжелый панкреатит.
 - Наружный свищ тонкой кишки с выделением жидкости > 500 мл/сутки.

- Невозможность корректировать нутритивную недостаточность только энтеральной поддержкой.
- Тяжелая или прогрессирующая белково-энергетическая недостаточность, определяющая тяжесть состояния больного.
- Непереносимость ЭП.
- Предоперационный период — подготовка к операции при тяжелой недостаточности питания.

Противопоказания к парентеральному питанию

- Все противопоказания к искусственному питанию.
- Адекватно функционирующий кишечник (возобновление полного ЭП менее чем через 5 дней).
- Достаточное восполнение белково-энергетических потребностей при ЭП.
- Риск осложнений превышает пользу проведения парентерального питания.
- Терминальное состояние пациента.
- Отсутствие адекватного сосудистого доступа.

Классификация парентерального питания

Парентеральное питание различается по доступу, полноценности, концепции и месту проведения.

По доступу различают три вида ПП: через периферический венозный катетер (для этого должны использоваться растворы с осмолярностью не более 900 мОсмоль/л); через центральный венозный катетер (можно вводить также растворы с осмолярностью более 900 мОсмоль/л) и интрадиализно (питательные вещества вводятся непосредственно в диализный контур).

По полноценности различают полное парентеральное питание (обеспечивает все потребности организма), неполное (обеспечивает потребности только в жизненно важных нутриентах) и частичное (обеспечивает потребности в отдельных нутриентах).

По концепции различают «флаконную методику», когда основные макронутриенты вводятся отдельно, и методику «три в одном», когда все макронутриенты собраны в единой системе. «Три в одном» имеет ряд преимуществ перед «флаконной методикой»: сокращение затрат времени медперсонала, снижение затрат на внутривенные системы, шприцы, коннекторы и инфузоматы, простота использования, лучшее усвоение нутриентов и их ассимиляция, снижение частоты метаболических осложнений (гипогликемии и электролитных нарушений), снижение частоты катетерного сепсиса, снижение бактериальной и грибковой контаминации растворов, экономия средств в процессе эксплуатации.

По месту проведения ПП делится на ПП в стационаре и ПП на дому.

Существуют три методики проведения ПП.

1. *Круглосуточное введение сред* (лучшая переносимость и лучший метаболизм питательных веществ).

2. *Продленная инфузия в течение 18–20 ч* (в интервалах следует вводить внутривенно 5% глюкозу, чтобы не развилась гипогликемия).
3. *Циклический режим*: инфузия в течение 8–12 ч (удобно при домашнем ПП).

При проведении ПП нужно следить за соблюдением максимальной скорости инфузии и суточной дозы нутриентов. Максимальная скорость введения аминокислот — 0,1 г/кг/ч, максимально допустимая суточная доза — 2 г/кг/сут. Максимальная скорость введения глюкозы — 0,5 г/кг/ч, максимально допустимая суточная доза — 6 г/кг/сут. Максимальная скорость введения жировых эмульсий — 0,15 г/кг/ч, максимально допустимая суточная доза — 2 г/кг/сут [12].

Особенности парентерального питания у онкогематологических больных

В последние годы показания к ППП значительно уменьшились в пользу ЭП. Однако ППП по-прежнему широко используется при ТКМ, главным образом из-за гастроинтестинальных осложнений, связанных с ТКМ. Гастроинтестинальная токсичность, присущая высокодозной химиотерапии, препятствует оптимальному поступлению нутриентов и абсорбции. Тошнота, рвота и ороэзофагеальный мукозит могут сделать установку назогастрального зонда плохо переносимой. Более того, практически у всех пациентов, подвергающихся ТКМ, установлен ЦВК, через который можно безопасно проводить ППП, особенно, если установлен двухпросветный катетер. Наконец, ППП позволяет лучше контролировать поступление жидкости, электролитов и макронутриентов при острой РТПХ или окклюзии печеночных вен. Например, начало печеночной энцефалопатии как осложнение окклюзии печеночных вен может указывать на необходимость ограничить поступление жидкости с ППП и перейти к ПП, обогащенному аминокислотами с разветвленной цепью. Это подчеркивает необходимость индивидуального подбора нутритивной поддержки для больных с ТКМ, состав которой может значительно меняться в течение посттрансплантационного периода [11].

Рутинное использование ПП во время химиотерапии, лучевой терапии и комбинированной терапии не рекомендуется. Однако, если у пациента есть недостаточность питания или он не сможет самостоятельно есть более недели, а ЭП невозможно, ПП рекомендуется. Если у пациентов развивается гастроинтестинальная токсичность после химиотерапии или лучевой терапии, краткосрочное ПП эффективнее, чем ЭП, способствует восстановлению функции ЖКТ и предупреждает нутритивные нарушения [26].

ППП можно начинать у реципиентов аллогенных СКК во время миелотоксического кондиционирования, если самостоятельное питание у них не обеспечивает основной обмен в течение 3–4 дней. Если нутритивный статус больного до трансплантации снижен, ППП нужно начинать как можно раньше. У пациентов, которые имеют высокий риск РТПХ, раннее ППП предупреждает потерю массы тела до развития ост-

рой или хронической РТПХ, когда метаболические потребности неизбежно возрастают и их становится трудно компенсировать. У больных с аутологичной трансплантацией решение о начале ПП может быть принято несколько позднее [15]. После приживления трансплантированных СКК и исчезновения признаков токсичности ПП прекращают [1].

В определенных клинических ситуациях у онкогематологических пациентов показано применение фармаконутрицевтиков — глутамина и ω -3-жирных кислот.

Применение глутамина у онкогематологических больных

Показания

- Высокий риск развития мукозита или его наличие при высокодозной химиотерапии и ТКМ.
- Профилактика инфекционных и других осложнений у пациентов, подвергающихся ТКМ.
- Гиперкатаболизм (тяжелая пневмония, сепсис, РТПХ).

Противопоказания

- Общие противопоказания к ПП.
- Повышенная чувствительность к одному из ингредиентов препарата.
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 25 мл/мин) в отсутствие возможности провести экстракорпоральную детоксикацию.
- Тяжелая печеночная недостаточность.

Применение ω -3-жирных кислот у онкогематологических больных

Показания

- ПП у пациентов с сепсисом, острым респираторным дистресс-синдромом, тяжелой пневмонией.

Противопоказания

- Общие противопоказания для проведения ПП.
- Тяжелые геморрагические нарушения (препараты ω -3-жирных кислот угнетают агрегацию тромбоцитов, могут потенцировать действие антикоагулянтов).
- Острые жизнеугрожающие состояния, такие как коллапс и шок, острая стадия инфаркта миокарда, инсульт, тромбоэмболия, кома неясного генеза.
- Аллергические реакции на рыбный или яичный белок.
- Детский возраст.

Решение об окончании ППП принимают с учетом суммы факторов, включающих в себя нутритивный статус, выраженность гастроинтестинальной токсичности, способность самостоятельно питаться, возможность увеличивать объем потребляемой пищи, физиологическое и психологическое влияние ППП.

Компоненты и препараты для ПП

Растворы глюкозы

В настоящее время в РФ существуют 10 и 20% растворы глюкозы для внутривенного капельного введения, использующиеся для ПП. Для введения в периферическую вену подходят 10% растворы, в центральную — 20%.

Жировые эмульсии

Представлены в табл. 12.

Таблица 12. Основные характеристики жировых эмульсий, зарегистрированных в России

Название препарата	Жиры, г/мл	Энергия, ккал/мл
Липовенон 10%	0,1	1,08
Липовенон 20%	0,2	2
Липофундин 10% МСТ/ЛСТ	0,1	1,058
Липофундин 20% МСТ/ЛСТ	0,2	1,908
Интралипид 10%	0,1	1,05
Интралипид 20%	0,2	2,1
СМОФлипид 20%	0,2	2
Липоплюс 20%	0,2	1,91

Растворы аминокислот

Представлены в табл. 13.

Таблица 13. Основные характеристики препаратов аминокислот, зарегистрированных в России

Название препарата	Азот, г/мл	Белок, г/мл	Энергия, ккал/мл	Осмолярность, мОсм/л
Аминостерил КЕ 10%	0,016	0,1	0,4	1050
Аминовен 5%	0,0081	0,05	0,2025	495
Аминовен 10%	0,0162	0,1	0,405	495
Аминовен 15%	0,0257	0,16	0,6425	1505
Инфезол 100	0,0156	0,097	0,39	1145
Нефротект	0,0163	0,1	0,4075	935
Аминоплазмаль Е 5%	0,008	0,05	0,2	1030
Аминоплазмаль Е 10%	0,016	0,1	0,4	1030
Аминоплазмаль Е 15%	0,0257	0,16	0,6425	1030
Аминостерил Н-Гепат	0,0129	0,08	0,3225	770

Таблица 13 (окончание). Основные характеристики препаратов аминокислот, зарегистрированных в России

Название препарата	Азот, г/мл	Белок, г/мл	Энергия, ккал/мл	Осмолярность, мОсм/л
Аминоплазмаль Гепа 10%	0,0153	0,097	0,3825	875
Аминосол 600	0,00846	0,05	0,6	1250
Аминосол 800	0,0169	0,1	0,8	1250
Аминосол KE	0,0082	0,05	0,8	1250
Полиамин	0,0113	0,07	0,52	770
Хаймикс	0,0113	0,07	0,52	1000
Инфезол 40	0,0063	0,04	0,365	801,8

Препараты «Три в одном»

Представлены в табл. 14.

Таблица 14. Основные характеристики препаратов «Три в одном», зарегистрированных в России

Название препарата	Азот, г/мл	Белок, г/мл	Энергия, ккал/мл	Углеводы, г/мл	Жиры, г/мл
Кабивен центральный	0,0054	0,034	0,9	0,1	0,04
Кабивен периферический	0,0037	0,023	0,7	0,074	0,035
Оликлиномель № 7 – 1000 Е	0,0066	0,04	1,2	0,16	0,04
Оликлиномель № 4 – 550 Е	0,0036	0,023	0,607	0,08	0,02
Нутрифлекс Пери 40/80	0,0057	0,034	0,48	0,08	0
Нутрифлекс Плюс 48/150	0,0068	0,04	0,79	0,15	0
Нутрифлекс специальный 70/240	0,01	0,06	1,24	0,24	0
Нутрифлекс липид 40/80	0,0046	0,029	0,764	0,064	0,04
Нутрифлекс липид 48/150	0,0054	0,034	1,012	0,12	0,04
Нутрифлекс липид 70/180	0,008	0,05	1,18	0,144	0,04

Источники витаминов и микроэлементов

Существуют разные виды витаминных комплексов для парентерального введения. Церневит содержит суточную дозу как жирорастворимых, так и водорастворимых витаминов, кроме витамина К. Виталипид

содержит суточную дозу только жирорастворимых витаминов. Солувит содержит суточную дозу только водорастворимых витаминов.

Существует также препарат, содержащий суточную дозу всех необходимых микроэлементов, — Аддамель.

Все перечисленные препараты добавляются к соответствующим (жировым или водным) растворам для ПП.

Фармаконутрицевтики

В РФ зарегистрирован только один препарат глутамина для парентерального введения — Дипептивен. Это концентрированный раствор, который добавляется к растворам аминокислот или в системы «Три в одном» либо вводится параллельно с этими препаратами. Осмолярность Дипептивена — 921 мОсоль/л, однако выбор центральной или периферической вены для введения препарата зависит от конечной осмолярности при совместном введении с другими растворами. Согласно инструкции, Дипептивен вводится из расчета 1,5—2 мл/кг массы тела (0,3—0,4 г/кг массы тела), максимальная суточная доза составляет 2 мл/кг массы тела (0,4 г/кг массы тела). Однако в рекомендациях ESPEN оптимальной дозой парентерального глутамина предлагается считать 0,6 г/кг/сут (3 мл/кг массы тела).

Существует единственный препарат для парентерального введения, содержащий ω -3-жирные кислоты, — Омегавен. Омегавен вводится из расчета 1—2 мл/кг массы тела, максимальная суточная доза — 2 мл/кг массы тела. Его можно вводить как вместе с растворами для ПП (например, добавлять к системам «Три в одном»), так и отдельно: капельно, в виде продленной или суточной инфузии.

Особенности ПП при печеночной недостаточности [12]

При хронической патологии печени часто выявляется смешанная форма недостаточности питания. Ее тяжесть связана с клиническим вариантом и со стадией болезни, но не зависит от этиологии повреждения печени. ПП применяется только у тех пациентов, которым не может проводиться вспомогательное питание и ЭП. Состав и соотношение компонентов ПП зависят от степени печеночной дисфункции. Рекомендации согласительной группы ESPEN по искусственному питанию у больных с печеночной недостаточностью представлены в табл. 15.

Печень является органом, предназначенным исключительно для обмена веществ. Снижение функции печени и/или коллатеральное кровообращение (портокавальные анастомозы) ведут к тому, что вещества, которые в физиологических условиях метаболизируются печенью и обезвреживаются, попадают в системный круг кровообращения неизменными. Эти более или менее токсичные соединения могут содержать продукты обмена (аммиак) и вещества микробного происхождения.

В результате скопления и взаимодействия этих токсичных метаболитов происходит нарушение функции центральной нервной системы

(ЦНС), которое называется печеночной энцефалопатией и может закончиться печеночной комой.

Существует ряд активно обсуждаемых теорий и гипотез о патогенезе печеночной энцефалопатии, из которых ни одна не дает исчерпывающего объяснения клинической симптоматики. Из этих разнообразных гипотез стоит выделить гипотезу «ложных нейротрансмиттеров» (false neurotransmitter; Фишер) и «аммиачную» гипотезу (Хольм) [27].

- Гипотеза «ложных нейротрансмиттеров» исходит из того, что в плазме нарушается равновесие между аминокислотами с разветвленной цепью (лейцин, изолейцин и валин) (BCAA↓), с одной стороны, и ароматическими аминокислотами (тирозин, фенилаланин, триптофан (AAA↑)), с другой. Это приводит к увеличенному поступлению AAA в мозг, так как в гематоэнцефалическом барьере ВСАА и AAA конкурируют за одну и ту же транспортную систему. Избыток в мозге этих ароматических аминокислот в качестве предшественников различных нейротрансмиттеров приводит к синтезу так называемых «ложных нейротрансмиттеров», например октопамина и β-фенилэтанолamina, которые провоцируют наступление печеночной комы. Из этой гипотезы вытекает терапевтическая установка, в соответствии с которой сначала необходимо устранить дисбаланс аминокислот, чтобы предотвратить наступление печеночной энцефалопатии, а затем начать лечение. Нормализация баланса аминокислот в плазме достигается с помощью аминокислотных растворов, содержащих повышенный процент ВСАА и минимальное количество ароматических аминокислот.
- Следующим важным вкладом в понимание патогенеза печеночной энцефалопатии стала «аммиачная» гипотеза. Она исходит из того, что аммиак — это, собственно, сильный токсин. Действие аммиака происходит на трех разных уровнях:
 - уменьшение постсинаптического торможения;
 - индукция дефицита глутамата и аспартата в мозге;
 - церебральный дефицит АТФ (дефицит энергии).

Таблица 15. Рекомендации согласительной группы ESPEN, 1997

	Небелковые калории, ккал/кг/сут ¹	Белок или аминокислоты, г/кг/сут ¹
Компенсированный цирроз	25—35	1,0—1,2
Компенсированный цирроз с недостаточностью питания	35—40	1,5
Энцефалопатия I—II степени	25—35	0,5
Энцефалопатия III—IV степени	25—35	0,2—1,2 Растворы, обогащенные разветвленными аминокислотами

¹ Для расчета используется идеальная масса тела.

В соответствии с этой гипотезой при терапии и профилактике печеночной энцефалопатии необходимо добиться снижения уровня аммиака в плазме. Важный вклад в понимание печеночной энцефалопатии внесло предложение объединить обе гипотезы. Позитивный эффект ВСАА можно описать в целом как два независимых друг от друга синергических действия:

1. Благодаря высокой концентрации ВСАА в специализированных растворах аминокислот при одновременно низком содержании в них ароматических аминокислот достигается выравнивание баланса аминокислот в сыворотке. Следствием этого является поступление в мозг множества аминокислот с разветвленной цепью и одновременное уменьшение поступления ароматических аминокислот. Таким образом, создается предпосылка для нормализации баланса нейротрансмиттеров в мозге.
2. Так как функция печени снижена, нарушается превращение аммиака в мочевины. Уровень аммиака в плазме возрастает в результате повышенного катаболизма белков и аминокислот, характерного для печеночной недостаточности. Образующийся при этом аммиак усиливает уже существующую гипераммониемию. Считается, что ВСАА играют регуляторную роль в белковом обмене. Лейцин стимулирует синтез белков и тормозит их распад. Следствием замедленного распада белков является уменьшение катаболизма аминокислот и сниженное образование аммиака.

Специально приспособленные к метаболическим особенностям болезни печени растворы аминокислот Аминостерил Гепа и Аминоплазмаль Гепа (ВСАА, ААА, метионин) позволяют обеспечить таких пациентов достаточным количеством аминокислот в рамках полного парентерального питания, несмотря на типичную для них непереносимость белка. Обычный раствор аминокислот в составе ПП усиливает дисбаланс аминокислот в плазме и гипераммониемию, увеличивая риск развития гепатической комы у пациентов с печеночной энцефалопатией.

Аминокислотные растворы при печеночной недостаточности

Аминостерил Гепа 8%, Аминоплазмаль Гепа 10% (табл. 16) показаны пациентам с нарушениями функции печени при наличии энцефалопатии или без нее. При развитии печеночной энцефалопатии применяются аминокислотные препараты с повышенным содержанием (до 40—45%) разветвленных аминокислот (изолейцина, лейцина, валина) и аргинина и пониженным содержанием ароматических кислот (фенилаланина, триптофана, тирозина) и метионина.

Особенности ПП при почечной недостаточности [12]

Хроническая почечная недостаточность приводит к тяжелым метаболическим нарушениям: периферической инсулинорезистентности, нарушению липолиза, метаболическому ацидозу, гиперпаратиреозу, уремической остеопатии, нарушению активации витамина D₃, повышению

Таблица 16. Основные характеристики препаратов аминокислот, применяемых при печеночной недостаточности, которые зарегистрированы в России

	Аминостерил Гепэ 8%	Аминоплазмаль Гепэ 10%
Незаменимые аминокислоты	59%	49%
Разветвленные аминокислоты	41,2%	33%
Аргинин	13,4 %	8,8%
Ароматические аминокислоты + метионин	3,4%	5%
Общее содержание азота, г/л	12,9	15,3
Осмолярность, мОсм/л	770	875
Углеводы и электролиты	Отсутствуют	Отсутствуют
Форма выпуска	500 мл	500 мл

катаболического ответа на интеркуррентную болезнь, снижению воспалительной реакции. Целью проведения искусственного питания является коррекция недостаточности питания и метаболических расстройств. В основном применяют вспомогательное питание в виде сипинга (пероральный прием) энтеральной смеси и коррекцию диеты. ПП показано при тяжелой недостаточности питания, когда не удается компенсировать нарушения с помощью вспомогательного питания. Суточные потребности в нутриентах у стабильных пациентов с ХПН представлены в табл. 17.

Таблица 17. Суточные потребности в нутриентах у стабильных пациентов с ХПН

		Консервативная терапия	Гемодиализ	Перитонеальный диализ
Энергия, ккал/кг		> 35	> 35	> 35 ¹
Белок, г/кг		0,6—1,0	1,1—1,4	1,2—1,5
Фосфор	мг	600—1000	800—1000	800—1000
	ммоль	19—31	25—32	25—32
Калий	мг	1500—2000 ²	2000—2500	2000—2500
	ммоль	38—20	40—63	40—63
Натрий	мг	1,8—2,5 ²	1,8—2,5	1,8—2,5
	ммоль	77—106	77—106	77—106
Жидкость, мл		Без ограничений	1000 + УФ + СД	1000 + СД

СД — суточный диурез; УФ — ультрафильтрат.

¹ Включая энергию (глюкозу) из диализата.

² Индивидуальные потребности могут различаться.

Острая почечная недостаточность полиэтиологична, поэтому потребность в нутриентах в большей степени определяется заболеванием, степенью катаболизма и вариантом заместительной почечной терапии, чем самой почечной недостаточностью. Потери питательных веществ в процессе заместительной почечной терапии представлены в табл. 18.

Таблица 18. Потери питательных веществ в процессе заместительной почечной терапии

Вещество	Гемодиализ	Гемофильтрация	Перитонеальный диализ
Аминокислоты	2 г/час	0,1—0,2 г/л	0,2—0,3 г/л
Белки/пептиды	0,2 г/л ¹	0,6—1,0 г/л	0,8—2,0 г/л ²
Глюкоза ³	8 г/час	1,0 г/л	1,0 г/л
Витамины	+++	+	+
Микроэлементы	—	+	+
Гормоны	—	+	+

¹ Потери белка, обусловленные осаждением компонентов крови на фильтре, составляют 10—20 г.

² Потери белка возрастают при перитоните.

³ При использовании диализата и перфузионного раствора, не содержащих глюкозу. При наличии в диализате глюкозы можно рассчитать ее потери по формуле:

Адсорбируемая глюкоза (г) = $(11,3 \times \text{Концентрация глюкозы в диализате} - 10,9) \times \text{Замещенный объем}$.

Аминокислотные растворы при почечной недостаточности

Аминостерил Нефро, Нефротект (табл. 19) показаны пациентам с острой почечной недостаточностью без заместительной терапии гемодиализом и больным с хронической почечной недостаточностью. Эти препараты содержат преимущественно незаменимые аминокислоты.

Таблица 19. Основные характеристики препаратов аминокислот, применяемых при почечной недостаточности, которые зарегистрированы в России

	Аминостерил Нефро	Нефротект
Общее содержание азота, г/л	8,8	16,3
Осмолярность, мОсм/л	534	960
Углеводы и электролиты	Отсутствуют	Отсутствуют
Форма выпуска	250 мл	250, 500 мл

Осложнения ПП и их профилактика [12]

1. Осложнения, связанные с установкой и использованием ЦВК.
2. Метаболические осложнения.

Острые метаболические осложнения

Гипергликемия встречается часто. В первые дни уровень глюкозы плазмы определяют 4 раза в сутки, при необходимости назначают инсулин в виде постоянной внутривенной инфузии с начальной скоростью 1—2 ед/ч. Контроль гликемии проводят каждые 2 ч до достижения желаемых значений — уровень глюкозы не должен превышать 10,5 ммоль/л.

- Гипогликемия развивается при резком прерывании ПП. Профилактика гипогликемии — постепенное прекращение ПП.
- Водно-электролитные нарушения. Предупреждаются адекватным контролем и своевременной коррекцией нарушений.
- Гипертриглицеридемия. При повышении уровня триглицеридов крови > 4 ммоль/л останавливают введение жировой эмульсии на 4 ч и пересматривают показатели крови. Если сохраняется гипертриглицеридемия, то пересматривают дозу жировой эмульсии.
- Повышение уровня азота мочевины крови — признак уменьшения ОЦК, повышения тканевого катаболизма или избыточного введения аминокислот. Если первые две причины исключены, то уменьшают введение аминокислот.
- Судороги обычно развиваются при циклическом ПП. Это происходит вследствие электролитных нарушений. Корректируют содержание магния, кальция, хлорида, натрия и фосфата в ПП.
- Повышение активности аминотрансфераз. В течение первых двух недель после начала ПП может повыситься активность АСТ и АЛТ. Обычно активность ферментов нормализуется без прекращения ПП. Повышение может быть связано с перекармливанием, избыточным введением глюкозы, жиров, недостатком холина, лекарственными препаратами и предшествующим заболеванием печени.

Хронические метаболические осложнения

Печеночный стеатоз является частым осложнением ППП. Он связан с гипералиментацией (избыточным введением глюкозы). Проявляется увеличением печени, диффузным изменением печени на УЗИ. Лечится снижением энергообеспечения или переходом на циклическое ПП.

- Холестаз — самое серьезное осложнение ПП. Проявляется желтухой, повышением активности γ -глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы в сыворотке. Возможно прогрессирование с развитием цирроза печени и печеночной недостаточности.
- Желчнокаменная болезнь и калькулезный холецистит обычно развиваются у 40% больных при ППП продолжительностью свыше 4 недель. Отсутствие поступления в ЖКТ пищи приводит к снижению секреции холецистокинина, что влечет за собой гипотонию желчного пузыря. Профилактика: раннее энтеральное питание, назначение таурина, уродезоксихолевой кислоты, витамина Е и внутривенное введение синтетического холецистокинина в дозе 0,02 мкг/кг.
- Замедленное опорожнение желудка — частое осложнение ПП. Этот эффект может сохраняться спустя некоторое время после отмены ПП.

- Атрофия кишечника непосредственно связана с проведением ППП. Развивается в результате отсутствия поступления пищи через рот. Уменьшается высота кишечных ворсинок и повышается проницаемость кишечника.
- Остеопатии связаны с потерей костного кальция и характеризуются повышением активности щелочной фосфатазы, гиперкальциурией, болью в костях и переломами. Профилактика: повышение приема фосфата и магния, физические нагрузки, коррекция (увеличение или снижение) дозы витамина D, адекватный прием кальция.

Особенности искусственного питания при РТПХ

Специфической проблемой реципиентов аллогенных СКК является индуцированная Т-лимфоцитами донора РТПХ. Острая РТПХ развивается в первые несколько месяцев после трансплантации, поражая кожу, печень и ЖКТ. Хроническая форма развивается и длится от нескольких месяцев до нескольких лет после трансплантации и вовлекает одну или несколько систем органов (кожу, печень, слизистую рта, глаза, скелетно-мышечную систему, легкие, пищевод, влагалище). В лечении и профилактике среднетяжелой и тяжелой РТПХ используются различные комбинации препаратов, которые приводят к длительной и глубокой иммуносупрессии. Несмотря на прогресс в терапии, РТПХ остается серьезной проблемой из-за участвовавшего использования неродственных и частично гистосовместимых доноров. У пациентов повышаются нутритивные потребности и изменяется метаболизм жиров, белков и углеводов. Они могут испытывать трудности при пероральном приеме пищи, требовать частой смены диетических режимов, перорального вспомогательного или искусственного питания для профилактики нутритивной недостаточности. Даже при умеренном дефиците питания отмечается значительное повышение летальности после ТСКК [1].

Лекарственная терапия РТПХ оказывает значительное влияние на нутритивный статус, требуя дополнительной его коррекции (табл. 20) [15].

Клинические проявления хронической РТПХ, в частности анорексия, мукозит, ксеростомия, дисфагия, стриктура пищевода, холестаза, диарея или стеаторея, диспноэ и снижение толерантности к физической нагрузке, ограничение подвижности и общие потери энергии, ухудшают нутритивный статус. Потеря массы тела может быть очень большой и достигать 19% от исходной массы тела у пациентов с ограниченной хронической РТПХ и 33% от исходной массы у пациентов с распространенной РТПХ [5]. Jacobsohn и соавт. наблюдали группу из 93 пациентов через два с половиной года после трансплантации; 29% больных имели умеренную недостаточность питания (ИМТ от 18,5 до 21,9) и 14% — тяжелую недостаточность питания (ИМТ менее 18,5). Пациенты с активной хронической РТПХ имели значительно более низкие показатели ИМТ, чем пациенты с неактивной РТПХ [28].

Таблица 20. Влияние лекарственной терапии РТПХ на нутритивный статус

Иммуносупрессивный агент	Нутритивный эффект	Рекомендации по коррекции
Глюкокортикоиды	Потеря мышечной массы	Раннее начало ЛФК, увеличение количества белка (в два раза больше, чем нормальная потребность)
	Накопление натрия и жидкости	Диета с ограничением соли для профилактики отеков
	Гиперфагия и увеличение массы тела	Регулярная физическая нагрузка, консультация диетолога
	Гипергликемия	Инсулинотерапия, контроль уровня глюкозы крови, консультация диетолога для профилактики гипералиментации и чрезмерного потребления углеводов. Пероральное потребление должно контролироваться и быть осторожным
	Гиперлипидемия	Использование малого количества жиров у пациентов с панкреатитом в анамнезе или с высоким риском его развития; после окончания лекарственной терапии контроль уровня липидов крови каждый месяц до его возвращения к норме
	Потеря костной массы, риск переломов	Витамин D, 400—800 МЕ/сут; кальций, 800—12 000 мг/сут. Контроль костной плотности, консультация эндокринолога для пациентов с остеопорозом
Циклоспорин, такролимус	Повреждение почек	Поддержание водного баланса и мониторинг перорально и внутривенно введенной жидкости; постоянный контроль креатинина крови
	Накопление магния	Пересмотр баланса поступающего в/в и перорально магния, ограничение перорального потребления при диарее; постоянный мониторинг сывороточного уровня магния
	Гипергликемия	См. Глюкокортикоиды
	Гиперлипидемия	См. Глюкокортикоиды
	Гипонатриемия	Ограничение поступления обычной воды, поощрение употребления минеральной воды
Микофенолата мофетил	Диарея, рвота	Определение причины диареи; проведение противорвотной терапии и поддержание адекватного водного баланса
Сиролимус	Гиперлипидемия	Мониторинг сывороточного уровня липидов; проведение ППП с обеспечением только незаменимыми жирными кислотами; ограничение потребления жиров при очень высоком уровне липидов в плазме

Поражение кишечника проявляется диареей, тошнотой и рвотой и часто требует ЭП или ПП. Транслокация бактерий, медикаменты, хроническая РТПХ с поражением печени или поджелудочной железы могут способствовать развитию диареи и стеатореи. При хронической РТПХ с поражением печени вклад дефицита поступления энергии и мальабсорбции в потерю массы тела должен быть прекращен. У одних пациентов отсутствует аппетит, а другие, несмотря на нормальное потребление пищи, теряют слишком много нутриентов со стулом. Пациентам, которые не могут набрать массу тела, показано кормление через гастростому, которое приводит к медленному разрешению болезни [15].

Таким образом, нутритивная поддержка необходима подвергающимся ТСКК пациентам, у которых развилась среднетяжелая или тяжелая РТПХ вместе с низким пероральным потреблением пищи и/или со значимой мальабсорбцией.

Особенности искусственного питания при мукозите

Мукозит — одна из причин для назначения искусственного питания при ТКМ. В пределах 7—10 дней после химио- или химиорадиотерапии у пациентов почти всегда развиваются орозофагеальный мукозит и гастроинтестинальная токсичность. Эти осложнения приводят к снижению перорального потребления пищи, тошноте, рвоте, диарее, снижению абсорбции нутриентов и потере нутриентов, особенно аминокислот, из кишечника в результате трансмембранного транспорта. Хотя и продолжительность, и тяжесть гастроинтестинальной токсичности у разных пациентов значительно варьируют, они все равно влияют на пероральное потребление пищи и абсорбцию в течение 2—3 недель после ТКМ [11].

Комплексная терапия мукозита должна включать в себя следующие компоненты.

- Обезболивание.
- Местное лечение (обработка полости рта).
- Системные антибиотики и противогрибковые препараты.
- Фармаконутрицевтики (глутамин).
- Нутритивная поддержка.

В зависимости от степени тяжести мукозита будет различаться и нутритивная поддержка: при легкой степени — специальная диета, при ее неэффективности — вспомогательное питание; при более тяжелой степени — смешанное питание; при тяжелом мукозите — ППП.

Рекомендации по диете при мукозите [29]

- Употребление пищи маленькими порциями.
- Предпочтительное использование жидкой пищи.
- Исключение горячей пищи.
- Обезболивание перед приемом пищи.
- Хорошая обработка полости рта после приема пищи.

Доказана эффективность местного применения глутамина при мукозите. Полоскание рта и последующий прием внутрь глутамина уменьшают степень и обширность повреждения полости рта [30].

Мониторинг нутритивного статуса во время проведения искусственного питания

Задачи мониторинга при искусственном питании

1. Выявление и предотвращение осложнений, связанных с проведением искусственного питания.
2. Оценка эффективности искусственного питания.

Основными критериями оценки нутритивного статуса во время проведения искусственного питания служат данные опроса больного, данные физикального обследования, определяемая ежедневно масса тела (утром, натощак). Кроме физикальных данных необходимо оценивать клинико-лабораторные параметры.

Параметры, необходимые для оценки проведения искусственного питания, представлены в табл. 21.

Таблица 21. Параметры оценки искусственного питания

Параметр	Комментарии
Суточный баланс жидкости	Определяют ежедневно
Физикальное обследование	Проводят ежедневно
Динамика массы тела	Еженедельно. Прибавка массы тела не должна превышать 1—2 кг в неделю. Если регистрируется большая прибавка, она связана с задержкой жидкости
Азотистый баланс	Проводят исследования каждые 4 дня. При преобладании катаболических процессов азотистый баланс отрицательный, при преобладании анаболических — положительный. $N_{\text{баланс}} = N_{\text{поступление}} - N_{\text{потери}}$ $N_{\text{поступление}} = \text{Белок (г)}/6,25.$ $N_{\text{потери}} = \text{Азот мочевины мочи (г)} + 6$
Трофологический статус	Оценку параметров проводят еженедельно

Параметры и частота необходимого лабораторного мониторинга при искусственном питании представлены в табл. 22.

Заключение

Нутритивная поддержка входит в комплекс терапевтических мероприятий у онкогематологических больных. Своевременное определение

Таблица 22. Параметры лабораторного мониторинга при искусственном питании

Частота	Нестабильный пациент	Стабильный пациент	Длительное питание
Два раза в день и более	Глюкоза крови, K^+ , PO_4^{3-} , лактат		
Один раз в день	Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} , триглицериды, креатинин, азот мочевины крови, гемограмма, коагулограмма, моча ¹	Глюкоза крови, K^+ , PO_4^{3-} , лактат	
Дважды в неделю	Ферменты печени, аммиак, билирубин, липаза, амилаза, общий белок, альбумин, трансферрин	Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} , триглицериды, креатинин, азот мочевины крови, гемограмма, коагулограмма, моча ¹	Глюкоза крови, K^+ , PO_4^{3-} , лактат
Еженедельно		Ферменты печени, аммиак, билирубин, липаза, амилаза, общий белок, альбумин, трансферрин	Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} , триглицериды, креатинин, азот мочевины крови, гемограмма, коагулограмма, моча ¹
Ежемесячно			Ферменты печени, аммиак, билирубин, липаза, амилаза, общий белок, альбумин, трансферрин, микроэлементы ² , витамины ²

¹ Глюкоза, белок, ацетон, азот мочевины мочи, креатинин, относительная плотность, Na^+ , K^+ , Cl^- .² Необязательно.

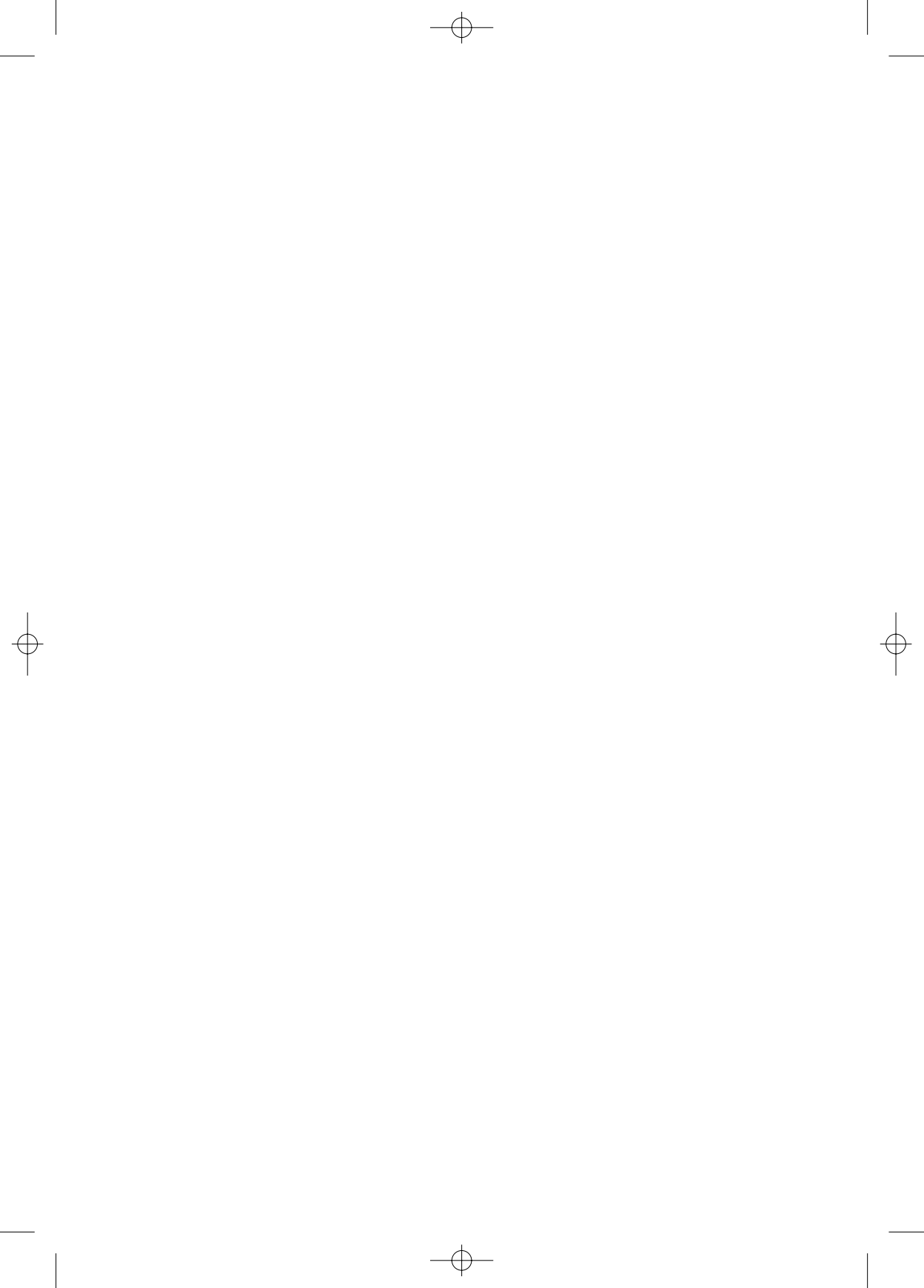
недостаточности питания, грамотный выбор метода нутритивной поддержки позволят врачу достичь лучших результатов в лечении, снизить риск осложнений или уменьшить их тяжесть.

Литература

1. August DA, Huhmann MB and the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2009; 33:472–500.
2. DeWys WD, Begg C, Lavin PT et al. Prognostic effect of weight loss before chemotherapy in cancer patients. Am J Med 1980; 69:491–497.
3. Lobato-Mendizabal E, Lopez-Martinez B, Ruiz-Arguelles GJ. A critical review of the prognostic value of the nutritional status at diagnosis in the outcome of therapy of children with acute lymphoblastic leukemia. Rev Invest Clin 2003; 55:31–35.

4. Marin-Lopez A, Lobato-Mendizabal E, Ruiz-Arguelles GJ. Malnutrition is an adverse prognostic factor in the response to treatment and survival of patients with acute lymphoblastic leukemia at the usual risk. *Gac Med Mex* 1991; 127:125–131; discussion 131–132.
5. Lenssen P, Sherry ME, Cheney CL et al. Prevalence of nutrition-related problems among long-term survivors of allogeneic marrow transplantation. *J Am Diet Assoc* 1990; 90:835–842.
6. Hill GL. Body composition research: Implications for the practices of clinical nutrition. *JPEN J Parenteral Enteral Nutr* 1992; 16:197–218.
7. Scrimshaw NS, SanGiovanni JP. Synergism of nutrition, infection, and immunity: An overview. *Am J Clin Nutr* 1997; 66:4648–4748.
8. Tancrede CH, Andremonet AO. Bacterial translocation and gram-negative bacteremia in patients with hematologic malignancies. *J Infect Dis* 1985; 152:99–103.
9. Humberstone DA, Shaw JHF. Metabolism in hematologic malignancies. *Cancer* 1988; 62:1619–1624.
10. Hadjibabaie M, Irvani M, Taghizadeh M et al. Evaluation of nutritional status in patients undergoing hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42:469–473.
11. Muscaritoli M, Grieco G, Capria S et al. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 183–190.
12. Парентеральное питание в интенсивной терапии и хирургии. Методические рекомендации Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 29 августа 2006 г. № 4630-ПХ. — М., 2006.
13. Kondrup J, Allison SP, Elia M et al. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. *Clin Nutr* 2003; 22:415–421.
14. Луфт ВМ, Костюченко АЛ. Клиническое питание в интенсивной медицине. Практическое руководство. — СПб.: Региональная Северо-Западная Ассоциация парентерального и энтерального питания, 2002.
15. Lenssen P, Aker SN. Nutritional support of patients with hematologic malignancies. In: *Hematology: Basis Principles and Practice*. Eds. Hoffman R et al. — Philadelphia: Elsevier, 2005, pp. 1591–1609.
16. Szeluga DJ, Stuart RK, Brookmeyer R et al. Energy requirements of parenterally fed bone marrow transplant recipients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1985; 9:139–143.
17. Szeluga DJ, Stuart RK, Brookmeyer R et al. Nutritional support of bone marrow transplant recipients: a prospective, randomized clinical trial comparing total parenteral nutrition to an enteral feeding program. *Cancer Res* 1987; 47:3309–3316.
18. Weisdorf S, Hofland C, Sharp HL et al. Total parenteral nutrition in bone marrow transplantation: a clinical evaluation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3:95–100.
19. Skop A, Kolarzyk E, Skotnicki AB. Importance of parenteral nutrition in patients undergoing hemopoietic stem cell transplantation procedures in the autologous system. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005; 29:241–247.
20. Sykora A, Horacek J, Zak P et al. A randomized, double blind comparative study of prophylactic parenteral nutritional support with or without glutamine in autologous stem cell transplantation for hematological malignancies – three years' follow-up. *Neoplasma* 2005; 52:476–482.
21. Pytlik R, Benes P, Patorkova M et al. Standardized parenteral alanyl-glutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients: A randomized, double-blind, placebo controlled study. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30:953–961.
22. Марино ПЛ. Интенсивная терапия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

23. Лейдерман ИН, Николаенко АВ, Сивков ОГ. Нутритивная поддержка в отделении реанимации и интенсивной терапии. Стандартные алгоритмы и протоколы. Учебно-методическое пособие для врачей, клинических ординаторов, интернов. — М., 2010.
24. Loser C, Aschl G, Hebuterne X et al. ESPEN Guidelines on Artificial Enteral Nutrition: Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). Clin Nutr 2005; 24:848–861.
25. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. Clin Nutr 2006; 25:245–259.
26. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology. Clin Nutr 2009; 28:445–454.
27. Инфузионная терапия и клиническое питание / Под ред. ГН Хлябича. — Фрезениус АГ-ФРГ, 1992.
28. Jacobsohn DA, Margolis J, Doherty J et al. Weight loss and malnutrition in patients with chronic graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplant 2002; 29:231–236.
29. Wohlschlaeger A. Prevention and treatment of mucositis: a guide for nurses. J Pediatr Oncol Nurs 2004; 21:281–287.
30. Cockerham MB, Weinberger BB, Lerchie SB. Oral glutamine for the prevention of oral mucositis associated with high-dose paclitaxel and melphalan for autologous bone marrow transplantation. Ann Pharmacother 2000; 34:300–303.



А. Ю. Буланов, В. М. Городецкий

**Функциональный
контроль гемостаза
в гематологической
клинике**

Руководитель протокола

В. М. Городецкий

Координатор

А. Ю. Буланов
тел. +7 (495) 612-1243
buldoc68@mail.ru

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Введение

Важным аспектом лечения пациентов с гемобластозами является ведение системы гемостаза. Под системой гемостаза подразумевается биологическая система, отвечающая за поддержание крови в жидком состоянии в пределах сосудистого русла. Выполнение указанной задачи достигается взаимодействием пяти основных компонентов системы гемостаза: коагуляционного каскада (системы свертывания крови), тромбоцитов, сосудистой стенки, с одной стороны, противосвертывающих механизмов и системы фибринолиза — с другой. Из определения ясно, что целевым результатом этого взаимодействия является достижение баланса на определенном уровне, зависящем от клинической ситуации.

Состояние системы гемостаза в процессе лечения у конкретного пациента формируется под влиянием большого количества факторов, порой весьма динамичных. К ним относятся поражение костного мозга с развитием тромбоцитопении, прямой эффект химиотерапии и действие освобожденных при цитолизе биологически активных веществ, поражение печени, присоединение септических осложнений и т. д. Все это нередко ложится на исходный патологический и/или лекарственный фон. Результат взаимодействия далеко не всегда прогнозируем и потому требует лабораторного контроля. Оптимальным методом такого контроля, оценивающим в первую очередь баланс системы гемостаза, на сегодняшний день является тромбоэластография (ТЭГ).

Методика

Суть ТЭГ состоит в оценке состояния системы гемостаза путем изучения вязко-эластических свойств сгустка. После компьютерной обработки процесс тромбообразования и фибринолиза принимает вид характерной кривой (рис. 1). Для ее описания предложено порядка 20 показателей, основные из которых — интервалы г и k, угол α , МА (максимальная амплитуда ТЭГ), LY30. Первые три показателя характеризуют главным образом состояние системы свертывания. Максимальная амплитуда характеризует свойства сформировавшегося тромба, а LY30 отражает процесс его лизиса.

В настоящее время в мире существуют две основные модификации тромбоэластографии: это классическая ТЭГ и тромбоэластометрия (РОТЭМ). Методики имеют определенные технологические различия, но объединены общим принципиальным устройством. Присутствует аналогия и в основных показателях ТЭГ и РОТЭМ.

Тромбоэластография дает интегральную оценку состояния системы гемостаза. Принципиальное отличие ТЭГ от стандартных коагулологических тестов состоит в том, что из известных компонентов системы гемостаза ТЭГ одновременно оценивает четыре основных (коагуляционный каскад, тромбоциты, противосвертывающие механизмы и систему фибринолиза), причем оценивает их во взаимодействии. За пределами нашего внимания остается только сосудистая стенка. Другими словами, ТЭГ позволяет, не вдава-

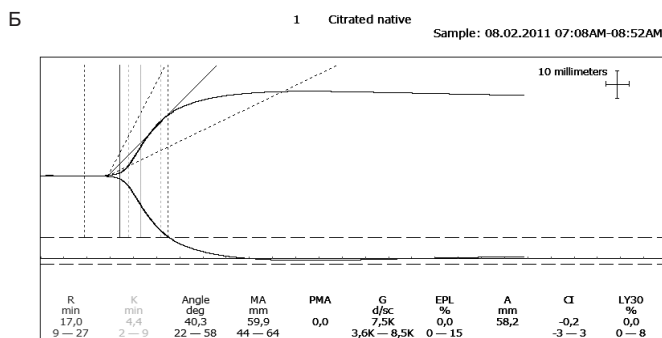
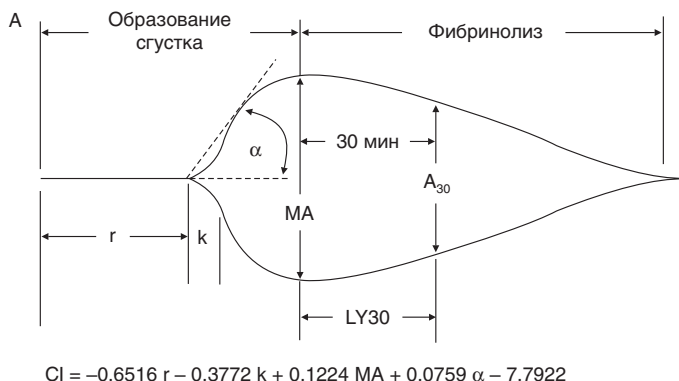


Рисунок 1. Тромбоэластограмма — графическое представление процесса тромбообразования и фибринолиза. **А.** Принципиальная схема тромбоэластограммы. A_{30} — амплитуда ТЭГ на 30-й минуте. Остальные объяснения в тексте. **Б.** Пример нормальной тромбоэластограммы.

ясь в тонкие подробности, оценить состояние гемостаза в целом, наличие и степень компенсации расстройств в этой системе, общую динамику при критических состояниях и ответ на лечебные мероприятия.

ТЭГ имеет ряд существенных преимуществ перед стандартными гемостазиологическими тестами. К ним относится: работа с цельной кровью, быстрота выполнения (для ускорения теста возможна активация процесса свертывания каолином либо комплексом каолина и тканевого фактора), оценка гемостаза при реальной температуре пациента, возможность выявления гиперфибринолиза.

Показания к ТЭГ

Основные показания для выполнения ТЭГ в процессе ведения пациентов с гемобластозами определяются необходимостью глобальной

оценки состояния системы гемостаза и динамики изменений под влиянием патологических или лечебных воздействий. Конкретные ситуации можно определить следующим образом:

- скрининг системы гемостаза перед оперативными вмешательствами и другими инвазивными процедурами;
- определение тактики ведения гемостаза при разнонаправленных его нарушениях;
- проведение антитромботической терапии в «узком терапевтическом коридоре» (использование гепаринов в условиях тромбоцитопении);
- оценка состояния системы гемостаза при резистентных к терапии кровотечениях, при геморрагическом синдроме многофакторного генеза;
- определение показаний к трансфузиям и оценка их эффективности при осложненном трансфузионном анамнезе и др.

Технология ТЭГ

Контроль гемостаза в процессе лечения гемобластозов, как правило, не требует получения результатов в кратчайшие сроки (в течение 5—7 мин), что актуально для ряда ситуаций при тяжелой травме, острой массивной кровопотере. Исходя из этого, оптимально исследование нативных (без стимуляции) проб из стабилизированной цитратом крови. Время от забора крови до постановки теста не должно превышать 60 мин. В отдельных случаях возможно увеличение периода ожидания до 2 ч, но результаты тогда следует трактовать с определенными оговорками.

Для наибольшей достоверности оценки терапевтических воздействий на гемостаз целесообразно соблюдать указанные в табл. 1 временные промежутки от введения препаратов до взятия проб крови.

Таблица 1. Оптимальное время забора проб крови для оценки эффекта препаратов, действующих на систему гемостаза

Препарат	Интервал от момента введения средства
СЗП, криопреципитат	10—30 мин ¹
Концентрат тромбоцитов	10—30 мин ¹
Активированный фактор свертывания VII	15 мин
Концентраты фактора VIII, фактора IX	30 мин
Концентрат факторов протромбинового комплекса	60 мин
Нефракционированный гепарин ²	10 мин
Низкомолекулярный гепарин ³	3 ч

¹ Зависит от темпа трансфузии.

² При болюсном в/в введении.

³ При подкожном введении.

Для оценки эффекта гепаринов необходимо выполнение теста с гепариназой, технология которого подразумевает параллельную постановку нативной пробы и пробы с гепариназой.

Трактовка тромбоэластограмм

Ключом к расшифровке результатов ТЭГ является клеточная модель свертывания крови (рис. 2). Так, отмечено четкое соответствие основных

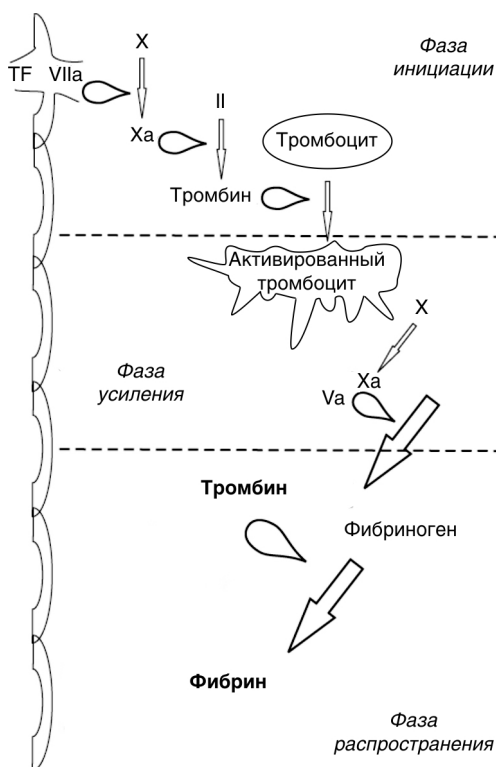


Рисунок 2. Клеточная модель (cell-base) свертывания крови. TF — тканевой фактор; II, X — факторы свертывания крови; Va, Xa, VIIa — активированные факторы свертывания. Обычные стрелки обозначают превращения, каплевидные — стимулирующее влияние. Согласно современным представлениям о гемостазе, в биохимическом процессе свертывания крови существенная роль отводится и клеткам, в первую очередь тромбоцитам, что отражено в так называемой клеточной модели свертывания крови. В этой модели процесс свертывания делится на три фазы. Как известно, в кровотоке постоянно циркулирует небольшое количество активированного фактора VII, но это не сопровождается активацией коагуляционного каскада. Для запуска процесса свертывания необходим контакт фактора VIIa с тканевым

фактором, что происходит при разрушении эндотелия сосудов. Комплекс TF—VIIa активирует фактор X, который в свою очередь в комплексе с активированным фактором V стимулирует появление небольшого количества тромбина. Эти процессы составляют фазу инициации. Задачей тромбина в этой фазе является активация тромбоцитов, и только на это в данный момент хватает его концентрации. Работа фактора X на поверхности активированных тромбоцитов отличается существенно большей производительностью (фаза усиления). Результатом служит генерация огромного количества тромбина («тромбиновый взрыв»), которого уже становится достаточно для выполнения основной функции — стимуляции главного этапа тромбообразования, то есть перехода фибриногена в фибрин (фаза пролонгации).

показателей фазам тромбообразования, описанным в клеточной модели. Интервал τ отражает инициацию тромбообразования (initiation), k — фазу усиления (amplification), а угол α — фазу распространения (propagation). Соответственно, удлинение k помимо нарушения функции коагуляционного каскада будет свидетельствовать о тяжести тромбоцитопении (в сочетании со снижением МА), а изменения угла α — об изменении функции фибриногена (также в сочетании с изменениями МА). Упомянутая максимальная амплитуда в основном зависит от функции тромбоцитов (на 80%), в меньшей степени от фибриногена. При необходимости можно выделить вклад каждого из компонентов в МА. Для этого существует относящийся к специальным методикам ТЭГ тест на активный фибриноген (functional fibrinogen). Вклад фибриногена, выявленный этим тестом, в высокой степени коррелирует с концентрацией фибриногена, определенной по Клаусу. Показатель 30-минутного лизиса характеризует активность фибринолиза. Коагуляционный индекс (CI) является расчетным показателем, производным от τ , k , α и МА. Он характеризует направленность изменений гемостаза и степень их компенсации. Диагностическое значение CI при значениях, близких к норме, невелико, в связи с чем показатель не является определяющим.

Типичные примеры нарушений гемостаза по данным ТЭГ приведены на рис. 3.

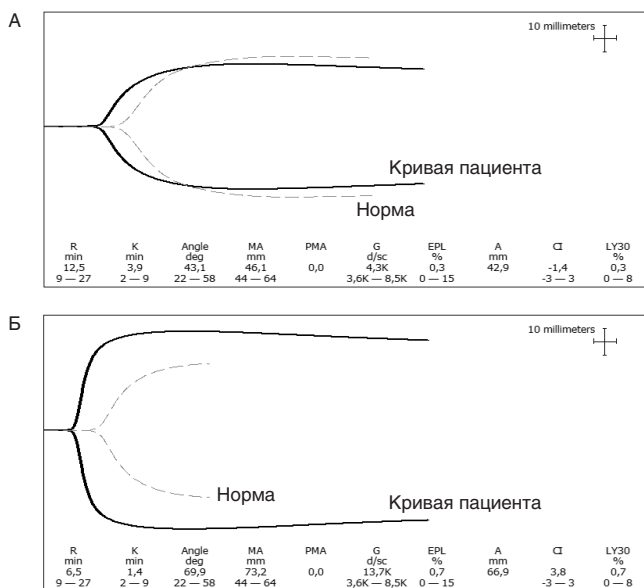


Рисунок 3. А. Нормальная ТЭГ. Б. Повышенное тромбообразование за счет и коагуляционного каскада (укорочены τ , k , угол α), и тромбоцитов (увеличена МА).

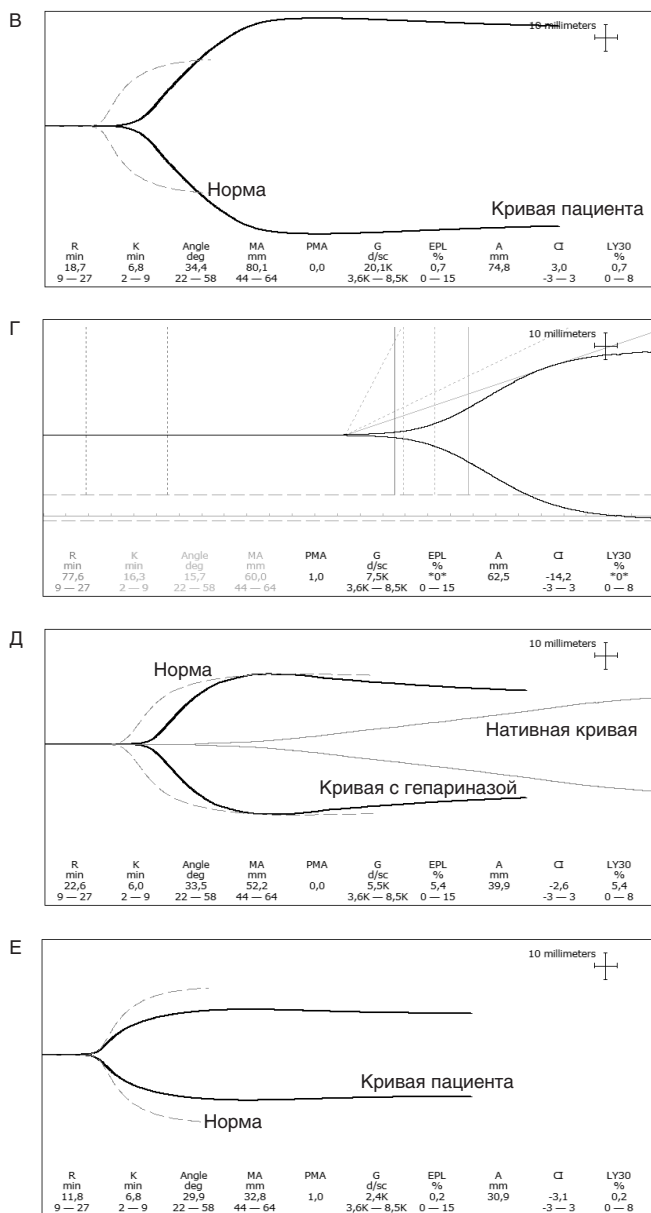


Рисунок 3 (продолжение). В. Повышенное тромбообразование за счет функции тромбоцитов (изолированное увеличение МА). Г. Гипокоагуляция, главным образом за счет г. Д. Гипокоагуляция за счет всех показателей. Полное устранение в тесте с гепариной (эффективная терапия гепарином). Е. Умеренная тромбоцитопения (только снижение МА).

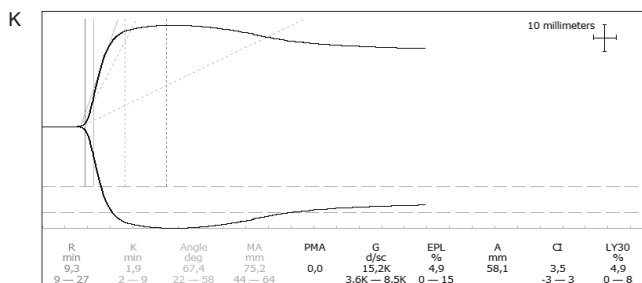
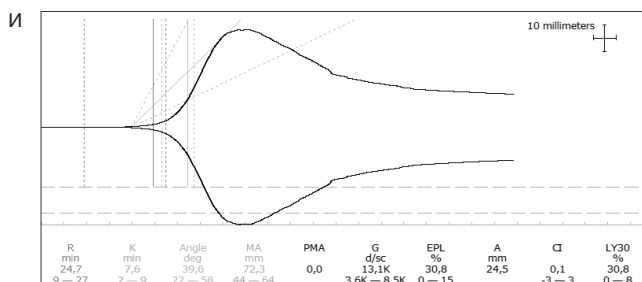
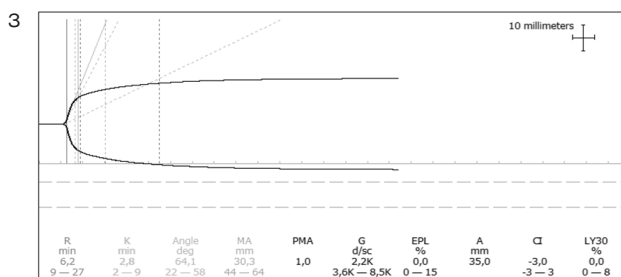
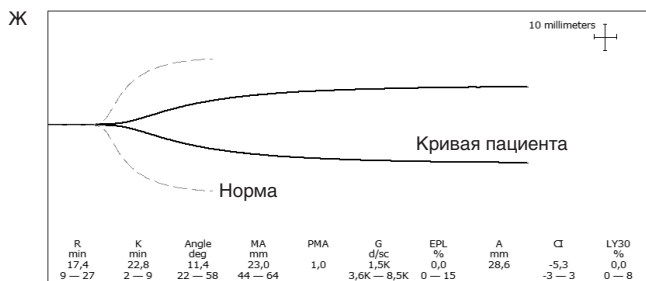
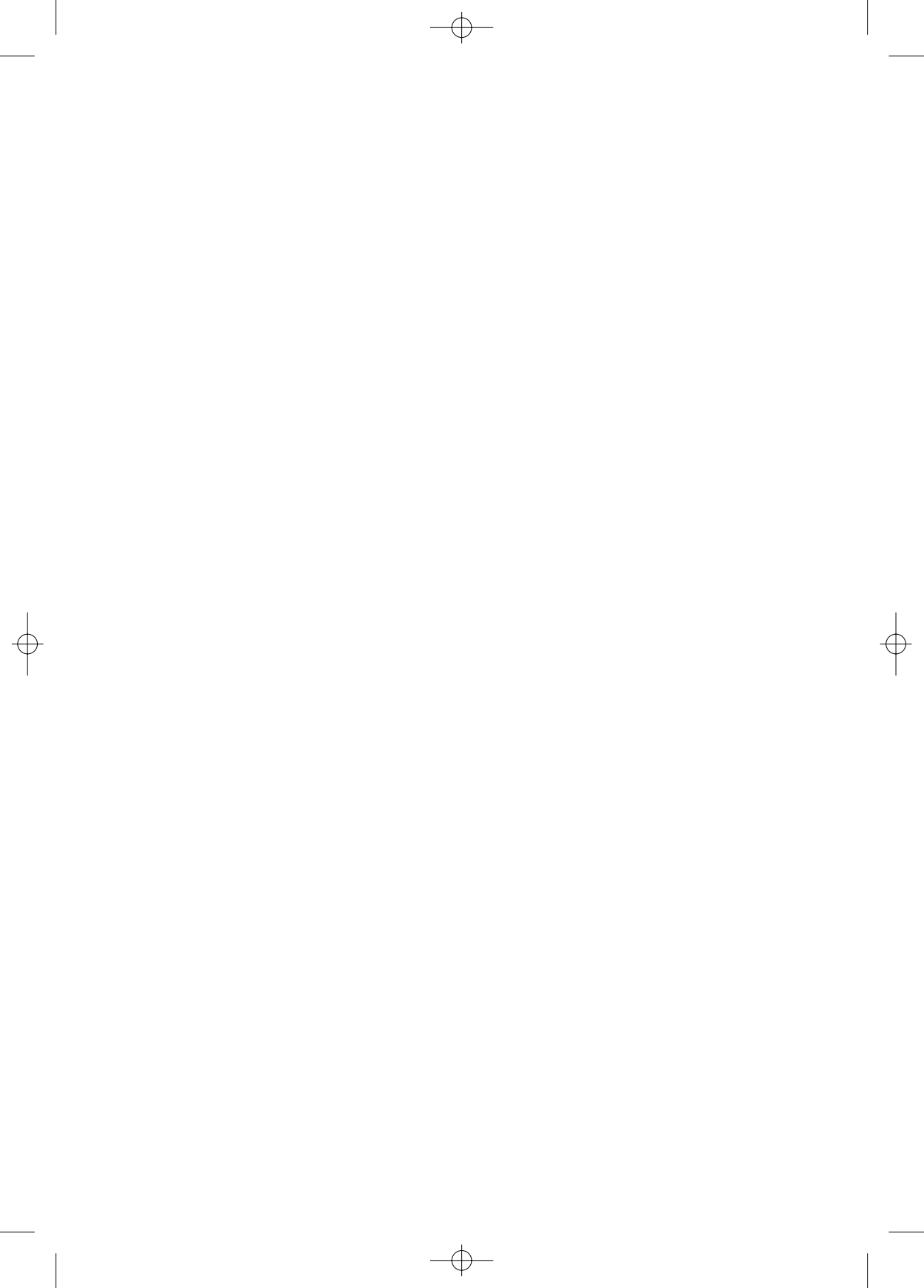


Рисунок 3 (окончание). **Ж.** Тяжелая тромбоцитопения (снижение МА в сочетании с удлинением к). **З.** Тромбоцитопения с компенсаторной гиперкоагуляцией (снижение МА в сочетании с укорочением г и к, увеличением угла α). **И.** Первичный гиперфибринолиз. **К.** Вторичный гиперфибринолиз на фоне гиперкоагуляции.



**Г. М. Галстян, Г. А. Клясова,
В. М. Городецкий**

**Острая дыхательная
недостаточность у больных
в гематологической клинике**

Руководитель протокола

В. М. Городецкий

Координаторы

Г. М. Галстян
тел. +7 (495) 612-4859
ggalst@rambler.ru

Г. А. Клясова
тел. +7 (495) 612-5181
klias@blood.ru

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Структура поражений легких у больных в гематологической клинике

Легочная патология и возникающая вследствие нее острая дыхательная недостаточность (ОДН) являются частыми осложнениями у больных в гематологической клинике. ОДН может возникнуть на любых этапах заболеваний системы крови: в дебюте, при проведении индукционной химиотерапии, на стадии миелотоксического агранулоцитоза и восстановления костномозгового кроветворения, во время ремиссии или поддерживающего лечения, при возникновении рецидива и т. д. ОДН является причиной перевода в реанимационное отделение каждого четвертого пациента с заболеванием системы крови [1].

Обструктивная ОДН

Обструктивная ОДН выявляется у 5—7% больных гемобластозами. Она может быть вызвана окклюзией просвета трахеи увеличенными подслизистыми лимфатическими узлами при лимфогранулематозе, обструкцией бронхов опухолевыми массами при лимфосаркоме, сдавлением бронхов перибронхиальными лимфатическими узлами или сужением просвета бронхов за счет эндобронхиальной инфильтрации опухолевыми клетками при хроническом лимфолейкозе или лимфосаркоме. При лимфогранулематозе до начала лечения в отсутствие ОДН функциональные легочные тесты почти в половине случаев обнаруживают нарушение проходимости дыхательных путей, которое проявляется во время вдоха. При этом во время компьютерной томографии умеренная или тяжелая деформация трахеи выявляется лишь у трети больных. Даже при отсутствии сужения просвета дыхательных путей опухолевыми массами окружающие трахею лимфатические узлы делают ее стенки более ригидными, что не позволяет ей расширяться при отрицательном внутригрудном давлении во время вдоха и замедляет тем самым скорость потока воздуха [2]. Другими причинами обструктивной ОДН у больных с гемобластозами являются воспалительный процесс мягких тканей лица и шеи (нома), обструкция трахеи и главных бронхов аспергиллезной мицетомой, закупорка гортани при кандидозном поражении надгортанника, гематома в полости ротоглотки или гортани [2].

Паренхиматозная ОДН

Паренхиматозные поражения легких являются основной причиной ОДН. Эта форма дыхательной недостаточности выявляется у 93—95% больных с гемобластозами. Причинами поражения легких при заболеваниях системы крови могут быть поражения легких как инфекционного, так и неинфекционного генеза.

Инфекционные поражения легких

Пневмонии различной этиологии — наиболее частые причины ОДН. В половине случаев они вызываются **бактериями** (рис. 1), при этом грамотрицательная и грамположительная флора выявляется с одинаковой частотой. Основными грамотрицательными возбудителями бактериальных пневмоний являются представители семейств *Pseudomonadaceae* (*Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* и др.), *Acinetobacter* (*Acinetobacter baumannii*) и *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*), а также *Legionella pneumophila*. Среди грамположительных бактерий следует назвать *Staphylococcus aureus*.

Частота выявления микроорганизмов в жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ), возрастает с увеличением продолжительности пребывания больного в ОРИТ (рис. 2). Так, бактерии в лаважной жидкости выявляли у двух третей больных, находившихся в ОРИТ более 2 нед. Если при поступлении в ОРИТ *Acinetobacter baumannii* выявляли при исследовании лаважной жидкости всего в 15% случаев, то уже к концу первой недели пребывания в ОРИТ частота выявления *Acinetobacter baumannii* возрастала до 50%, а у тех, кто находился в ОРИТ более 2 нед, — до 61%. Одновременно отмечен почти двукратный рост частоты выявления синегнойной палочки (с 10 до 18%). Спустя 2 нед основными возбудителями бактериальных пневмоний в ОРИТ были *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и бактерии семейства *Enterobacteriaceae*. Внедрение в последние годы в клиническую практику обследования на легионеллез позволило установить, что его частота среди больных опухолевыми заболеваниями системы крови и ОДН достигает 11%.

Грибковая пневмония выявляется у 23% больных с гемобластозами и ОДН (рис. 1). Возбудителями грибковых пневмоний в гематологическом стационаре чаще являются плесневые грибы, в частности аспергиллы. Инвазивный аспергиллез легких в отделении гематологической реанимации диагностируют примерно у четверти больных с пневмониями (23,6%).



Рисунок 1. Этиология поражений легких при паренхиматозной ОДН.

Вирусы являются вторыми по частоте после бактерий возбудителями, вызывающими ОДН при заболеваниях системы крови (рис. 1). Наряду с цитомегаловирусом (ЦМВ) причиной поражения легких и развития ОДН у больных с гемобластозами может быть вирус Эпштейна—Барр. Последний, инфицируя человеческие фибробласты, стимулирует в них продукцию цитокинов, в частности основного фактора роста фибробластов и ИЛ-1 β , что приводит к пролиферации фибробластов и развитию интерстициальной пневмонии [3].

Цитомегаловирусные пневмонии у больных с гемобластозами после высокодозной химиотерапии встречаются в 4—52% случаев [4]. Среди больных, перенесших трансплантацию стволовых кроветворных клеток, цитомегаловирусная пневмония выявляется у 2—36% человек [4]. К факторам риска цитомегаловирусной пневмонии после трансплантации относят трансплантацию аллогенных стволовых гемопоэтических клеток, развитие реакции «трансплантат против хозяина» и наличие антител к вирусу в сыворотке перед трансплантацией. При ОДН у больных гемобластозами цитомегаловирусная пневмония диагностируется в 29% случаев.

Пневмоцистная пневмония является причиной ОДН у больных с заболеваниями системы крови в четверти случаев (рис. 1). Вариант основного заболевания рассматривается как фактор риска, поскольку определяет глубину и характер иммуносупрессии. Основной иммунный дефект, способствующий пневмоцистной инфекции, — это уменьшение числа CD4-клеток (Т-хелперов). Поражение Т-клеточного звена иммунитета свойственно лимфопролиферативным заболеваниям, и при них пневмоцистная пневмония встречается наиболее часто, но она возможна и при острых миелоидных и острых лимфобластных лейкозах, а также при множественном миеломе. До начала иммуносупрессивной терапии пневмоцистная инфекция у онкологических больных встречается редко. Обычно она возникает через месяц после начала лечения. Риск развития пневмоцистоза особенно высок в течение первых 5—6 мес после трансплантации костного мозга, а также у больных с реакцией «трансплантат против хозяина» [5].

Неинфекционные поражения легких

Опухолевые поражения легких встречаются значительно чаще, чем диагностируются прижизненно. По данным гистологических исследований, частота лейкоэмических поражений легких колеблется от 8 до 77%. Выделяют паренхиматозные поражения, к которым относят лейкозную инфильтрацию интерстиция, и непаренхиматозные поражения, то есть инфильтрацию бронхов, сосудов и плевры, внутрисосудистые скопления лейкозных клеток (лейкостазы). Развитие ОДН до начала химиотерапии, а также наличие большого количества бластных клеток в крови косвенно свидетельствует о диффузной лейкозной инфильтрации легких. На аутопсии при остром миелобластном лейкозе, когда число лейкоцитов больше $100 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$, лейкостазы в легких выявляются в 35% случаев. При миеломной болезни в легких нередко выявляются плазмоклеточная и лимфоидная инфильтрация интерстициальной ткани, скопле-

ние парапротеина, отложение амилоида в альвеолах и межальвеолярных перегородках, кальцификация легких, выпот в плевральных полостях. При поражении легких лимфосаркомой в легочной ткани может быть найдена клональная В-клеточная пролиферация.

Массивный клеточный цитолиз является причиной ОДН у больных с гемобластозами в 4,4% случаев. Цитолитический синдром развивается вследствие быстрого массивного распада опухолевых клеток под действием химиотерапии. При описании этого синдрома большинство авторов уделяют основное внимание острой почечной недостаточности, гиперкалиемии и гиперурикемии. Меньше известно о поражении легких. Вследствие распада опухолевых клеток выделяется большое количество биологически активных веществ, повышающих проницаемость мембран капилляров в легочной ткани.

Ретиноидный синдром возникает при лечении третиноином (полностью транс-ретиновая кислота, ATRA) острого промиелоцитарного лейкоза. Ретиноидный синдром регистрируется у 6% больных с гемобластозами и ОДН. Частота этого синдрома среди больных, получающих ATRA, колеблется от 13 до 68%. Он возникает спустя 2—47 дней после начала терапии ATRA. При гистологическом исследовании легких у больных, умерших от ретиноидного синдрома, выявляют внутриаальвеолярные миелоидные инфильтраты, отек, экссудацию фибрина, легочный капиллярит, диффузные альвеолярные кровоизлияния [6].

В структуре причин ОДН **неинфекционные поражения легких у больных после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток** составляют 2%. К ним относят интерстициальный легочный фиброз, облитерирующий бронхолит, легочную форму веноокклюзионной болезни, альвеолярные кровоизлияния, синдром повышенной проницаемости капилляров. У больных, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, факторами риска поражений легких являются: 1) аллогенная трансплантация, при которой легочные осложнения возникают в 24% случаев; 2) реакция «трансплантат против хозяина»; 3) назначение циклоспорина и метотрексата для профилактики «вторичной болезни», при которой ОДН возникает чаще, чем у больных, у которых с этой целью удаляли из трансплантата Т-лимфоциты; 4) сниженный до трансплантации форсированный экспираторный поток за 1-ю секунду более чем на 80%.

Можно выделить пять отличительных черт паренхиматозной ОДН при заболеваниях системы крови.

- 1. Полиэтиологичность.** Причинами ОДН могут быть поражения легких как инфекционного, так и неинфекционного генеза. Более чем у половины больных поражения легких, приводящие к ОДН, обусловлены сразу несколькими причинами. Выделение той или иной этиологии легочной патологии нередко носит условный характер.
- 2. Однообразие и гетерогенность клинических проявлений.** В основе легочной патологии лежат различные патологические процессы, зачастую замаскированные внешне сходными проявлениями. С другой стороны, поражения легких, вызванные одной и той же причиной, у

больных с различной степенью и формой иммуносупрессии могут протекать по-разному.

3. **Тяжесть состояния.** Легочная патология при заболеваниях системы крови протекает тяжело. Средняя сумма баллов по шкале APACHE II у этой категории больных при ОДН равна 23, а на основании отношения парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода (P_aO_2/F_iO_2) большинству из этих больных можно поставить диагноз острого респираторного дистресс-синдрома.
4. **Частое сочетание легочной патологии с поражениями других органов и систем.** Острая почечная недостаточность выявляется при ОДН у 42,5% больных, печеночная дисфункция — у 35%, левожелудочковая недостаточность — у 25%, нарушения сознания — у 25% [2].
5. **Скоротечность.** От первых симптомов поражения легких до возникновения ОДН, требующей искусственной вентиляции легких, проходит от нескольких часов до нескольких дней. При неблагоприятном исходе больные погибают в течение первой недели. Быстрота развития легочной патологии делает необходимым обследование больных в сжатые сроки, чтобы успеть начать эффективную этиотропную терапию.

Обследование больных с поражениями легких (рис. 2)

I. Анамнез

Жалобы больного, часто даже при выраженном поражении легких, скудные. Нередко одними из первых симптомов являются высокая лихорадка и одышка. Кашель может быть с мокротой, но чаще он сухой. При вовлечении в процесс плевры могут беспокоить боли при дыхании.

Сбор анамнеза. Легочная патология, возникшая в дебюте или при рецидиве гемобластоза, когда обнаруживаются гиперлейкоцитоз и большое число бластных клеток в периферической крови, может быть следствием поражения легких опухолевыми клетками. У больных, длительно получавших иммуносупрессивную терапию препаратами, подавляющими Т-клеточный иммунитет (циклоsporин, глюкокортикоиды, флударабин и т. д.), велик риск цитомегаловирусной и/или пневмоцистной пневмонии. При поражении легких в период миелотоксического агранулоцитоза велика вероятность бактериальной и/или грибковой пневмонии. Если изменения в легких возникают или прогрессируют несмотря на лечение антибиотиками, то следует исключить инвазию легочной ткани грибами.

Вариант заболевания системы крови позволяет отнести больного с ОДН к группе риска по тем или иным факторам. Бактериальная пневмония встречается одинаково часто среди больных с различными нозологическими формами, однако чаще всего она служит причиной ОДН у больных с острыми лейкозами. У больных с хроническим лимфолейко-

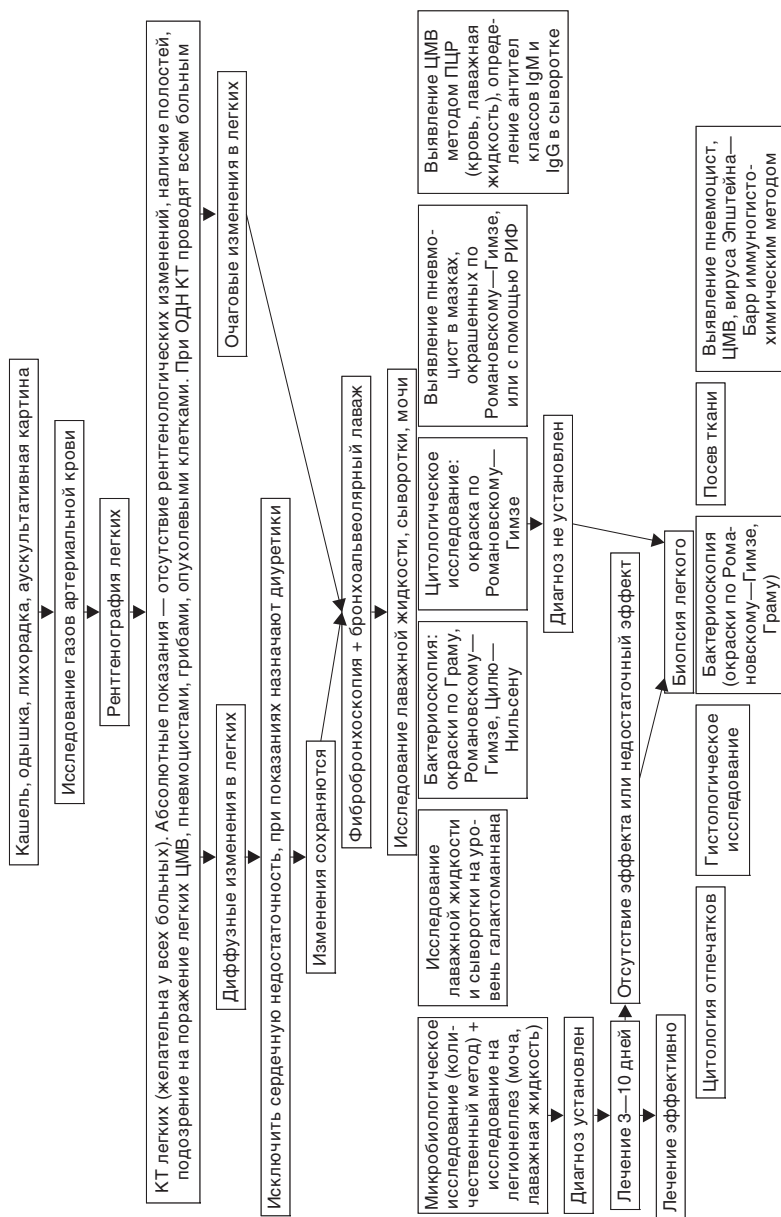


Рисунок 2. Протокол обследования больных с ОДН, КТ — компьютерная томография; ПЦР — полимеразная цепная реакция; РИФ — реакция иммунофлюоресценции; ЦМВ — цитомегаловирус.

зом пневмоцистная пневмония встречается чаще, чем у больных с острым лейкозом, а среди больных с лимфомами преобладает вирусная пневмония, которая у них выявляется чаще, чем поражение легких опухолевыми клетками.

Возникновение легочной патологии нередко связано с предшествующим лечением.

Срок от окончания химиотерапии до развития ОДН при бактериальных пневмониях значительно меньше, чем при пневмоцистных и вирусных пневмониях.

Наличие миелотоксического агранулоцитоза является решающим фактором, влияющим на возникновение легочной патологии. У больных с агранулоцитозом бактериальные и грибковые пневмонии встречаются значительно чаще, чем вирусные и пневмоцистные пневмонии или опухолевое поражение легких.

II. Исследование газов артериальной крови

Исследование газов артериальной крови является обязательным методом обследования больного с подозрением на ОДН.

III. Исследование показателей легочной вентиляции и резервов дыхания

Исследование легочной вентиляции и резервов дыхания позволяет оценить функциональную способность легких. Большое значение исследования функции внешнего дыхания имеет в диагностике облитерирующего бронхоолита, при котором на ранних стадиях выявляется уменьшение форсированного экспираторного потока, а позже — объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и форсированной жизненной емкости легких.

IV. Рентгенологическое исследование легких

Рентгенологическое исследование легких выполняется всем больным, как правило, в условиях палаты интенсивной терапии на портативных рентгеновских установках. Небольшая мощность излучения портативного аппарата приводит к тому, что для снимка требуется большее время экспозиции, а больные с ОДН не могут надолго задержать дыхание, поэтому высок риск артефактов, связанных с дыханием. Короткое фокусное расстояние может приводить к эффекту увеличения теней на снимках, в частности сердечной тени. При использовании портативной рентгеновской установки для повторных снимков обычно не удается воспроизвести одни и те же условия съемки, поэтому эти рентгенограммы трудно сопоставлять между собой. Несмотря на недостатки, с помощью этих снимков можно исключить экстрапульмональные причины ОДН (пневмоторакс, пневмомедиастинум, гидроторакс и т. д.) и провести первичную оценку состояния легочной ткани. Следует иметь в виду,

что у больных с агранулоцитозом пневмония протекает без нейтрофильной инфильтрации легочной ткани. У 18% больных с лейкопенией в первые дни развития пневмонии не обнаруживаются рентгенологические изменения в легких. Сложности в диагностике легочного поражения возникают не только при агранулоцитозе, но и при гиперлейкоцитозе. У части больных с гемобластозами, протекающими с гиперлейкоцитозом и лейкостазами, даже при развитии ОДН на рентгенограмме легких не находят изменений. Скучные рентгенографические изменения выявляются и при грибковых, вирусных и пневмоцистных пневмониях. При сравнении рентгенологического заключения с данными аутопсии при лейкомических повреждениях легких полное совпадение диагнозов обнаружено лишь в 3% случаев, частичное — в 60%, расхождение — в 38% случаев.

Большую помощь в расшифровке характера легочного поражения может оказать компьютерная томография, при которой чаще, чем при рентгенографии, обнаруживаются усиление и деформация легочного рисунка, выпот в плевральной полости, отек легочной ткани, перивазальные и перибронхиальные инфильтраты, утолщение и инфильтрация плевры, буллезные изменения легких (рис. 3). Желательно проводить компьютерную томографию всем больным с поражениями легких, но

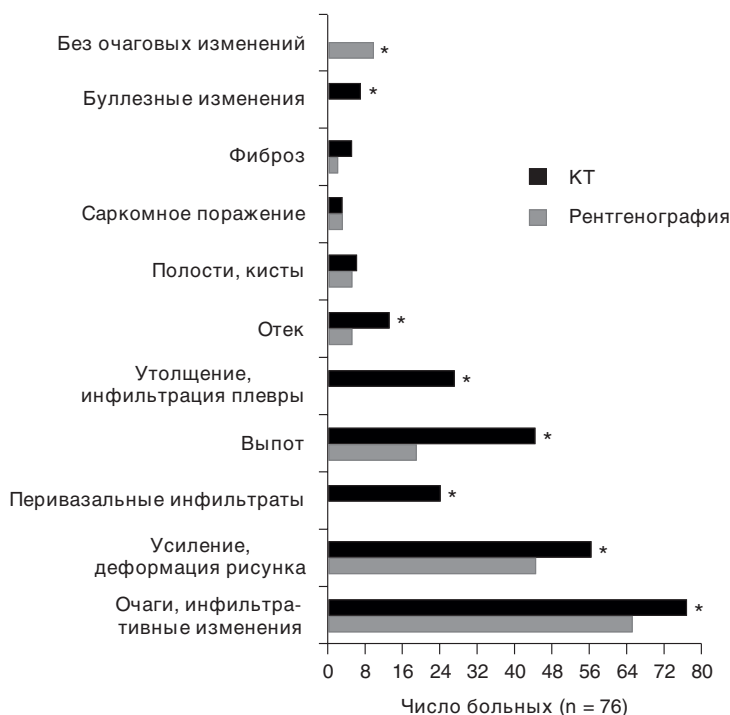


Рисунок 3. Изменения, выявляемые при рентгенографии и компьютерной томографии (КТ) у больных с ОДН. * $P < 0,05$.

обязательно показано ее выполнение при несоответствии между клиническими проявлениями и рентгенологическими изменениями в легких, при подозрении на полостные образования, при сохраняющемся легочном поражении несмотря на проводимую терапию.

При подозрении на тромбоэмболию легочной артерии проводится компьютерная томография с в/в контрастным усилением, позволяющая выявить тромб в ветвях легочной артерии.

V. Исследование мокроты

Исследование мокроты с целью верификации этиологии легочного поражения имеет низкую диагностическую ценность из-за возможной контаминации материала микрофлорой полости рта и вследствие особенностей воспалительного процесса в условиях нейтропении.

Другой метод диагностики легочной инфекции — это исследование трахеального аспирата. Метод был предложен более 30 лет назад, однако вследствие частой бактериальной колонизации трахеобронхиального дерева получаемые с помощью трахеальной аспирации результаты часто не отражают истинной причины поражения легких. С помощью исследования трахеального аспирата нельзя выявить многие внутриклеточные микроорганизмы, такие как пневмоцисты, легионеллы.

VI. Фибробронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем

Фибробронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем является следующим этапом диагностики легочной патологии (рис. 2). Сроки проведения исследования зависят от клинической ситуации.

При очаговых поражениях легких, если антибиотики не назначались и легочный процесс не имеет скоротечного характера, может быть принята попытка лечения антибиотиками по результатам микробиологического исследования либо попытка эмпирической антибактериальной терапии в течение 2—7 дней (при прогрессировании заболевания эти сроки можно сократить). При ОДН бронхоальвеолярный лаваж проводят сразу же, не теряя времени на эмпирическую антибактериальную терапию.

Процедура бронхоальвеолярного лаважа выполняется под контролем ЭКГ-мониторинга и пульс-оксиметрии. Обязательным условием во время бронхоскопии и проведения лаважа является S_aO_2 не ниже 90%. Бронхоскопия выполняется в условиях оксигенотерапии (ингаляция кислорода через носовые катетеры, с помощью маски Вентури либо маски с резервуаром, в которой вырезано боковое отверстие для бронхоскопа). Если не удастся обеспечить достаточную оксигенацию крови, бронхоскопия выполняется в условиях неинвазивной вентиляции легких. Для анестезии верхних дыхательных путей применяют аэрозоль 10% раствора лидокаина. При трансназальном введении бронхоскопа анестезию слизистой носа проводят аппликационно, установив в носовой ход турунду, смоченную растворами лидокаина и адреналина. У больных с тромбоци-

топений (число тромбоцитов $< 30 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$), выраженной коагулопатией и кровоточивостью бронхоскоп проводят трансорально, поскольку трансназальное введение может осложниться носовым кровотечением.

Для локальной анестезии голосовых связок используют 10% раствор лидокаина, для анестезии бифуркации трахеи и шпор бронхов — 2% раствор лидокаина. Суммарная доза лидокаина за процедуру не должна превышать 600 мг. Если состояние больного тяжелое и у него выражена ОДН, на время проведения бронхоскопии и лаважа он может быть переведен на ИВЛ. У больных на ИВЛ процедура выполняется под общей анестезией через адаптер респиратора, снабженный клапаном для бронхоскопа.

При проведении бронхоскопа избегают отсасывания во избежание контаминации канала бронхоскопа. После осмотра трахеобронхиального дерева выполняют бронхоальвеолярный лаваж. Место проведения лаважа определяют по данным рентгенографии и компьютерной томографии: либо в области наибольшего поражения, либо, при диффузном поражении легких, — в средней доле правого легкого или в язычковом сегменте левого легкого.

К бронхоскопу через трехходовой краник присоединяется стерильный пластиковый мешок (как правило, мешки, используемые для забора крови, но без консерванта гемаконы). Лаваж выполняется путем введения подогретого до 37°C физиологического раствора одноразовыми шприцами — 8 порций по 20 мл. Отсасывание должно быть мягким (под давлением меньше 50—80 мм рт. ст.), чтобы избежать коллапса альвеол и нарушения отсасывания жидкости. Первую порцию лаважной жидкости отделяют от остальных, поскольку она представляет собой преимущественно бронхиальный смыв и не отражает состав альвеолярной клеточной популяции. Остальную жидкость собирают в мешок. При процедуре возвращали 40—60% объема введенной жидкости. После окончания процедуры лаважная жидкость перемешивается и направляется на исследование.

Хотя фибробронхоскопия и лаваж считаются безопасными процедурами, их проведение у больных с геморрагическим синдромом и артериальной гипоксемией требует специальной подготовки. При глубокой тромбоцитопении (число тромбоцитов $< 30 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$) перед процедурой производится переливание концентрата тромбоцитов ($400\text{—}500 \times 10^9$ клеток) с целью повышения числа тромбоцитов до $40\text{—}50 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$ или нормализации времени кровотечения. Если геморрагический синдром обусловлен нарушениями плазменного гемостаза, то подготовка к бронхоскопии осуществляется переливанием свежезамороженной плазмы (500—1000 мл), криопреципитата и факторов свертывания до достижения нормального АЧТВ и повышения уровней факторов свертывания.

Цитологическое исследование лаважа может помочь в диагностике опухолевых поражений легких у больных с миеломной болезнью, лимфосаркомой и острым миеломонобластным лейкозом. Это исследование помогает выявить также цитомегаловирусную и пневмоцистную пневмонии. Возбудители этих инфекций в ряде случаев могут быть выявлены при окраске по Романовскому—Гимзе.

Бактериологическое исследование лаважной жидкости (рис. 2)

А. Бактериоскопия

При микроскопии нативного материала для выявления бактерий и грибов проводят окрашивание по Граму и Романовскому—Гимзе, для выявления грибов — окрашивание калькофлуором белым. Для выявления кислотоустойчивых микроорганизмов (микобактерий туберкулеза, нокардий) просматривают препараты, окрашенные по Цилю—Нильсену. Данные микроскопии должны быть получены в первые же сутки после выполнения лаважа.

Б. Посев на количественную культуру (рис. 2)

При микробиологическом исследовании с целью отличить колонизацию от инвазии микроорганизмами проводится количественный анализ лаважной жидкости. Клинически значимая инфекция возникает при наличии 10^4 КОЕ на 1 г ткани легкого или при наличии более 10^5 бактерий в 1 мл экссудата. Поскольку при лаваже происходит разведение секрета приблизительно в 100 раз, то рост 10^3 — 10^4 КОЕ/мл соответствует присутствию 10^5 — 10^6 бактерий в легочном секрете. Именно эта величина принята за диагностически значимую для бронхоальвеолярного лаважа. Однако у иммунокомпрометированных больных, большинство из которых к моменту выполнения БАЛ уже получают массивную антибактериальную терапию, даже 10^3 КОЕ/мл свидетельствует об этиологической роли инфекции в поражении легких.

Для выявления легионеллеза образец лаважной жидкости и моча больного направляются в НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи. В моче иммунохроматографическим методом с помощью тест-системы «Бинакс» выявляется растворимый липополисахаридный антиген *Legionella pneumophila* серогруппы 1.

В. Исследование на пневмоцистную инфекцию (рис. 2)

Наиболее доступным методом является выявление пневмоцист в мазках, окрашенных по Романовскому—Гимзе. Эта окраска позволяет выявить пневмоцисты на всех стадиях их жизненного цикла: на стадии цист, прецист, трофозоитов, — а также окрашивает экссудативный материал в виде «ячеистой пены». Недостатком метода является интенсивная окраска не только микроорганизмов, но и всего мазка, на фоне которого можно не заметить *Pneumocystis carinii*.

Для выявления *Pneumocystis carinii* используется также импрегнация метенамин-серебряным нитратом по Гомори или серебром по Грокотту. При этом в черный цвет окрашиваются полисахариды стенок цист. Цисты имеют различные очертания (в виде банана, футбольного мяча или серпа). Размеры цист колеблются от 5 до 7 мкм. Оба метода не выявляют

трофозоиты и требуют для своей постановки длительного времени. В настоящее время появились коммерческие наборы для модифицированной быстрой окраски серебром. Окраска толуидиновым синим напоминает окраску серебром, но требует значительно меньше времени. Окрашиваются только стенки цист в пурпурно-фиолетовый цвет. Окраски по Граму и реактивом Шиффа выявляют как стенки цист, так и трофозоиты. Экссудативный пенистый материал, который образуют *Pneumocystis carinii*, выявляется при окраске гематоксилином и эозином и по Папаниколау. Однако все эти виды окраски низкоспецифичны и могут не выявить пневмоцисты при небольшом количестве микроорганизмов в материале. Иммунофлуоресцентные методы основаны на использовании мышиных антител к пневмоцистам. Антитела могут быть специфично направлены либо только против цист, либо против трофозоитов, цист и спорозоитов и т. д. Антитела могут быть моно- и поликлональными. Иммунофлуоресцентная окраска более чувствительна, чем окраска серебром или по Романовскому—Гимзе, что важно при малой контаминации материала пневмоцистами. В последние годы показано, что характерная для пневмоцист последовательность ДНК может быть выявлена в мокроте, лаважной жидкости и легочной ткани с помощью полимеразной цепной реакции.

Г. Исследование лаважной жидкости на наличие ЦМВ

Высококчувствительным методом является полимеразная цепная реакция, позволяющая обнаружить минимальные количества ДНК вируса. Интерпретация результатов исследования на цитомегаловирусную инфекцию представляет большие сложности, поскольку выявление ЦМВ в лаважной жидкости не всегда бывает признаком инфекции, но может быть и проявлением носительства ЦМВ. Диагноз цитомегаловирусной пневмонии становится вероятным при обнаружении наряду с ДНК вируса в лаважной жидкости повышенного уровня антител к ЦМВ в сыворотке, в частности класса IgM, антигена вируса в лейкоцитах крови, а также при положительном тесте в культуре диплоидных фибробластов человека, свидетельствующем о репликации вируса. Однако в условиях глубокой иммуносупрессии серологический ответ на инфекцию может отсутствовать, цитомегаловирусная пневмония не обязательно сопровождается вирусемией, а для проведения теста в культуре фибробластов необходим слишком длительный срок (не менее 3 нед).

При обнаружении вируса в лаважной жидкости врач должен решить вопрос: лечить или наблюдать больного? Некоторые авторы придерживаются следующей тактики: надо лечить все другие выявленные у больного поражения легких, и только в том случае, если это не поможет, начинать противовирусную терапию. Однако при ОДН у пациентов с заболеваниями системы крови подобная выжидательная тактика неоправданна, поскольку поражение легких протекает у них скоротечно и нет времени для поэтапного лечения выявленной патологии. В связи с этим у этой категории больных обнаружение ЦМВ в лаважной жидкости

должно рассматриваться как проявление цитомегаловирусной пневмонии и служить показанием для начала противовирусной терапии. У больных с поражением легких без ОДН (за исключением пациентов после трансплантации костного мозга, которые также относятся к группе высокого риска) может быть предпринята попытка лечения других причин легочной патологии и лишь при неэффективности последней — назначение противовирусной терапии. При таком подходе гипердиагностика цитомегаловирусной инфекции хоть и возможна, но оправдана терапевтической целесообразностью.

VII. Биопсия легкого

Если проведенное исследование не выявило причины легочного поражения, диагноз может быть поставлен с помощью биопсии легкого (рис. 2). Результаты, полученные при биопсии, можно разделить на специфические, по которым устанавливается причина поражения легких, и неспецифические — изменения, отражающие различные стадии острого повреждения легких, по которым нельзя установить этиологию легочного повреждения: воспалительные изменения, фиброз, гиалиноз, хроническая пневмония и т. д. Может быть выполнена трансбронхиальная, торакоскопическая либо открытая биопсия легкого. Трансбронхиальная биопсия — наименее инвазивный метод получения легочной ткани. Однако число больных в гематологической клинике, которым может быть выполнена трансбронхиальная биопсия, невелико из-за высокой частоты осложнений, возникающих при выполнении биопсии, наиболее серьезными из которых являются пневмоторакс и кровотечение. Поэтому трансбронхиальная биопсия противопоказана больным с тромбocyтopenией, ДВС-синдромом, легочной гипертензией, уремией, глубокой анемией и больным, находящимся на ИВЛ. Точность диагностики при трансбронхиальной биопсии составляет лишь 26%. Поэтому трансбронхиальная биопсия выполнима у ограниченного круга больных, ее отрицательный результат не позволяет полностью исключить причину поражения легких.

Открытую биопсию легкого называют золотым стандартом диагностики легочной патологии. В последние годы в качестве альтернативы открытой биопсии применяется торакоскопическая биопсия легкого. Эта процедура значительно менее травматична, чем открытая биопсия, и в то же время позволяет получить ткань легкого под визуальным контролем. Торакоскопическую биопсию невозможно выполнить при массивном спаечном процессе в плевральной полости, ее проведению мешает выраженная эмфизема. Для выполнения торакоскопической биопсии биоптируемые участки должны быть доступны.

Проведение биопсии легкого позволяет получить дополнительную информацию об этиологии легочной патологии в 73% случаев. Среди патологии, дополнительно выявляемой при биопсиях, — вирусные, пневмоцистные, грибковые пневмонии, интерстициальный легочный фиброз, опухолевые поражения легких.

После биопсии легкого модификация терапии производится у 7—77% больных с гемобластозами, однако улучшение состояния в результате этого изменения лечения отмечалось лишь у 18—39% больных.

Таким образом, биопсия легкого может решить диагностические проблемы лишь при соблюдении ряда условий. Биопсия должна проводиться после выполнения всего комплекса менее инвазивных методов обследования, включая бронхоскопию с бронхоальвеолярным лаважем, и попыток эмпирической терапии предполагаемой причины поражения легких. Эмпирическая терапия не может быть длительной, а биопсия легкого не должна рассматриваться как крайняя мера, выполняемая лишь при ухудшении состояния пациента. Ее необходимо проводить до развития ОДН. Исследование полученного гистологического материала должно включать в себя поиск всех вероятных возбудителей.

Интерпретация результатов

1. Бактериальная пневмония диагностируется при выявлении в количественном посеве лаважной жидкости роста микроорганизмов 10^3 КОЕ/мл или выше. Выявление 10^1 — 10^2 КОЕ/мл недостаточно для подтверждения бактериального характера легочного поражения, однако рост в любом количестве высокопатогенных грамположительных (*Staphylococcus aureus*) или грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* и др.) должен учитываться при назначении антибактериальных препаратов.

Исследование мочи иммунохроматографическим методом позволяет выявить растворимый антиген *Legionella pneumophila*, но только серогруппы 1. Ответ может быть получен уже в течение первых суток. Положительный результат является показанием к целенаправленной антибактериальной терапии легионеллеза (фторхинолоны III и IV поколений, или «респираторные» фторхинолоны, макролиды). В то же время отрицательный результат исследования мочи не исключает легионеллеза, поскольку заболевание может быть вызвано другими серотипами возбудителя. Окончательно подтвердить или отвергнуть диагноз легионеллеза можно только с помощью бактериологического метода (выделения легионелл на селективном буферном угольно-дрожжевом агаре), при котором для получения результата требуется не менее 5—7 дней.

2. Аспергиллез подтверждается выявлением в лаважной жидкости мицелия грибов (при микроскопии) и повышенного уровня галактоманнана (выше 1). В то же время повышение уровня галактоманнана в лаважной жидкости, даже весьма значительное (в ряде случаев до 6—7), может быть ложным. Диагноз аспергиллеза становится более достоверным при соответствующей рентгенологической картине, одновременном выявлении повышенного (выше 0,5) уровня галактоманнана в крови, выявлении мицелия грибов при микроскопии лаважной жидкости и получении роста аспергилл при бактериологическом исследовании.

3. Туберкулез легких может быть диагностирован при выявлении микобактерий в лаважной жидкости при окраске ее по Цилю—Нильсену. При выявлении ДНК микобактерий методом полимеразной цепной реакции диагноз туберкулеза представляется более вероятным, если имеется соответствующая клиническая и рентгенологическая картина и отсутствует эффект от терапии антибиотиками широкого спектра действия.
4. Пневмоцистная пневмония диагностируется при выявлении в лаважной жидкости или биоптате легкого пневмоцист одним из следующих методов: реакция иммунофлюоресценции; окраска по Романовскому—Гимзе, толуидиновым синим, гематоксилином и эозином или по Папаниколау, импрегнация метенамин-серебряным нитратом по Гомори или серебром по Грокотту. Обнаружение или отсутствие антипневмоцистных антител в сыворотке не является критерием диагноза.
5. Диагноз цитомегаловирусной пневмонии представляется достоверным в следующих случаях: а) при наличии клинической картины интерстициальной пневмонии, развившейся у больных, входящих в группу риска (пациенты, перенесшие трансплантацию костного мозга, длительно получавшие иммуносупрессивную терапию, больные с лимфопролиферативными заболеваниями и т. д.); б) при выявлении высокого титра антител к ЦМВ, относящихся к иммуноглобулинам класса М; в) при выявлении в лаважной жидкости или легочном биоптате ЦМВ; г) при положительном тесте в культуре диплоидных фибробластов человека. В сомнительных случаях, когда в биологическом материале обнаруживается только ДНК или антиген вируса, принятие решения о начале противовирусной терапии должно исходить из конкретной клинической ситуации. Выявление ЦМВ в лаважной жидкости, биоптате легкого у больных с ОДН, перенесших трансплантацию костного мозга, должно рассматриваться как проявление цитомегаловирусной пневмонии и являться показанием к началу противовирусной терапии. В остальных группах больных может быть предпринята попытка лечения других причин легочного поражения и лишь при неэффективности такого лечения может быть назначена противовирусная терапия.
6. Выявление опухолевых клеток в лаважной жидкости свидетельствует о поражении легких гемобластозом, при условии, что эти клетки отсутствуют в периферической крови. При одновременном выявлении опухолевых клеток в периферической крови диагноз носит вероятностный характер, поскольку возможно попадание их в лаважную жидкость из крови. Поражение легких гемобластозом может быть подтверждено исследованием биоптата легкого.
7. При неинфекционных поражениях легких (интерстициальном легочном фиброзе, облитерирующем бронхиолите, легочных формах реакции «трансплантат против хозяина» и т. д.) для подтверждения диагноза требуются биопсия легкого и гистологическое исследование.

Лечение острых паренхиматозных повреждений легких

Лечение ОДН заключается в решении двух тесно взаимосвязанных задач: эрадикации повреждающего фактора и компенсации ОДН. Первая задача решается с помощью назначения этиотропной терапии, вторая — с помощью оксигенотерапии или респираторной поддержки.

Антибактериальная терапия пневмоний основывается на выявленной этиологии и чувствительности возбудителя к антибиотикам. При развитии **ретиноидного синдрома** назначают дексаметазон по схеме лечения ретиноидного синдрома. **Специфические опухолевые поражения легких у больных с гемобластозами** являются показанием к незамедлительному началу противоопухолевой терапии. При ОДН, вызванной **цитолитическим синдромом**, продолжают начатую ранее химиотерапию и одновременно принимают меры для профилактики других осложнений, вызываемых цитолизом (гиперурикемии, острой почечной недостаточности и т. д.): водная нагрузка, подщелачивание, назначение аллопуринола, проведение плазмафереза, цитафереза. Разрешение легочной патологии наблюдается, как правило, одновременно со снижением количества лейкоцитов крови и развитием миелотоксического агранулоцитоза. При интерстициальном легочном фиброзе и облитерирующем бронхиолите назначают глюкокортикоиды, усиливают иммуносупрессивную терапию, если данное осложнение возникло при обострении реакции «трансплантат против хозяина».

Респираторная терапия острой дыхательной недостаточности

Стратегическим принципом терапии ОДН при заболеваниях системы крови является этапность лечения: оксигенотерапия, неинвазивная вентиляция легких, искусственная вентиляция легких (ИВЛ).

Лечение ОДН целесообразно начинать с оксигенотерапии с помощью носовых катетеров либо маски. При неэффективности оксигенотерапии начинают респираторную поддержку с помощью респиратора для неинвазивной вентиляции легких и лишь в случае неэффективности последней осуществляют перевод больных на ИВЛ.

Неинвазивная вентиляция легких в лечении острой дыхательной недостаточности

Неинвазивную вентиляцию легких необходимо рассматривать как первый этап респираторной поддержки при ОДН у больных с заболеваниями системы крови. Показанием к неинвазивной вентиляции является гипоксемия ($P_aO_2 < 60$ мм рт. ст.), сохраняющаяся при ингаляции дыхательной смеси с F_{IO_2} более 50%. По сравнению с оксигенотерапией, проводимой с помощью маски Вентури, неинвазивная вентиляция — более эффективный метод респираторной поддержки. Этот метод обеспечивает рекрутирование невентилируемых альвеол и раздувание зон микроателектазов, в результате чего улучшаются вентиляционно-перфузи-

онные отношения, повышается легочный комплайнс, уменьшается работа дыхательных мышц.

При использовании у больных с гемобластозами и ОДН неинвазивной вентиляции легких удается избежать интубации трахеи в 41% случаев. Именно с использованием неинвазивной вентиляции легких связаны успехи респираторной поддержки у онкогематологических больных, достигнутые в последние годы [7].

К побочным эффектам неинвазивной вентиляции легких относятся мацерация кожи, гематомы на переносице, а при тромбоцитопении — также носовые кровотечения и геморрагический стоматит. Основными причинами неэффективности неинвазивной вентиляции у этих больных являются нарастание тяжести ОДН и нарушения сознания различного генеза (вследствие энцефалита, нейroleйкемии, кровоизлияния в мозг).

Искусственная вентиляция легких в лечении острой дыхательной недостаточности

Выбор способа присоединения респиратора к дыхательным путям

ИВЛ была и остается основным методом лечения тяжелой ОДН при заболеваниях системы крови. Проведение ИВЛ позволяет не только компенсировать ОДН у большинства больных, но и выполнять ряд лечебных и диагностических процедур (проведение химиотерапии, бронхоскопии с бронхоальвеолярным лаважем, биопсии легкого и т. д.).

Первым шагом при проведении ИВЛ является присоединение респиратора к дыхательным путям пациента, то есть обеспечение эндотрахеального доступа. Основные проблемы, возникающие при этом у пациентов с заболеваниями системы крови, связаны с нарушением проходимости дыхательных путей вследствие геморрагического синдрома, воспалительных изменений и отека мягких тканей или сдавления дыхательных путей опухолевым конгломератом. В этой связи следует подчеркнуть важность выбора рациональной тактики при заведомо сложной интубации. При показаниях к экстренному переводу этих больных на ИВЛ выполняется оротрахеальная интубация. При невозможности по каким-либо причинам выполнить прямую ларингоскопию проводится интубация по фибробронхоскопу под местной анестезией при сохраненном сознании. При интубации этих больных в условиях общей анестезии с миорелаксацией велика опасность того, что не удастся добиться адекватной вентиляции с помощью маски и провести прямую ларингоскопию. При невозможности выполнить прямую ларингоскопию либо интубацию по фибробронхоскопу может быть произведена трахеостомия под местной анестезией.

После интубации трахеи лишь у 15% больных не обнаруживается повреждений в дыхательных путях. Геморрагический трахеобронхит, кровоизлияния в слизистую и мягкие ткани трахеи и бронхов являются наиболее частыми клиническими и морфологическими формами поражения трахеобронхиального дерева: кровоизлияния в слизистую трахеи

и бронхов встречаются у 67% больных. Тяжесть геморрагического трахеобронхита определяется не столько общим геморрагическим синдромом, сколько выраженностью местного воспаления в трахеобронхиальном дереве. В этих условиях оптимальным способом присоединения респиратора к дыхательным путям больного является ранняя трахеостомия, выполняемая в течение первых трех суток после перевода больного на ИВЛ.

Трахеостомия — оптимальный метод обеспечения проходимости дыхательных путей при длительной ИВЛ. По сравнению с трансларингальной интубацией она лучше переносится больными, позволяет уменьшить сопротивление дыхательных путей и объем мертвого пространства, облегчить туалет дыхательных путей, избежать травмы голосовых связок.

Обязательное условие респираторной терапии ОДН, особенно при наличии геморрагического синдрома, — ежедневные санационные бронхоскопии.

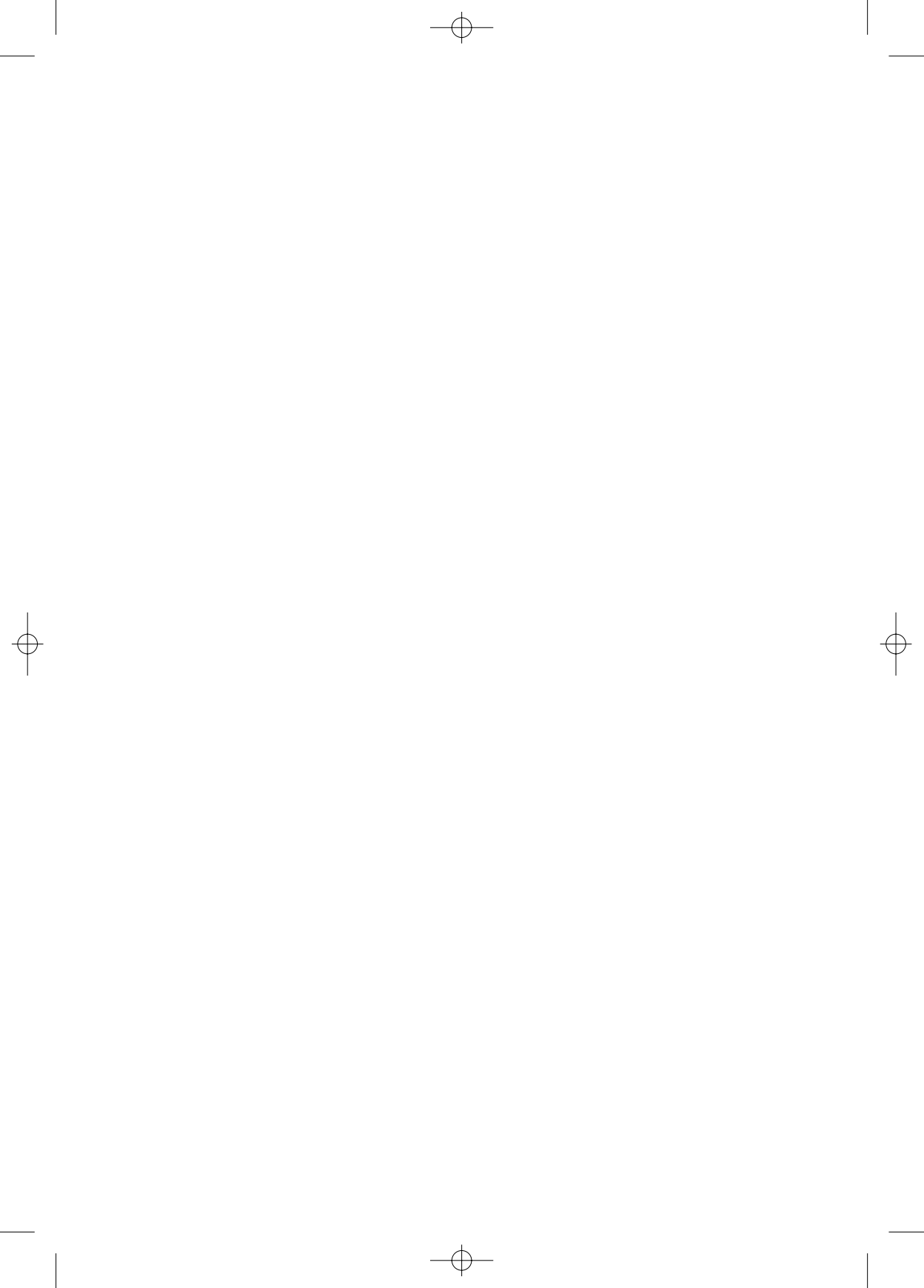
Прогноз при ОДН у больных с заболеваниями системы крови зависит от характера поражения легких и выраженности нарушения их функции. Общая выживаемость больных с ОДН в палате интенсивной терапии составляет 51%, но она существенно различается в зависимости от выраженности ОДН и вида респираторной поддержки. Выживаемость больных, которым проводилась только оксигенотерапия, была 82%. Относительно высокая выживаемость (41%) достигнута среди больных, которым проводилась эффективная респираторная поддержка с помощью неинвазивной вентиляции легких. В то же время, несмотря на применение современных респираторов, пока не удалось добиться увеличения выживаемости больных, которым проводилась искусственная вентиляция легких (в настоящее время этот показатель не превышает 15%) [8, 9].

Помимо тяжести поражения легких неблагоприятными прогностическими факторами при ОДН у больных с гемобластозами являются: а) длительно сохраняющаяся нейтропения; б) поражение нескольких органов и систем; в) резистентность опухолевого заболевания системы крови к химиотерапии; г) сочетание ОДН с септическим шоком, острой почечной недостаточностью [9]. Исход лечения ОДН во многом зависит от специфичности лечения. При эмпирической терапии он будет хуже, чем при этиотропной, а выживаемость больных даже при одинаковых режимах ИВЛ будет отличаться при различных поражениях легких — бактериальных, вирусных и т. д. У пациентов с заболеваниями системы крови смертность при ОДН установленной этиологии почти в два раза ниже, чем при ОДН невыясненной этиологии [10].

При интерстициальном легочном фиброзе и опухолевых поражениях легких прогноз неблагоприятный, но он значительно лучше при пневмониях, ретиноидном и цитолитическом синдромах. Улучшить результаты интенсивной терапии позволяют точная диагностика поражений легких, переход от эмпирической к этиотропной терапии, перевод больного в палату интенсивной терапии, мониторинг сердечной, почечной и дыхательной функций, их коррекция и протезирование.

Литература

1. Городецкий ВМ, Шулутко ЕМ, Галстян ГМ. Рождение и современное состояние реанимационной гематологии. Гематология и трансфузиология 2001; № 3:59–64.
2. Vander NJ, Sørhage F, Bach AM et al. Abnormal Flow Volume Loops in Patients with intrathoracic Hodgkin's disease. Chest 2000; 117:1256–1261.
3. Adachi H, Saito I, Horiuchi M et al. Infection of human lung fibroblasts with Epstein-Barr virus causes increased IL-1 beta and bFGF production. Exp Lung Res 2001; 27:157–171.
4. Tamm M, Traenkle P, Grilli B et al. Pulmonary cytomegalovirus infection in immunocompromised patients. Chest 2001; 119:838–843.
5. Lyytikäinen O, Ruutu T, Volin L et al. Late onset of Pneumocystis carinii pneumonia following allogeneic Bone Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant 1996; 17:1057–1059.
6. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA et al. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome. Blood 2000; 95:90–95.
7. Azoulay E, Alberti C, Bornstain C et al. Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: Impact of noninvasive mechanical ventilatory support. Crit Care Med 2001; 29:519–525.
8. Kroschinsky F, Weise M, Illmer T et al. Outcome and prognostic features of intensive care unit treatment in patients with hematological malignancies. Intensive Care Med 2002; 28:1294–1300.
9. Benoit DD, Vandewoude KH, Decruyenaere JM et al. Outcome and early prognostic indicators in patients with a hematologic malignancy admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication. Crit Care Med 2003; 31: 104–112.
10. Gruson D, Hilbert G, Bebear C et al. Early infection complications after bone marrow transplantation requiring ICU admission. Hematol Cell Ther 1998; 40: 269–274.



Г. М. Галстян

Протокол выполнения плевральной пункции

Руководитель протокола

Г. М. Галстян
тел. +7 (495) 612-4859
ggalst@rambler.ru

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Определения

Плевральный выпот определяется как ненормальное скопление жидкости в плевральной полости. В норме плевральная полость содержит 15—20 мл серозной жидкости, которая «смазывает» париетальный и висцеральный листки плевры, обеспечивает скольжение плевральных листков при дыхании. Скопление более 25 мл этой жидкости в плевральной полости определяется как плевральный выпот. Фильтрация и реабсорбция плевральной жидкости является функцией париетальной плевры. В нормальных физиологических условиях висцеральная плевра в фильтрации плевральной жидкости не участвует.

Плевральный выпот не является самостоятельным заболеванием. Плевральный выпот — это синдром, который может быть проявлением различных заболеваний. Плевральный выпот может быть транссудатом и экссудатом, односторонним и двусторонним. В случае односторонней локализации транссудата жидкость чаще накапливается в правой плевральной полости, что обусловлено ее анатомическими особенностями. Для транссудата (гидроторакса) более характерен двусторонний выпот. Плевральный выпот, ассоциированный с пневмонией, называется парапневмоническим. Парапневмонический выпот может быть простым и осложненным. Плевральный выпот со склонностью к адгезии и образованию спаек — осумкованный плевральный выпот. В зависимости от примеси эритроцитов в выпоте различают геморрагический выпот и гемоторакс (кровь в плевральной полости). Инфицированный плевральный выпот с гноем называется эмпиемой или пиотораксом.

Классификация плевральных выпотов (табл. 1)

Таблица 1. Классификация плевральных выпотов

По этиологии	По характеру выпота		По течению	По распространенности и локализации	
Инфекционные Неинфекционные	Транссудат Экссудат	Фибринозный Серозно-фибринозный Серозный Гнойный Гнилостный Геморрагический Эозинофильный Холестериновый Хилезный	Острый Подострый Хронический	Диффузный Осумкованный	Верхушечный Паракостальный Костадиафрагмальный Базальный Парамедиастинальный Междолевой

Причины плевральных выпотов

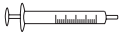
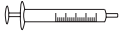
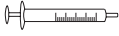
К развитию плевральных выпотов приводят самые разные причины. Однако в 90% случаев плевральный выпот обусловлен пятью основными причинами:

- Застойная сердечная недостаточность (36%).
- Пневмония (22%).
- Опухоль (14%).
- ТЭЛА (11%).
- Вирусная инфекция (7%).

Диагностика плеврального выпота

- Рентгенография: чувствительность 67%, специфичность 70%. При выпоте объемом около 1 л затемнение достигает IV ребра.
- Компьютерная томография позволяет выявить жидкость во всех случаях.
- УЗИ выявляет даже 5 мл выпота. Пункция под контролем УЗИ результативна в 97% случаев. Важна пункция под контролем УЗИ, а не разметка точки для пункции! УЗИ повысило точность пункции на 26% и в 10% предупреждает случайные пункции органов.

Таблица 2. Алгоритм исследования плеврального выпота

	Объем	Материал	Куда	Что смотреть
	5 мл	Выпот	Экспресс-лаборатория ОРИТ	Подсчет лейкоцитов на счетчике рН Общий белок Холестерин Амилаза ЛДГ Триглицериды Лактат Глюкоза
	5 мл	Выпот	Бактериологическая лаборатория ГНЦ	Окраска по Граму Окраска по Цилю—Нильсену Посев
	5 мл	Выпот	Клиническая лаборатория цитологии ГНЦ	Концентрация белка Проба Ривальты Формула (содержание нейтрофилов, лимфоцитов, выявление бластных клеток)

Техника выполнения плевральной пункции

Плевральная пункция проводится после выполнения рентгенологического исследования и, желательно, УЗИ с разметкой точки пункции.

Кожу в зоне прокола предварительно обрабатывают спиртом и йодом. Иглу проводят к плевре по верхнему краю нижележащего ребра во избежание повреждения нервно-сосудистого пучка, который расположен в бороздке, проходящей по нижнему краю ребра. Прокол париетальной плевры ощущается как провал в пустоту. Для того чтобы игла не прошла на большую глубину и случайно не поранила легкое, ее продвижение ограничивается накладыванием указательного пальца на определенном расстоянии от ее конца.

После получения выпота его набирают в шприцы и направляют на исследования. Регистрируют общий объем удаленного плеврального выпота. Через 2—4 ч выполняют контрольную рентгенограмму.

Нормальный состав плевральной жидкости

Удельный вес: 1008—1015.

Цвет: соломенно-желтый.

Прозрачность: полная.

Жидкость невязкая, без запаха.

Клеточный состав:

- общее количество эритроцитов 2000—5000 в 1 мм^3 (3—5 в п/з);
- общее количество лейкоцитов 800—900 в 1 мм^3 (8—10 в п/з);
- нейтрофилы до 10%;
- эозинофилы до 1%;
- базофилы до 1%;
- лимфоциты до 23%;
- мезотелий до 1%;
- плазматические клетки до 5%.

Белок: 5—25 г/л.

ЛДГ: до 200 ед/л.

Глюкоза: 2,1—2,2 ммоль/л (до 49 мг/%).

pH 7,2.

Интерпретация результатов

Уровень **глюкозы** $< 3,3$ ммоль/л наблюдается при плевральных экссудатах, эмпиеме, ревматических заболеваниях, СКВ, туберкулезе, злокачественных опухолях, разрывах пищевода.

Снижение **pH** плевральной жидкости $< 7,2$ при нормальном pH крови наблюдается при тех же заболеваниях, что и низкий уровень глюкозы в плевральной жидкости: pH $< 7,2$ свидетельствует о накоплении ионов водорода, поскольку нормальный уровень pH (около 7,6) связан с накоп-

лением бикарбонатов в плевральной полости. Основное значение измерения плеврального рН состоит в выявлении инфекционного воспаления плевры.

Амилаза плевральной жидкости считается повышенной, если она превышает верхний предел нормы для амилазы сыворотки или соотношение амилазы плевральной жидкости к амилазе сыворотки превышает 1,0. Причинами служат острый панкреатит, образование псевдокиста в поджелудочной железе, разрывы пищевода, аденокарцинома плевры.

Лимфоцитоз в плевральном выпоте наблюдается при туберкулезе, злокачественных поражениях (лимфома), саркоидозе, ревматических заболеваниях, хилотораксе.

Эозинофильный плевральный выпот — это $\geq 10\%$ эозинофилов в плевральной жидкости. Эозинофилия плевральной жидкости мало используется в дифференциальной диагностике плевральных выпотов. Доброкачественная этиология включает парапневмонический выпот, туберкулез, лекарственный плеврит, асбестоз, инфаркт легкого и паразитарные заболевания. Часто причиной служат попадание воздуха или крови в плевральную полость, злокачественные заболевания.

Проба Ривальты используется для ориентировочного отличия экссудатов от транссудатов. Она основана на появлении помутнения при добавлении в раствор уксусной кислоты капли экссудата с относительно высокой концентрацией белка. В цилиндр емкостью 100 мл наливают дистиллированную воду и подкисляют ее 2—3 каплями ледяной уксусной кислоты. Затем в цилиндр добавляют по каплям исследуемую жидкость. Если при этом появляется своеобразное помутнение раствора в виде белого облачка, опускающегося на дно цилиндра, говорят о положительной пробе, характерной для экссудата. Если падающие капли быстро и бесследно растворяются, пробу расценивают как отрицательную (транссудат).

Критерии Ричарда Лайта: чувствительность определения экссудата 98,4%:

- 1) отношение содержания белка в плевральной жидкости к его содержанию в сыворотке превышает 0,5;
- 2) отношение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в плевральной жидкости к ее активности в сыворотке превышает 0,6;
- 3) активность ЛДГ в плевральной жидкости превышает $2/3$ ее максимальной нормальной активности в сыворотке.

Критерии Хеффнера: чувствительность такая же, как и у критериев Ричарда Лайта, однако при этом нет необходимости исследовать кровь больного — белок в плевральном выпоте > 29 г/л, ЛДГ в плевральном выпоте $> 0,45$ от нормы.

Алгоритм диагностики хилоторакса

Истинный хилезный выпот возникает в результате разрыва грудного протока или его ветвей. Хилоторакс следует отличать от псевдохилото-

ракса, или «холестеринового плеврита», который возникает в результате скопления кристаллов холестерина в длительно существующем плевральном выпоте. Основными причинами псевдохилоторакса являются туберкулез и ревматоидный артрит. Хилоторакс и псевдохилоторакс диагностируются по анализу липидов в плевральной жидкости (рис. 1, табл. 3).

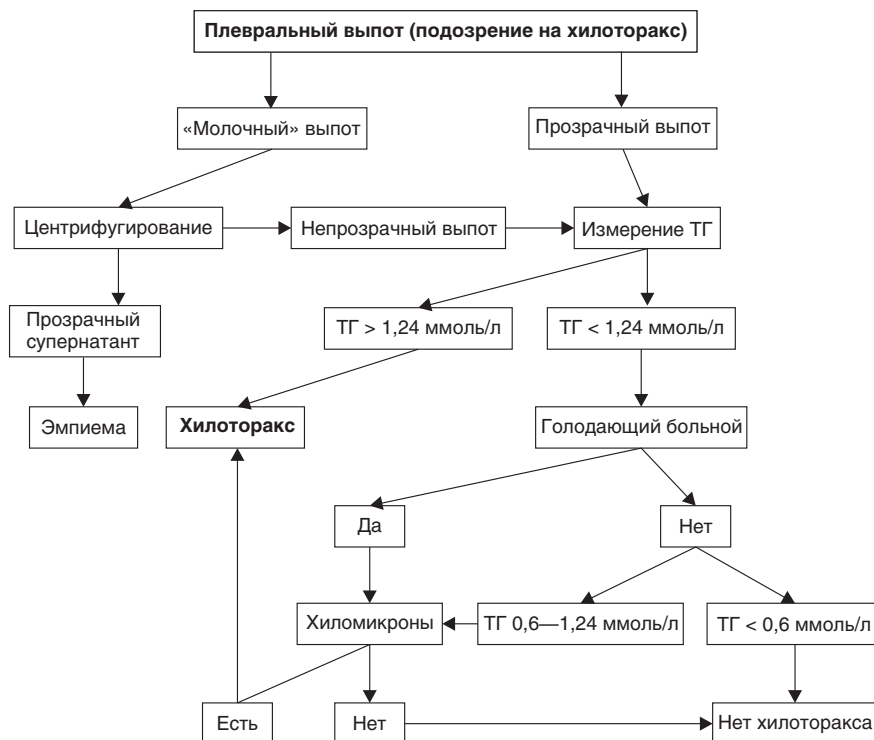
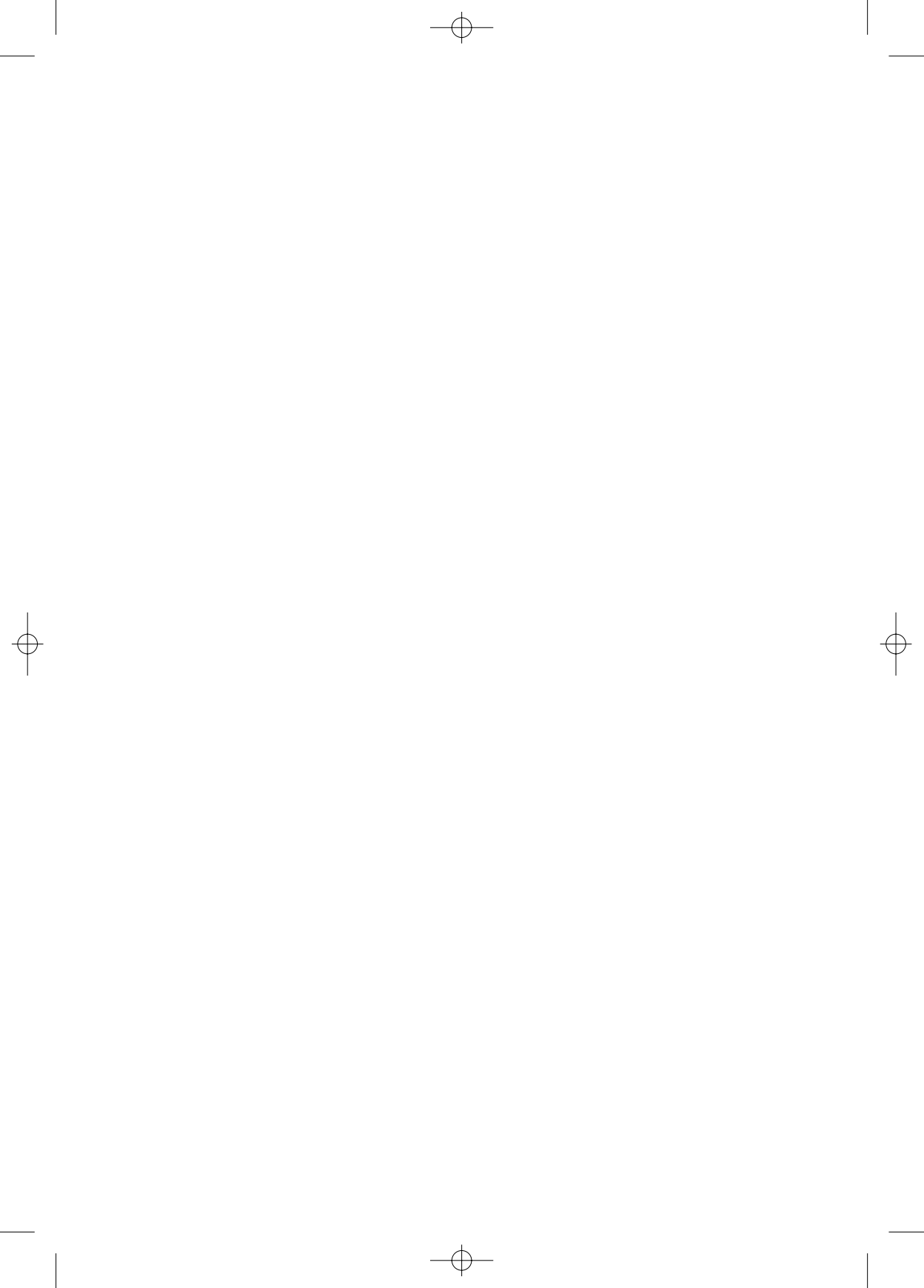


Рисунок 1. Алгоритм диагностики хилоторакса. ТГ — триглицериды.

Таблица 3. Дифференциальная диагностика хилоторакса и псевдохилоторакса

Показатель	Псевдохилоторакс	Хилоторакс
Триглицериды	< 0,56 ммоль/л (50 мг/дл)	> 1,24 ммоль/л (110 мг/дл)
Холестерин	> 5,18 ммоль/л (200 мг/дл)	< 5,18 ммоль/л (200 мг/дл)



Г. М. Галстян

**Протокол выполнения
люмбальной пункции**

Руководитель протокола

Г. М. Галстян
тел. +7 (495) 612-4859
ggalst@rambler.ru

Координационный центр

ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Показания к ЛП

- Подозрение на нейроинфекцию (вирусную, бактериальную, грибковую).
- Подозрение на нейрорейкемию.
- Внезапные нарушения сознания.
- Лечение нейрорейкемии по протоколу.
- Подозрение на субарахноидальное кровоизлияние. ЛП должна быть выполнена, даже если данные КТ отрицательные [1].

Противопоказания к ЛП

- Внутрочерепная гипертензия (опасность дислокации, или вклинения, мозга). Исключение составляют случаи, когда ЛП выполняется с целью уменьшения внутрочерепной гипертензии. Для исключения внутрочерепной гипертензии необходима КТ. Отсутствие отека диска зрительного нерва не исключает внутрочерепной гипертензии, так как для его развития необходимо не менее 48 ч [1].
- Кожная инфекция в месте предполагаемого выполнения ЛП.
- Антикоагулянтная терапия и терапия дезагрегантами, фибринолитиками, тромболитиками (табл. 1).

Таблица 1. Подготовка больного к ЛП при проведении терапии антикоагулянтами, дезагрегантами и тромболитиками [2]

Препарат	Рекомендации
Варфарин	Прекращение приема препарата за 4—5 сут и контроль МНО, которое должно быть в пределах нормы (1,0—1,2). Для ускорения нормализации МНО можно добавлять переливания СЗП (10—15 мл/кг), фитоменадион (10—20 мг/сут), Протромплекс 600 (согласно расчету по формуле ¹ 1500—3000 МЕ)
Низкомолекулярные гепарины	При профилактических дозах последнее введение НМГ должно быть за 12 ч до ЛП, при лечебных дозах — за 24 ч. После выполнения пункции НМГ не должны вводиться в течение 24 ч
Нефракционированный гепарин подкожно	Нет противопоказаний при суточной дозе < 10 000 ед, в остальных случаях см. рекомендации для в/в гепарина
Нефракционированный гепарин внутривенно	Прекратить введение за 4 ч до ЛП, подтвердить нормальным АЧТВ. Возобновление гепаринотерапии — через 1 ч после ЛП
Дезагреганты	Нет противопоказаний при приеме аспирина или НПВС. Клопидогрель (Плавикс) и тиклопидин (Тиклид) должны быть отменены за 7 и 14 сут до ЛП соответственно
Тромболитики/фибринолитики	Нет данных о безопасном интервале. Нужно следить за уровнем фибриногена

¹ Доза (МЕ) = (ПК_{исходный} — ПК_{целевой}) × Масса тела (кг), где ПК — протромбин по Квику, %.

- Гемофилия А или В: для проведения ЛП достаточно повысить уровень дефицитного фактора $\geq 40\%$ [3].
- Тромбоцитопения: противопоказанием служит уровень тромбоцитов ниже $20 \times 10^9/\text{л}$ [4].
- Болезнь фон Виллебранда: ЛП можно выполнять при плазменной активности фактора Виллебранда $> 50\%$ [5].

ЛП не выполняется на дежурстве, в ночное время! Ее диагностическая ценность в условиях, когда нельзя полноценно исследовать СМЖ, мала.

ЛП проводят только после нейровизуализации (КТ и/или МРТ головного мозга), особенно в диагностических случаях. КТ выполняется с целью выявить изменения в головном мозге, внутричерепную гипертензию (например, расширенный третий желудочек) и избежать дислокации (вклинения) мозга во время ЛП.

Обработка кожи перед ЛП

Для обработки кожи можно использовать раствор хлоргексидина или водные растворы йода. При обработке необходимо выполнять круговые движения от центра (места пункции) к периферии.

Если используются растворы, содержащие йод, перед введением анестетиков необходимо дополнительно протереть поле стерильной салфеткой, так как йод обладает нейротоксичностью.

Позиционирование поля для выполнения ЛП

Пункция выполняется между позвонками L3 и L4, что соответствует пересечению позвоночного столба с линией, проведенной между гребнями двух подвздошных костей.

У взрослых спинной мозг оканчивается на нижнем крае L1, поэтому игла, введенная в субарахноидальное пространство ниже этого уровня, окажется в мешке, который содержит конский хвост, плавающий в СМЖ.

У больных с ожирением выбрать место пункции в 100% случаев помогает ультразвуковой контроль.

Местная анестезия

Применяется для анестезии кожи и нижележащих тканей. Можно использовать до 5 мл 2% лидокаина для инфильтрации (внутрикожно, подкожно, затем глубже). Поршень шприца постоянно подтягивают, чтобы убедиться, что в шприц не поступает кровь или СМЖ (особенно у худых пациентов).

Выполнение ЛП

Пункцию спинномозгового пространства проводят в положении больного сидя или лежа на боку с хорошо согнутым позвоночником, прижатыми к животу бедрами и пригнутой к груди головой. Помощник должен удерживать больного в этом положении (рис. 1).

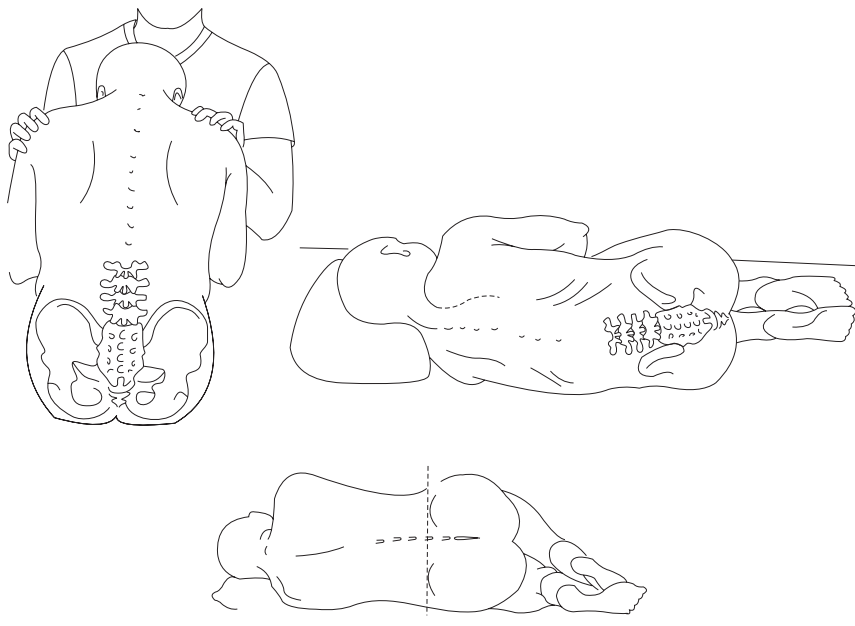


Рисунок 1. Укладка пациента для выполнения люмбальной пункции.

Поскольку сама игла для ЛП (Spinocan 22G) тонкая и при прохождении через кожу, межостистую связку и желтую связку может изгибаться, в качестве интродьюсера используют короткую иглу размером 18G с розовым павильоном. После обезболивания области пункции прокалывают кожу иглой 18G. Игла проводится строго по средней линии между остистыми отростками позвонков под углом не более 150° , в соответствии с наклоном остистых отростков, на глубину не более 2—3 см (кожа, межостистая связка). Затем в нее вставляют иглу для спинномозговой пункции (Spinocan 22G) со вставленным мандреном и продвигают ее в том же направлении. Сопrotивление плотных тканей внезапно исчезает после прокола желтой связки. После этого извлекают мандрен и продвигают иглу на 2—3 мм, прокалывая твердую мозговую оболочку (рис. 2). Мандрен сохраняют в стерильном виде!

Истечение СМЖ из павильона иглы — признак ее локализации в субарахноидальном пространстве. При низком давлении СМЖ по тонкой

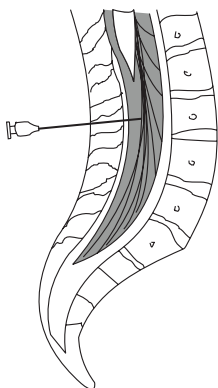


Рисунок 2. Положение иглы при люмбальной пункции.

игле 22G он может самостоятельно не поступать, в этих случаях верифицировать положение иглы и получить СМЖ можно с помощью осторожной активной аспирации небольшим шприцем (2 мл). С помощью аспирации набирают четыре шприца по 2 мл. Всего получают 8 мл СМЖ.

После завершения ЛП и получения материала для исследования **вставляют мандрен обратно в иглу и удаляют иглу вместе с мандреном.** Это позволяет уменьшить частоту возникновения головных болей после ЛП.

На обследование направляют кровь и СМЖ (табл. 2).

Лечение и профилактика нейролейкемии

Лечение и профилактика нейролейкемии заключаются в интратекальном введении метотрексата, цитарабина, глюкокортикостероидных гормонов [6].

Препараты вводят разными шприцами. Для разведения используют дистиллированную воду. Для интратекального введения годятся лишь те препараты, в состав которых не входят консерванты, в частности бензиловый спирт.

Метотрексат вводится в дозе $12,5 \text{ мг/м}^2$, максимальная доза — 15 мг. Концентрация его в растворе должна составлять 1,5 мг/мл, то есть объем раствора должен быть 10 мл.

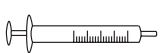
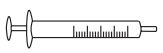
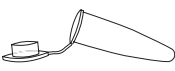
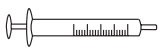
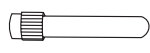
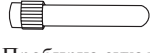
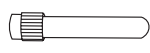
Доза цитарабина — 20 мг/м^2 , объем раствора должен быть 3 мл.

Доза дексаметазона — 4 мг (3 мл) [5].

Нейротоксичность метотрексата проявляется одним из трех синдромов [6]:

- **Острый химический арахноидит:** сильная головная боль, ригидность затылочных мышц, тошнота, лихорадка, сонливость, заторможенность, наличие воспалительных клеток в СМЖ. Этот синдром редок, начинается через 2—4 ч после инъекции и продолжается 12—72 ч. Тяжесть проявлений уменьшается после назначения дексаметазона. Выраженность указанных симптомов может быть уменьшена в буду-

Таблица 2. Направление биологического материала на исследования

	Объем	Материал	Куда	Что смотреть
 Шприц 2мл	2 мл	СМЖ	Экспресс-лаборатория ОРИТ	Подсчет лейкоцитов на счетчике Лактат Глюкоза
 Шприц 2мл	2 мл	СМЖ	Бактериологическая лаборатория ГНЦ	Окраска по Граму Окраска по Цилю—Нильсону Посев Галактоманнан Глюкуронооксиломаннан
 Эппендорф 2 мл	2 мл	СМЖ	Вирусологическая лаборатория ГНЦ	ПЦР ЦМВ ПЦР ВЭБ ПЦР ВПГ 1, 2, 6 (при положительной качественной — количественная ПЦР)
 Шприц 2мл	2 мл	СМЖ	Клиническая лаборатория цитологии ГНЦ	Концентрация белка Цитоз в камере Фукса—Розенталя Формула (содержание нейтрофилов, лимфоцитов, выявление бластных клеток)
 Шприц 2мл	2 мл	Артериальная кровь	Экспресс-лаборатория ОРИТ	Глюкоза Лактат
 Пробирка сухая или с активатором свертывания	5 мл	Кровь	Бактериологическая лаборатория ГНЦ	Галактоманнан
 Пробирка сухая или с активатором свертывания	5 мл	Кровь	Вирусологическая лаборатория ГНЦ	Антитела (IgM и IgG) к ВПГ 1, 2, 6, ЦМВ, ЭВБ
 Пробирка с ЭДТА	5 мл	Кровь	Вирусологическая лаборатория ГНЦ	ПЦР ЦМВ ПЦР ВЭБ ПЦР ВПГ 1, 2, 6 (при положительной качественной — количественная ПЦР)

шем снижением дозы метотрексата или его заменой на альтернативный препарат.

- **Подострый химический арахноидит** наблюдается у 10% больных после 3—4-й интратекальной инъекции метотрексата. Проявляется моторным параличом, парезом черепно-мозговых нервов, судорогами, комой. Абсолютно показано изменение терапии, поскольку продолжение лечения метотрексатом может привести к смерти.
- **Хроническая демиелинизирующая энцефалопатия** возникает спустя месяцы (до года) после интратекального введения метотрексата. Системная адсорбция метотрексата из спинномозгового канала может привести к нейтропении. Острый арахноидит вызывает также цитарабин.

Интерпретация полученных данных

Цитоз и содержание белка в СМЖ

В камере Фукса—Розенталя, объем которой $3,2 \text{ мм}^3$ (то есть примерно 3 мкл), подсчитывают общее количество клеток и результат указывают в виде дроби со знаменателем 3. Чтобы привести результат к количеству клеток в 1 мкл, общее количество клеток делят на 3. Например, цитоз $156/3$ соответствует 52 клеткам в 1 мкл или 52×10^6 клеток в 1 л. Состав СМЖ в норме приведен в табл. 3.

При подсчете цитоза в СМЖ на автоматическом счетчике крови результат выдается в 1000 раз меньше, чем в 1 мкл, то есть цитоз $300/3$, который соответствует 100 клеткам в 1 мкл, будет определяться на счетчике как $0,1 \times 10^9$ клеток/л. Ниже этой величины счетчик лейкоциты не считает. Соответственно, цитоз $3000/3$ будет на счетчике определяться как $1,0 \times 10^9$ /л.

Изменения в СМЖ при менингитах и энцефалитах характеризуются воспалительной диссоциацией. При воспалении оболочек мозга 1 г белка соответствует 1000 клеткам в 1 мкл (то есть 1 г белка соответствует 1000×10^6 клеток/л). В случае преобладания содержания белка говорят о белково-клеточной диссоциации, при обратном соотношении — о кле-

Таблица 3. Характеристика СМЖ в норме

Параметр	Нормальные величины
Цвет	Бесцветный
Давление	4—18 см вод. ст.
Цитоз	$0—6 \times 10^6$ /л (клеточный состав — лимфоциты)
Белок	0,1—0,33 г/л
Глюкоза	2,5—4,4 ммоль/л (> 60% глюкозы крови)
Лактат	< 2,8 ммоль/л

точно-белковой диссоциации. Белково-клеточная диссоциация свидетельствует о преобладании деструктивных процессов над воспалительными (опухолевые заболевания ЦНС, абсцесс головного мозга).

Бактериоскопию с окраской по Граму при исследовании СМЖ проводят обязательно, поскольку рост культуры микроорганизмов получить удастся не всегда. Предварительная терапия антибиотиками снижает чувствительность культурального исследования.

Для получения роста микобактерий туберкулеза рекомендуется брать большие объемы СМЖ — не менее 15 мл, а лучше 40—50 мл.

Пороговое значение индекса оптической плотности для галактоманнана в СМЖ, подтверждающее диагноз церебрального аспергиллеза, составляет 0,5.

Диагноз вирусного менингита устанавливается при обнаружении ДНК вируса в СМЖ. При выявлении методом ПЦР ДНК герпесвирусов (ВПГ 1, 2, 6 типов, ЦМВ, ЭБВ) необходимо количественным методом определить число копий — для контроля за терапией. В сомнительных случаях постановке диагноза вирусной инфекции может помочь определение методом ПЦР вирусов в крови и антител к вирусам.

Выявление глюкуронооксиломаннана подтверждает диагноз криптококкоза.

Концентрация лактата в СМЖ

- Диагностическая точность измерения лактата выше, чем других принятых маркеров (глюкозы, отношения глюкозы СМЖ к глюкозе крови, белка СМЖ, цитоза) [7].
- Бактериальный менингит: лактат > 6 ммоль/л.
- Бактериальный менингит после начала лечения: лактат 4—6 ммоль/л.
- Асептический (вирусный) менингит: лактат < 2 ммоль/л.

Механизм повышения концентрации лактата при бактериальном менингите окончательно не известен; вероятно, задействованы 1) анаэробный гликолиз в мозговой ткани вследствие снижения кровотока и повышенного потребления кислорода и 2) поступление лактата через ГЭБ из плазмы [7].

Другие возможные причины повышения лактата в СМЖ [7]:

- Инсульт (2—8 ммоль/л).
- Судороги (2—4 ммоль/л).
- Черепно-мозговая травма (2—9 ммоль/л).
- Гипогликемическая кома (2—6 ммоль/л).

Травматическая пункция

При травматической пункции в СМЖ возможна примесь крови. Частота травматической пункции с примесью крови в среднем составляет 20%. Для ее выявления измеряют клеточный состав в трех порциях СМЖ. Если число эритроцитов постоянно во всех порциях, то вероятно внутричерепное кровоизлияние. Уменьшение числа эритроцитов в по-

следующих порциях свидетельствует о травматической пункции. При травматической пункции рекомендуется повторить пункцию на более высоком уровне. При травматической пункции (примеси эритроцитов в СМЖ) наличие бластных клеток может быть обусловлено не нейролейкемией, а контаминацией СМЖ кровью.

В табл. 4 приведены изменения состава СМЖ при различных поражениях ЦНС.

Таблица 4. Изменения СМЖ при различных поражениях ЦНС

Поражение	Цитоз, $\times 10^6/\text{л}$ (трети)	Тип клеток	Белок, г/л	Глюкоза, ммоль/л	Лактат, ммоль/л
Бактериальный менингит	1000—5000 (3000/3—15000/3) При агранулоцитозе цитоз может отсутствовать либо быть минимальным	Нейтрофилы	1—2,5	< 1,9 (или соотношение концентраций глюкозы в СМЖ и крови < 0,5)	> 6 После начала лечения: 2—4
Вирусный менингит	50—1000 (150/3—3000/3)	Лимфоциты	0,5—2	Норма или снижение	< 2,8
Криптококковый менингит	0—100 (0/3—300/3)	Лимфоциты	Норма или повышение	Норма или снижение	< 4
Туберкулезный менингит	> 25 (> 75/3)	Лимфоциты	1—10	< 1,9 (или соотношение концентраций глюкозы в СМЖ и крови < 0,5)	> 3
Субарахноидальное кровоизлияние	Эритроциты	Эритроциты	0,6—1,5	Норма	< 2,8
Норма	< 6 (< 18/3)	Только лимфоциты	< 0,33	Соотношение концентраций глюкозы в СМЖ и крови $\geq 0,5$	< 2,8

Осложнения

- Головные боли.
- Боли в спине.
- Инфекция.
- Субарахноидальная или эпидуральная гематома.
- Парез/паралич черепно-мозговых нервов.
- Вклинение/дислокация мозга при внутричерепной гипертензии.

Постпункционная головная боль

Главную роль в развитии постпункционной головной боли играет постоянное истечение СМЖ из места пункции. Частота ее достигает 32%.

Постпункционная головная боль у молодых людей встречается в 4 раза чаще, чем у пожилых в возрасте 60—69 лет; у молодых женщин — вдвое чаще, чем у молодых мужчин.

Постпункционная головная боль возникает через 24—48 ч после пункции, однако известны случаи ее возникновения и через 12 дней после процедуры. Симптоматика обычно регрессирует спонтанно. Консервативное лечение приводит к исчезновению боли у 50% больных через 4 дня, у 75% — через 7 дней и у 95% — через 6 недель. Самая большая описанная продолжительность постпункционной головной боли — 19 месяцев. Более раннее начало постпункционной головной боли коррелирует с плохим прогнозом.

Постпункционную головную боль описывают как тупую или пульсирующую по характеру, локализуется она в лобной или затылочной области, может иррадиировать в другие участки головы. Патогномоничный признак — ее зависимость от положения тела: в вертикальном положении боль максимальна, в горизонтальном она значительно уменьшается или проходит совсем. Движения головы, кашель, сдавление яремных вен усиливают боль. Постпункционная головная боль может сопровождаться болью и ригидностью в шее, болью в пояснице, диплопией, звоном в ушах, тошнотой и рвотой.

Профилактика постпункционной головной боли

1. Использование игл меньшего диаметра. Чем меньше диаметр иглы, тем меньше частота возникновения головной боли. Тонкая игла оставляет маленькое отверстие, которое быстро закрывается.
2. Применение иглы со срезом, параллельным волокнам твердой мозговой оболочки.
3. Использование игл с тупым концом снижает частоту возникновения боли. Острая игла разрезает волокна твердой мозговой оболочки, а тупая раздвигает их, что способствует более быстрому закрытию пункционного отверстия.
4. Угол вхождения иглы в дуральный мешок: при вхождении под более острым углом твердая мозговая оболочка и паутинная мозговая оболочка прокалываются в разных местах, что способствует их рассоединению при извлечении иглы и предотвращает утечку СМЖ.

Лечение постпункционной боли

1. Постельный режим устраняет воздействие гравитации на утечку СМЖ, а водная нагрузка способствует ее секреции.
2. Анальгетики и кофеин (кофеин — 500 мг в 500 мл физиологического раствора в течение 2 ч).

3. Пломбировка эпидурального пространства аутокровью. Для пломбировки из периферической вены пациента набирают 10—20 мл крови, которую затем медленно вводят в эпидуральное пространство. Нет необходимости вводить кровь в то же самое место, где была выполнена пункция, потому что из места введения кровь распространяется на несколько сегментов вверх и вниз. После пломбировки пациент должен лежать в течение 6 ч.
4. Альтернатива пломбировке кровью — эпидуральное введение декстрана 40. Этот метод может иметь большое значение, если пациент — свидетель Иеговы, который отказывается от введения крови.
5. Хирургическое ушивание дефекта твердой мозговой оболочки.

Литература

1. Fong B, VanBendegom JM. Lumbar puncture. Neurologic and neurosurgical procedures. In: Reichman EF, Simon RR, eds. Emergency Medicine Procedures. — New York: McGraw-Hill, 2004; p. 859—880.
2. Layton KF, Kallmes DF, Horlocker TT. Recommendations for anticoagulated patients undergoing image-guided spinal procedures. Am J Neuroradiol 2006; 27:467—471.
3. Essentials of emergency medicine. Ed. Aghababian R. — Ontario: Jones and Barlett Publishers, 2006.
4. Malloy PC, Grassi CJ, Kundu S et al. Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. J Vasc Interv Radiol 2009; 20:S240—S249.
5. Choi S, Brull R. Neuraxial techniques in obstetric and non-obstetric patients with common bleeding diatheses. Anesth Analg 2009; 109:648—660.
6. Программное лечение лейкозов / Под ред. В. Г. Савченко. — М.: ГНЦ РАМН, 2008.
7. Huy NT, Thao NT, Diep DT et al. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis. Crit Care 2010; 14:R240.

*Коллектив авторов благодарит
компанию «Новартис Фарма» за
помощь в издании данной книги*

Программное лечение заболеваний системы крови

**Сборник алгоритмов диагностики и протоколов
лечения заболеваний системы крови**

Под редакцией академика РАМН В. Г. Савченко

Главный редактор к. б. н. Е. Р. Тимофеева
Редактор Н. А. Тимонина
Технический редактор Д. В. Прищепа
Обложка Е. Р. Гор, О. Л. Лозовская
Подготовка иллюстраций Д. А. Зайцева
Корректоры Н. Н. Юдина, Н. А. Ростовская

Издательский дом «Практика»
119048, Москва, а/я 421. Тел. (495) 921-22-04, 697-97-62
Электронная почта: practica@practica.ru. Сайт: www.practica.ru
Подписано в печать 04.06.2012. Формат 92 × 64/16
Тираж 3000 экз. Заказ №

Отпечатано в ОАО «Можайский полиграфический комбинат»
143200, г. Можайск, ул. Мира, 93
www.oaompk.ru, www.oaompk.ru, тел. (495) 745-84-28,
(49638) 20-685



