

группах пациентов с худшим ответом на терапию (уровень МОБ > 0,1 %) по сравнению с группами пациентов с меньшими значениями МОБ (< 0,1 %). При этом достоверных различий в содержании CD34+ клеток между исследуемыми группами не выявлено.

Таким образом, при первичном В-линейном ОЛЛ у детей среди клеток с фенотипом CD34+CD38- преобладали лейкоэмические предшественники В-клеток с фенотипом CD34+CD38-CD19+. Большее процентное содержание как CD34+CD38-, так и CD34+CD38-CD19+ среди общей популяции лейкоэмических клеток ассоциировалось с худшим ответом на терапию. Поэтому исходное количество таких клеток может рассматриваться как прогностический маркер при ОЛЛ у детей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Определение остаточных опухолевых клеток в костном мозге детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом методом проточной цитофлуориметрии / М. В. Белевцев [и др.] // Клини. лаб. диагностика. — 2006. — № 10. — С. 42–46.
2. Becker, M. W. Leukemia stem cells in 2010: current understanding and future directions / M. W. Becker, C. T. Jordan // *Blood Rev.* — 2011. — Vol. 25(2). — P. 75–81.
3. Campana, D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia / D. Campana // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* — 2010. — P. 7–12.
4. Expression of CD133 on leukemia-initiating cells in childhood ALL / C. V. Cox [et al.] // *Blood.* — 2009. — Vol. 113(14). — P. 3287–3296.
5. High frequency of immature cells at diagnosis predicts high minimal residual disease level in childhood acute lymphoblastic leukemia / M. Ebinger [et al.] // *Leuk. Res.* — 2010. — Vol. 34(9). — P. 1139–1142.
6. CD34+CD38+CD19+ as well as CD34+CD38-CD19+ cells are leukemia-initiating cells with self-renewal capacity in human B-precursor ALL / Y. Kong [et al.] // *Leukemia.* — 2008. — Vol. 22, № 6. — P. 1207–1213.
7. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice / T. Lapidot [et al.] // *Nature.* — 1994. — Vol. 367. — P. 645–648.
8. In childhood acute lymphoblastic leukemia, blasts at different stages of immunophenotypic maturation have stem cell properties / C. le Visneur [et al.] // *Cancer Cell.* — 2008. — Vol. 14(1). — P. 47–58.
9. Flow minimal residual disease monitoring of candidate leukemic stem cells defined by the immunophenotype, CD34+CD38lowCD19+ in B-lineage childhood acute lymphoblastic leukemia / K. Wilson [et al.] // *Haematologica.* — 2010. — Vol. 95(4). — P. 679–683.
10. High proportion of leukemic stem cells at diagnosis is correlated with unfavorable prognosis in childhood acute myeloid leukemia / K. E. Witte [et al.] // *Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2011. — Vol. 28(2). — P. 91–99.

УДК 616.155.392-003.24-036.12-08

АЛЕМТУЗУМАБ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

О. М. Морозова

9-я городская клиническая больница, г. Минск

В статье освещены результаты международных клинических исследований по использованию алемтузумаба у пациентов с хроническим лимфолейкозом, приведены результаты собственного применения алемтузумаба как в монотерапии, так и в сочетании с химиопрепаратами (флударабином, циклофосфаном). Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение алемтузумаба у больных с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) является эффективным современным методом терапии.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, моноклональные антитела, алемтузумаб.

ALEMTUZUMAB IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHATIC LEUKEMIA

O. M. Morozova

Municipal Clinical Hospital № 9, Minsk

The article elucidates the results of the international clinical research into the application of alemtuzumab in patients with chronic lymphatic leukemia (CLL) and presents the results of the application of alemtuzumab both in monotherapy and in the combination with chemotherapeutics (fludarabine, cyclophosphamide). The received results testify that the application of alemtuzumab in CLL patients is an effective up-to-date method of therapy.

Key words: chronic lymphatic leukemia, homogenous antibodies, alemtuzumab.

Введение

Алемтузумаб — это противоопухолевое средство, представляющее собой генно-инженерные гуманизированные IgG1 каппа моноклональные антитела, специфически связывающиеся с гликопротеином CD52, который экспрессируется на поверхности нормальных и малигнизированных В- и Т-лимфоцитов крови и не экспрессируется на гемопоэтических стволовых клетках [1].

В 2001 г. алемтузумаб был зарегистрирован в США и странах ЕС для лечения рецидивов у больных с ХЛЛ, получавших лечение алкилирующими препаратами и аналогами пуринов. Keating и соавт. [2] изучали эффективность и безопасность монотерапии алемтузумабом у больных ХЛЛ с резистентностью к флударабину. У 93 больных с доказанной резистентностью к флударабину медиана выживаемости

достигших ремиссии больных была 32 мес., а во всей группе — 16 мес. В исследовании Moreton и соавт. [3] монотерапию алемтузумабом проводили больным В-ХЛЛ, рецидивировавшим после стандартной химиотерапии, или приобретшим резистентность к ней. Из 91 больного у 44 была констатирована резистентность к аналогам пуринов. На фоне лечения 32 (36 %) больных достигли полной, 17 (19 %) — частичной ремиссии и у 42 (46 %) больных эффекта не было. Из 44 больных с резистентностью к аналогам пуринов ответ на алемтузумаб был получен у 22 (50 %). Иммунофенотипическая ремиссия была достигнута у 18 (20 %) больных. Предварительное исследование комбинации алемтузумаба и флударабина было проведено Kennedy и соавт. [4]. Авторы подобрали 6 больных, у которых была доказана резистентность к флударабину и получен слабый эффект на алемтузумаб. Сочетанное применение этих препаратов позволило получить одну полную и 4 частичных ремиссии, причем у 2-х больных в костном мозге не определялось минимальная остаточная болезнь, оцениваемой с помощью 4-х-цветной проточной цитофлюориметрии.

В нашем исследовании мы оценивали возможность применения различных схем лечения больных с ХЛЛ с использованием алемтузумаба, побочные и токсические эффекты этих схем, что позволило бы более широко применять алемтузумаб для лечения больных с ХЛЛ.

Материалы и методы исследования

С января 2007 по июнь 2011 гг. на базе гематологических отделений УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска алемтузумаб использовался в лечении у 28 пациентов с ХЛЛ. Применялись следующие схемы введения препарата: 1) монотерапия алемтузумабом — 13 пациентов; 2) сочетание алемтузумаба с флударабином (FluCamp) — 9 пациентов; 3) с флударабином и циклофосфаном (Camp+FC) — 6 пациентов.

В качестве монотерапии после эскалации начальной дозы алемтузумаб вводился подкожно в дозе 30 мг 3 раза в неделю, продолжительность курса — до 12 недель. Режим FluCamp заключался в том, что флударабин в дозе 30 мг/м² назначался в 1, 2, 3-й день, алемтузумаб в дозе 30 мг назначался подкожно в 1, 2, 3-й день. В случае применения режима Camp+FC циклофосфамид назначался внутривенно в дозе 250 мг/м², флударабин — внутривенно в дозе 30 мг/м² в 1, 2, 3-й день, алемтузумаб — подкожно в дозе 30 мг в 1, 2, 3-й день. Курсы терапии FluCamp и Camp+FC повторялись каждые 28 дней. За 30 минут до введения алемтузумаба назначался парацетамол в дозе 0,5 г внутрь, лоратадин в дозе 0,1 г внутрь. Сопутствующая терапия включала ацикловир внутрь в дозе 0,2 г 3 раза в день, котримоксазол в дозе 480 мг 1 раз в сутки внутрь.

Следует отметить, что мы отказались от внутривенной инфузии алемтузумаба в связи с развитием у всех пациентов выраженной системной реакции в виде озноба и гипертермии.

Результаты исследования и их обсуждение

Из 28 пациентов, получавших алемтузумаб, было 6 (21 %) женщин и 22 (79 %) мужчин. Возраст пациентов был от 27 до 67 лет (медиана — 55 лет). Стадия С по Binnet установлена у 13 пациентов (46 %) и В — у 15 (54 %). Медиана заболевания составила 67 мес. (от 14 до 111 мес.). Практически все пациенты (за исключением 1-го больного) ранее получали различные виды химиотерапии — лейкеран, флударабин, FC, COP, CNOP. Количество ранее проведенных курсов химиотерапии — от 2-х до 22-х. У 1-го больного отмечались аутоиммунные осложнения хронического лимфолейкоза (анемия, тромбоцитопения).

Монотерапия алемтузумабом назначалась в течение от 4-х до 12 недель. Надо отметить, что полный курс терапии получили лишь 6 пациентов из 13. Причиной отмены препарата были инфекционные осложнения: у 6 (46 %) отмечались бактериальные инфекции верхних дыхательных путей, у 1 (8 %) — генерализованная вирусная инфекция. У всех больных отмечалось уменьшение абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови уже в течение 1-й недели лечения. Нормализация лейкограммы отмечалась к 3–4-й неделе введения алемтузумаба. Однако длительность полученного эффекта была разной: от 0 до 19 мес. после окончания терапии алемтузумабом. Частым побочным эффектом алемтузумаба были местные аллергические реакции (покраснение и припухлость в месте инъекции препарата). Одним из частых побочных эффектов применения алемтузумаба в течение первых 1–3 недель лечения была тромбоцитопения (5 пациентов), которая чаще всего не требовала коррекции, однако 3-м пациентам назначалась заместительная терапия тромбоконцентратом. К концу 3-й недели терапии количество тромбоцитов увеличивалось и дальнейшей коррекции не требовало. Надо отметить, что в целом препарат переносился хорошо, госпитализация требовалась только в течение первых 2–3-х недель, дальнейшее лечение пациенты получали в условиях дневного стационара. Клинико-гематологическая ремиссия достигнута у 8 (62 %) пациентов, из них у 4-х — иммунофенотипическая ремиссия, продолжительность которой была от 4-х до 19 мес. (в среднем 12 месяцев). У 4-х больных отмечался частичный эффект: снижение количества лейкоцитов, без нормализации лейкограммы. У 1-го пациента сразу после отмены препарата заболевание прогрессировало. Следует отметить, что из 13 пациентов у 9 (69 %) была установлена стадия заболевания С. У пациента с аутоиммунными

осложнениями ХЛЛ отмечено восстановление гемоглобина и тромбоцитов в течение лечения, эффект лечения оказался длительным. Наиболее эффективным лечение оказалось у больных без выраженной лимфоаденопатии.

В случае наличия у пациентов лимфоаденопатии (наибольший размер лимфоузлов > 2 см в диаметре) принималось решение о назначении курсов FluCamp и Camp+FC. Количество курсов терапии составило от 2-х до 8-ми. У всех пациентов отмечались аллергические реакции в месте инъекции алемтузумаба, повышение температуры тела до 38 °С. Тромбоцитопения и глубокая нейтропения не наблюдалась ни у одного больного. Из 15 пациентов у 2 (13 %) получена клиничко-гематологическая и иммунофенотипическая ремиссия, продолжительность которой составляла 12 и 19 мес.; частичный эффект отмечался у 11 (74 %) пациентов, у 2-х (13 %) — эффекта не было. Лечение пациенты переносили хорошо, большинство больных не нуждались в госпитализации в круглосуточный стационар. Количество курсов терапии зависело от эффективности терапии, а также от наличия или отсутствия инфекционных осложнений. В течение терапии у 4 (26 %) больных развилась острая пневмония, у 1-й пациентки — генерализованная герпетическая инфекция.

Заключение

1. Лечение пациентов с ХЛЛ с использованием алемтузумаба является эффективным как

в монотерапии, так и в сочетании с химиотерапевтическими препаратами.

2. При наличии у пациента лимфоаденопатии следует отдавать предпочтение сочетанию алемтузумаба с химиопрепаратами.

3. С осторожностью следует применять алемтузумаб у пациентов с частыми инфекционными осложнениями и не применять при наличии активной вирусной инфекции (герпес, цитомегаловирус и т. п.).

4. Подкожное введение алемтузумаба является наиболее приемлемым, т. к. снижает количество системных побочных эффектов и позволяет применять препарат амбулаторно.

5. Алемтузумаб может быть назначен пациентам с ХЛЛ при любой стадии заболевания, при наличии аутоиммунных осложнений, а также при наличии химиорезистентности к ранее проведенной химиотерапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. 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) / J. Lundin // *Blood*. — 2002. — Vol. 100 (3). — P. 768–773.
2. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patient, who have failed fludarabine: results of a large international study / M. J. Keating // *Blood*. — 2002. — Vol. 99. — P. 3554–3561.
3. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival / P. Moreton [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23. — P. 2971–2979.
4. Campath-1H and fludarabine in combination are highly active in refractory chronic lymphocytic leukemia / B. Kennedy [et al.] // *Blood*. — 2002. — Vol. 99. — P. 2245–2247.

УДК 616.438:615.849.5

ИЗМЕНЕНИЙ ТОПОЛОГИИ ТИМОЦИТОВ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА ТИМУСА В БЛИЖАЙШИЕ СРОКИ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ

И. А. Никитина, А. И. Грицук

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель

Проведенный на белых крысах эксперимент показал, что острое воздействие ионизирующего излучения в дозе 1 Гр приводит к существенному снижению уровня энергетического метаболизма и изменению таких морфологических параметров тимоцитов, как размер клетки, индекс объема и плотность структурных элементов на ее поверхности. На десятые сутки наблюдается частичное восстановление морфологических признаков, но митохондриальное дыхание продолжает оставаться в угнетенном состоянии.

Ключевые слова: тимоциты, ионизирующее излучение, тканевое дыхание.

CHANGES IN THYMOCYTE TOPOLOGY AND INDICES OF THYMUS ENERGETIC EXCHANGE AT THE EARLIEST TERM AFTER IRRADIATION

I. A. Nikitina, A. I. Gritsuk

Gomel State Medical University, Gomel

The experiment that had been carried out on rats showed that acute exposure of ionizing radiation at a dose of 1 Gy led to a significant decrease of the level of energetic metabolism and change of such morphological parameters of thymocytes as a cell size, dimension index and density of structural elements on it surface. On the tenth day a partial restoration of the morphological features was observed but mitochondrial respiration stays in a depressed state.

Key words: thymocytes, ionizing radiation, tissue respiration.