

Так, в группе больных ОМЛ старше 60 лет число CD126⁺-Т-лимфоцитов составило 42,5 (30–46) %, $p < 0,01$, в группе больных, не вышедших в ремиссию — 43 (30–51) %, $p < 0,05$; а для пациентов, умерших в течение 1 месяца после постановки диагноза, этот показатель составил 39 (24–46) %, $p < 0,01$ (достоверность различий для всех исследованных групп приведена относительно значений здоровых людей).

У больных ОМЛ была выявлена достоверная умеренная прямая корреляционная зависимость ($n = 25$, Spearman $R = 0,44$, $p < 0,05$) между числом опухолевых клеток, экспрессирующих CD126, и плотностью экспрессии данного рецептора, т. е., чем большее количество бластов несло рецептор к ИЛ-6 на своей поверхности, тем выше была и плотность его экспрессии. Интересно, что в прогностически благоприятных группах больных число опухолевых клеток, экспрессирующих рецептор к ИЛ-6, достоверно не отличалось от аналогичного показателя в прогностически неблагоприятных группах, хотя и имело тенденцию к снижению. Число CD126-положительных бластов коррелировало ($n = 17$, Spearman $R = 0,50$, $p < 0,05$) также с уровнем лейкоцитов периферической крови больных ОМЛ, что еще раз подтверждает значительную роль ИЛ-6-опосредованных сигналов в опухолевой прогрессии при ОМЛ.

Полученные данные позволяют сделать вывод об участии рецепторного механизма ИЛ-6-CD126 в регуляции опухолевого роста при ОМЛ на фоне нарушения противоопухолевого иммунитета, обеспечиваемого иммунокомпетентными клетками посредством того же самого рецепторного механизма. Известно, что передача сигналов через трансмембранную форму ИЛ-6-рецептора на Т-лимфоцитах способствует пролиферации Т-клеток и их дифференцировке в цитотоксические Т-лимфоциты, играющие важную роль в противоопухолевом иммунитете. По нашему мнению, снижение числа Т-лимфоцитов, чувствительных к действию ИЛ-6, нарушает данное звено иммунитета, помогая опухолевым клеткам уходить от элиминирующего действия цитотоксических Т-клеток. Это, по-видимому, может быть связано с появлением в периферической крови опухолевых клеток,

несущих на себе данный рецептор. Таким образом, вероятно, опухолевые клетки берут на себя часть иммунорегуляторных функций, обеспечивая тем самым дисрегуляцию иммунной системы, позволяющую лейкозным клеткам активно уходить из-под противоопухолевой защиты.

Рассматривая влияние передачи сигналов через CD126 на обеспечение противоопухолевого иммунитета, сохранение которого повышает вероятность достижения длительной ремиссии у больных ОМЛ, следует также обратить внимание на высокую экспрессию CD126 на В-лимфоцитах у больных ОМЛ, вышедших в ремиссию после первого курса индукционной терапии, а также у больных с высокой продолжительностью жизни с момента постановки диагноза. Это может говорить о том, что действие ИЛ-6 на В-клетки, характеризующееся стимуляцией их дифференцировки в плазматические клетки и активацией процессов антителообразования при ОМЛ, играет положительную роль в динамике заболевания и может являться маркером благоприятного прогноза.

Феномен действия ИЛ-6 заключается в том, что помимо положительного участия в процессах регуляции гуморального иммунитета, он способен также играть негативную роль, будучи вовлеченным в поддержание опухолевого роста. Это подтверждается высокой степенью экспрессии рецептора к ИЛ-6 опухолевыми клетками и прямой корреляцией процентного числа CD126-положительных бластов с уровнем лейкоцитоза, высокий исходный уровень которого, сформированный за счет выхода бластов в периферическую кровь, является неблагоприятным прогностическим признаком ОМЛ и зачастую совпадает с отсутствием ответа на химиотерапию и быстрой гибелью пациентов. Очевидно, что повышенная экспрессия рецептора к ИЛ-6 бластными клетками таких больных — это показатель участия данного рецепторного механизма в поддержании жизни трансформированных клеток и опухолевой прогрессии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Targeted anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for cancer: a review of the rationale and clinical evidence / M. Trikha [et al.] // *Clinical Cancer Research*. — 2003. — Vol. 9. — P. 4653–4665.
2. Prognostic value of plasma interleukin-6 levels in patients with chronic lymphocytic leukemia / R. Lai [et al.] // *Cancer*. — 2002. — Vol. 95, № 5. — P. 1071–1075.

УДК 616.155.392-003.24-036.12-08

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА: МЕСТО РИТУКСИМАБА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н. Ф. Миланович

9-я городская клиническая больница, г. Минск

Рассматриваются современные подходы к лечению хронического лимфолейкоза, обосновывается применение при ритуксимаба — моноклонального антитела к CD20-рецепторам. Представлены результаты собственного ретроспективного анализа и рандомизированных клинических исследований, посвященных оценке эффективности ритук-

симаба в сочетании с химиотерапией при хроническом лимфолейкозе. На их основании был сделан вывод о превосходстве иммунохимиотерапии с ритуксимабом над химиотерапией в лечении больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). Подчеркивается, что режим RFC можно считать новым стандартом терапии первой линии у больных В-ХЛЛ.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, моноклональные антитела, иммунохимиотерапия, режим R-FC.

PRESENT-DAY APPROACHES TO THE TREATMENT FOR CHRONIC LYMPHATIC LEUKEMIA: APPLICATION OF RITUXIMAB IN CLINICAL PRACTICE

N. F. Milanovich

Municipal Clinical Hospital № 9, Minsk

The present-day approaches to the treatment for chronic lymphatic leukemia have been considered, the application of rituximab, monoclonal antibody to CD20-receptors has been grounded. The results of the retrospective analysis and randomized clinical research, dedicated to the assessment of efficacy of rituximab in the combination with chemotherapy in CLL, have been presented. Based on these results, the conclusion about the advantage of immunochemotherapy with rituximab over the chemotherapy in the treatment of CLL patients has been made. It is emphasized, that R-FC mode can be considered as a new first-line therapy standard in CLL patients.

Key words: chronic lymphatic leukemia, monoclonal antibodies, immunochemotherapy, R-FC mode.

Введение

ХЛЛ относится к медленно прогрессирующим В-клеточным опухолям кровяной системы, которое наиболее часто встречается у пациентов в возрасте старше 60 лет и характеризуется накоплением зрелых, однако иммунологически некомпетентных В-лимфоцитов. Ежегодная заболеваемость ХЛЛ составляет 3–3,5 на 100 тыс. населения, а в возрастной группе старше 65 лет — 20 случаев на 100 тыс. В республике Беларусь в 2009 г. зарегистрировано 497 новых случаев. На долю ХЛЛ приходится до 30 % от всех лейкозов и до 20 % от всех лимфом. У значительной части пациентов отмечается форма с быстрым прогрессированием. Существенно ухудшается и качество жизни пациентов. До настоящего времени ХЛЛ остается неизлечимым заболеванием. Вместе с тем, в течение последних десятилетий продолжительность жизни пациентов значительно увеличилась. Успехи в лечении ХЛЛ связаны с появлением новых лекарственных препаратов (пуриновых аналогов и моноклональных антител); выявлением новых прогностических факторов (иммунологических, цитогенетических и молекулярно-биологических); совершенствованием сопроводительной терапии. Это привело к изменению терапевтических подходов к лечению заболевания: если раньше целью терапии являлось лишь купирование симптомов болезни, то в настоящее время целью лечения является достижение качественной ремиссии и контроль минимальной резидуальной болезни (МРБ). Исторически в лечении ХЛЛ можно выделить три этапа: 1952–1985 гг. — использование алкилирующих агентов (хлорамбуцил и др.); начало 1980-х – 2000 гг. — использование флударабина, который продемонстрировал достоверно бо-

лее высокую эффективность, однако не улучшил показатели выживаемости; с 2000 г. — использование режимов иммунохимиотерапии [1–3].

Ритуксимаб (MabThera) — химерические моноклональные антитела мыши/человека, которые специфически связываются с трансмембранным антигеном CD20. После связывания с антигеном CD20 на В-лимфоцитах Ритуксимаб инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток. Механизмы клеточного лизиса разнообразны: комплекс-зависимая цитотоксичность; антитело-зависимая клеточная цитотоксичность; прямая цитотоксичность (апоптоз); сенсибилизация В-клеток к цитотоксическому действию некоторых химиотерапевтических препаратов.

В этой работе мы представляем некоторые предварительные результаты ретроспективного анализа больных В-ХЛЛ, получавших терапию с применением ритуксимаба.

Материалы и методы исследования

Нами проанализированы результаты лечения 17 пациентов с ХЛЛ, в лечении которых использовался ритуксимаб, наблюдавшихся в УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска. В исследование включены 17 больных, 10 мужчин и 7 женщин. Медиана возраста больных составляла 58 лет (38–79 лет). Стадия А на момент начала терапии была констатирована у 2 (12 %), стадия В — у 11 (63 %) и стадия С — у 4 (25 %) пациентов. Б. Медиана времени от момента установления диагноза до начала терапии составляла 16,5 мес. (5,2–32,4 месяца).

Протокол лечения состоял из комбинации ритуксимаба с циклофосфамидом и флударабином (RFC): ритуксимаб в дозе 375 мг/м² назначался в 1-й день протокола; циклофосфамид в суточной дозе 250 мг/м² в 1–3-е дни протокола и флударабин в суточной дозе 25 мг/м² в 1–3-е дни.

Общее количество курсов — 6. Перерыв между курсами — 28 дней при удовлетворительных показателях крови и общем состоянии больного. Следующий курс начинали при количестве лейкоцитов не менее $3 \times 10^9/\text{л}$ и количестве тромбоцитов не менее $50 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии у больного в момент начала лечения инфекционных осложнений. При развитии цитопении и других осложнений увеличивали межкурсовые промежутки или отменяли лечение.

Главным показателем эффективности служила выживаемость без прогрессии (ВБП), определяемая как время от начала терапии до одного из следующих событий: прогрессия болезни (ПБ), рецидив после ремиссии, назначение нового варианта лечения, смерть от любой причины. В качестве второстепенных показателей эффективности оценивали частоту ремиссий и общую выживаемость (ОВ), вычисляемую от начала терапии до даты смерти или последнего визита. Полной ремиссией (ПР) считали исчезновение всех пальпируемых и определяемых по данным ультразвукографии и рентгенологического исследования органов грудной клетки лимфатических узлов, нормализацию размеров селезенки и картины крови. Результаты исследования костного мозга при оценке частоты ремиссий не учитывали. Частичную ремиссию (ЧР) констатировали при сокращении размеров лимфатических узлов и селезенки более чем на 50 %, уменьшении лимфоцитоза более чем на 50 %. Прогрессию болезни (ПБ) констатировали при увеличении размеров ранее пораженных или появлении новых лимфатических узлов, увеличении размеров селезенки и числа лимфоцитов во время терапии. Стабилизацией (СБ) считали все ситуации, не укладывающиеся в перечисленное. Рецидивом (РБ) считали появления или рост пальпируемых лимфатических узлов, селезенки, повышение абсолютного количества лимфоцитов.

Результаты и их обсуждение

Пять циклов терапии и более получили 88 % (15 человек) больных. Один больной был снят с лечения после 2-го курса из-за развития тяжелой цитопении, и еще один в связи с ПБ после 3-х курсов. Случаев прекращения терапии из-за непереносимости ритуксимаба не было.

Эффективность лечения. Общий уровень объективного ответа составил 94 %: у 9 (53 %) пациентов достигнута ПР, у 7 (41 %) — ЧР, 1 (6 %) больной оказался резистентным к терапии. При медиане наблюдения, равной 20 мес. (от 11 до 28 мес.) было зарегистрировано 3 (17,6 %) неблагоприятных события, ВБП составила 71 %. При указанных сроках наблюдения умерли 2 (12 %) больных. К моменту анализа данных ОВ составляла 88 %. Мы оценили влияние факторов (возраст, время до лечения, стадия ХЛЛ) на результаты лечения. С худшей ВБП

независимо ассоциировалась стадия С. Возраст и время до начала терапии не оказывали влияния на исход лечения.

Анализ токсичности проведен для 94 циклов химиотерапии. Наиболее часто наблюдалась нейтропения III–IV степени — в 39 % циклов. При анализе факторов, определяющих миелотоксичность, установлено, что частота нейтропении существенно зависела от возраста. Лейкопения отмечена в 24 % циклов, анемия — в 15 %, тромбоцитопения — в 23 %. Реакции, вызванные реакцией на введение препарата, включая лихорадку, озноб, одышку и гипотензию, зарегистрированы на первом протоколе у 23 % больных. Однако после того как у этих больных был применен ступенчатый дозовый режим ($50 \text{ мг}/\text{м}^2$ в первый день, $325 \text{ мг}/\text{м}^2$ — во второй), этих симптомов не наблюдалось. Из инфекционных осложнений наиболее часто наблюдались лихорадка на фоне нейтропении, пневмонии и герпетические инфекции, которые составили Тяжелые инфекции, требующие госпитализации, возникали у 12 % пациентов.

Результаты этого ретроспективного исследования показывают, что добавление ритуксимаба к режиму FC у первичных больных ХЛЛ приводит к значительному улучшению всех клинических показателей эффективности. Это свидетельствует о значительном и длительно сохраняющемся преимуществе у больных, получавших этот режим. По данным исследователей из MD Anderson Cancer Center, добавление к флударабину циклофосфана сопровождалось умеренным повышением эффективности — с 29 до 35 % [4], а ключевое значение имело добавление именно ритуксимаба. В исследовании CALGB, где при сочетанном назначении флударабина и ритуксимаба без циклофосфана было получено 47 % ПР [5]. Поэтому важна комбинация всех трех препаратов — циклофосфана, флударабина и ритуксимаба. Это подтверждается и результатами исследования CLL8, которые показали, что у пациентов с ХЛЛ, получающих в качестве первой линии терапии комбинацию 6 циклов иммунохимиотерапии R-FC (доза ритуксимаба $500 \text{ мг}/\text{м}^2$) ВБП в среднем на 30 % лучше, чем у пациентов, получающих только химиотерапию (FC), при этом вероятность смерти от опухоли снижается на 36 % по сравнению с группой FC [6].

Заключение

1. Результаты проведенного анализа подтверждают, что добавление ритуксимаба к режиму FC в первой линии терапии значительно улучшает результаты лечения по всем показателям эффективности, причем это не сопровождается увеличением токсичности.

2. Рандомизированными клиническими испытаниями показано, что режим FCR можно

считать новым стандартом терапии первой линии у больных В-ХЛЛ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Johnson, S. [et al.] // Lancet. — 1996. — Vol. 347. — P. 1432–1438.
2. Rai, K. [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343. — P. 1750–1757.
3. Leparrier, M. [et al.] // Blood. — 2001. — Vol. 98. — P. 2319–2325/
4. Eichhorst, B. [et al.] // Blood. — 2006. — Vol. 107. — P. 885–891.
5. Byrd, J. C. [et al.] // Blood. — 2003. — Vol. 101. — P. 6–14.
6. Hallek, M. H. [et al.] // Lancet. — 2010. — Vol. 376. — P. 1164–1174.

УДК 615.324

НАХОЖДЕНИЕ ДОНОРА СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ АНТИГЕНОВ СИСТЕМЫ HLA В ПОПУЛЯЦИИ БОЛЬНЫХ

Н. Ф. Миланович, В. И. Левин, А. Л. Усс, Г. В. Семенов

9-я городская клиническая больница, г. Минск

Обследовано 176 онкогематологических больных, их сибсы и 200 доноров крови. Идентифицировались HLA-антигены I и II класса. Показано, что для больных апластической анемией (АА), хроническим миелолейкозом (ХМЛ), острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) и лимфогранулематозом (ЛГМ) совместимый сиблинг чаще всего подбирался при АА (57,5 % случаев). Вероятность подбора донора-сблннга для больных трех других нозологий варьировала от 34,4 % — для ЛГМ, до 39,9 % случаев — для ОМЛ, ХМЛ занимал промежуточное положение — 38,3 %. Причиной более частого нахождения донора-сблннга для больных АА являлись выявленные особенности в распределении у них и их сблннгов некоторых параметров системы HLA по сравнению с контрольной группой. Напротив, распределение HLA-параметров для больных трех остальных групп, равно как и у их сблннгов, не отличались от контрольных. Показано, что поиск неродственного донора для трансплантации возможен не только в регистре данных Республики Беларусь, но и в аналогичных регистрах других стран.

Ключевые слова: HLA-антигены, стволовые кроветворные клетки, апластическая анемия, лимфогранулематоз, трансплантация.

FINDING A DONOR FOR STEM CELLS DEPENDING ON THE DISTRIBUTION OF HLA ANTIGEN SYSTEM PARAMETERS IN THE PATIENT POPULATION

N. F. Milanovich, V. I. Levin, A. L. Uss, G. V. Semionov

Municipal Clinical Hospital № 9, Minsk

176 oncohematologic patients, their sibs and 200 blood donors were examined to determine the possibility for related and unrelated donor for hemopoietic stem cell transplantation. HLA antigens I and II were identified and frequency of occurrence of certain parameters of this system was calculated. It was shown that the compatible sibling was most often selected in aplastic anemia (57,5 % cases) for the patients with aplastic anemia, chronic myeloleukemia (CML), acute myeloblastic leukemia (AML) and lymphogranulomatosis (LGM). The matching of a donor-sibling for the patients with three other nosologies varied from 34,4 % for LGM, up to 39,9 % cases for AML and CML took an intermediate position — 38,3%. Meanwhile the found values for the 3 later groups were not statistically different, but were reliably lower than for the patients with aplastic anemia. The revealed features in the distribution and their siblings of the HLA system parameters in comparison with the control group were the reason for more often finding a donor-sibling for the patients with aplastic anemia. The above mentioned values were identical among themselves (for the patients and siblings). On the contrary, the HLA-parameter distribution for the patients of the three other groups as in their siblings did not differ from the control groups. It has been established, that the citizens of Minsk have the Caucasian type of HLA-gene distribution. Consequently, the search for an unrelated donor for the transplantation is possible not only in the data register of the Republic of Belarus, but also in the analogous registers of other countries.

Key words: antigens of the main histocompatibility complex, hemopoietic stem cells, aplastic anemia, lymphogranulomatosis, hemopoietic stem cell transplantation.

Трансплантация гемопоэтических стволовых кроветворных клеток (ГСКК) широко используется в практике здравоохранения в комплексной терапии различных онкогематологических заболеваний [1, 3]. Успешно используется трансплантация ГСКК при лечении больных и в Республике Беларусь [2]. Здесь уместно подчеркнуть, что подавляющее большинство

аллогенных трансплантаций стволовых кроветворных клеток (СКК) (более 96 %) осуществлялось от идентичных в системе антигенов главного комплекса гистосовместимости (АГКГ) сблннгов. Дальнейшее увеличение трансплантаций СКК, как показывает опыт нашего центра и ведущих мировых центров, возможно лишь при широком использовании в качестве трансплантатов ГСК, по-