

общем анализе крови эозинофилия (55 %), повышение активности АЛАТ (355,5 Е/л). Другие лабораторные показатели не были изменены. За время госпитализации (17 койко-дней) четырежды яйца гельминтов не выявлялись. При серологическом обследовании сыворотки крови на 14-й день болезни антитела к антигенам описторхисов не обнаруживались и только на 33-й день болезни были выявлены антитела класса IG M в титре 1:200 и IG G в титре 1:1600, что и подтвердило диагноз острого описторхоза. Пациент получил лечение билтрицидом (5400 мг в 3 приема за день), после чего жалобы прошли и наметилась тенденции к нормализации лабораторных показателей (уменьшилось количество эозинофилов до 22 %, активность АЛАТ до 82,9 Е/л перед выпиской).

Заключение

В Жлобинском районе Гомельской области существует природный очаг описторхоза. Большинство из пораженных лиц не имеют клинических проявлений инвазии и выявляются при профилактических осмотрах или при обследовании в семейных очагах. Это подчеркивает важность тщательного лабораторного обследования на описторхоз фекалий, в том числе с использованием методов обогащения (например, эфир-уксусный метод седиментации).

Следует полагать, что количество инвазированных описторхозом в районе намного выше выявляемого клинко-эпидемиологически. Необходимо проводить мероприятия по разъяснению населению опасности употребления термически не обработанной рыбы, выловленной в бассейне Днепра. Также нужно обратить внимание медицинских работников на особенности описторхозной инвазии в настоящее время (часто встречаются субклинические формы инвазии или симптомы поражения желчевыводящих путей, редко выявляется эозинофилия крови, низкая эффективность серологической диагностики описторхоза). Эти меры необходимы для более полного выявления и санации инвазированных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Козлов, С. С. Диагностика паразитозов. Мифы современности / С. С. Козлов, В. С. Турицин, А. В. Ласкин // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 1. — С. 64–68.
2. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): рук-во для врачей / под ред. В. П. Сергиева, Ю. В. Лобзина, С. С. Козлова. — СПб.: Фолиант, 2006. — 586 с.
3. Мицура, В. М. Описторхоз: современная клинко-эпидемиологическая характеристика на примере Жлобинского района Гомельской области / В. М. Мицура, Е. Н. Додалева // Клиническая инфектология и паразитология. — 2013. — № 1 (4). — С. 69–74.
4. Описторхоз в Украине: клинические и эпидемиологические особенности / Н. Д. Чемич [и др.] // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 2. — С. 56–62.

Поступила 04.11.2014

УДК 616.155.392.8-036.11-039.35-08

ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ И РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ

Д. И. Суворов, Н. Н. Климович

**Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель
Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск**

Обзор посвящен рецидивам и рефрактерным формам острых миелоидных лейкозов, которые являются гетерогенными заболеваниями и не имеют универсальной единой терапевтической схемы. В статье дана характеристика протоколов с включением новых агентов, показана роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, систематизированы достижения в стратификации риска для лечения острых миелоидных лейкозов. Определена перспектива персонализации терапии с учетом молекулярных тестов. Показано гарантированное снижение частоты рецидивов при использовании более эффективных индукционных и постремиссионных протоколов.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, рецидив, рефрактерная форма, лечение.

THE TREATMENT FOR RELAPSED AND REFRACTORY FORMS OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA

D. I. Suvorov, N. N. Klimkovich

**Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel
Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk**

The review focuses on relapse and refractory forms of acute myeloid leukemia, which is a heterogeneous disease and does not have a single universal therapeutic scheme. The paper presents the characteristics of protocols with inclusion of new agents, shows the role of allogenic hematopoietic stem cell transplantation and advances in risk stratification for the treatment for acute myeloid leukemia. The prospects of the therapy personalization based on molecular tests have been determined. The application of more effective induction and post-remission protocols shows a guaranteed reduction in the relapse rate.

Key words: acute myeloid leukemia, relapse, refractory form, treatment.

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) представляют собой гетерогенную группу прогностически неблагоприятных клоновых болезней крови. Несмотря на огромный прогресс в понимании патофизиологии лейкозов, интенсификацию современных протоколов терапии и использование метода трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), прогноз при ОМЛ по-прежнему неутешителен. Основной проблемой, влияющей на бессобытийную выживаемость при ОМЛ, являются рефрактерные формы и рецидивы заболевания. Так, при наличии рецидива пятилетняя выживаемость при ОМЛ составляет около 10 % (11 % среди пациентов моложе 55 лет и 6 % среди пациентов старше 55 лет) [1]. При этом проведение химиотерапии в первом рецидиве заболевания приводит к достижению значительно меньшего процента ремиссий, а средняя продолжительность второго безрецидивного интервала, как правило, значительно короче первого. Многоцентровые контролируемые проспективные исследования при рецидивах ОМЛ немногочисленны, и на сегодняшний день не существует однозначных стандартов ведения пациентов данной группы. Поэтому при ОМЛ поддержание первой ремиссии является императивом. Однако использование известных химиотерапевтических протоколов демонстрирует недостаточность первичной индукционной терапии у 20–30 % молодых и 40–50 % пожилых пациентов с ОМЛ [2]. При этом вероятность рецидива зависит от молекулярно-цитогенетической группы риска, возраста пациента и типа постремиссионной терапии. Кроме того, важен объем остаточного клона лейкозных клеток, который позволяют обнаруживать молекулярные и генетические методы в морфологически нормальном костном мозге. В связи с этим актуальной темой современной гематологии является обсуждение новых методов лечения и интерпретация результатов молекулярных тестов при рецидивах и резистентных формах ОМЛ.

В случае рецидива ОМЛ при достижении ремиссии после интенсивной реиндукционной терапии в качестве обязательного лечебного компонента подтверждена аллогенная ТГСК (за исключением острого промиелоцитарного лейкоза с отрицательным молекулярным исследованием костного мозга на наличие PML/RARA). Однако и в отношении этого вида терапии существует много открытых вопросов, включая определение оптимальных сроков проведения, выбор эффективных режимов кондиционирования и возможность проведения в зависимости от общего состояния и возраста пациента. Как правило, аллогенная ТГСК ограничивается небольшой группой пациентов из-за частого отсутствия совместимого донора и пожилого возраста. Опа-

сения по поводу способности пожилых пациентов справляться с посттрансплантационными эффектами и осложнениями привели к ограничению использования этого метода терапии в возрастной группе рецидивов ОМЛ. Возраст старше 60 лет оказался независимым неблагоприятным прогностическим фактором также для пациентов группы низкого риска ОМЛ [3]. Кроме того, долгосрочные результаты терапевтической стратегии с использованием аллогенной ТГСК также неутешительны: пятилетняя бессобытийная выживаемость при рецидиве ОМЛ составляет приблизительно 10 % [1]. На сегодняшний день при ОМЛ абсолютными показаниями к аллогенной ТГСК являются наличие мутации гена FLT3, комплексных цитогенетических аномалий, отсутствие ремиссии после начальной индукционной терапии. Для пациентов с благоприятным прогнозом (нормальный кариотип, мутации гена NPM1, цитогенетические аномалии в виде t(8;21) или inv16) трансплантация может быть отсрочена в надежде достижения ремиссии в результате консолидации с использованием цитарабина [4]. Хотя некоторые исследователи считают перспективным применение аллогенной ТГСК с немиелоаблативным режимом кондиционирования у пациентов возрастной группы старше 60 лет, так как для данного метода характерны меньшая токсичность и связанная с ней низкая летальность, чем таковые при применении интенсивных режимов консолидации [5].

При изучении прогностических факторов, влияющих на исход интенсивной химиотерапии при рецидиве ОМЛ, в двух больших ретроспективных исследованиях общая выживаемость составила 30 % в течение 3-х лет и 36 % — в течение 2-х лет [6, 7]. В исследовании [7] пациенты получали терапию в виде комбинации цитарабина и антрациклинов с добавлением гемтузумаб озогамидина. При этом неблагоприятными прогностическими маркерами были ранний рецидив (менее одного года после полной ремиссии) и неблагоприятный вариант кариотипа. Также независимое прогностически неблагоприятное значение имело наличие мутации FLT3. При этом в обоих исследованиях возраст не являлся значимым прогностическим маркером. В этом плане считается обоснованным использование агрессивной интенсивной химиотерапии при рецидиве ОМЛ как для пациентов до 50 лет, так и для более старшей группы, хотя исход у пациентов пожилого возраста, как правило, хуже [8]. В рамках этих исследований группой французских ученых была разработана и протестирована на 111 пациентах прогностическая шкала, основанная только на трех неблагоприятных факторах: ранний рецидив, мутации FLT3 и неблагоприятный

для ОМЛ цитогенетический профиль. Согласно данной прогностической шкале достоверно различается общая двухлетняя выживаемость пациентов с 0–1 и 2–3 неблагоприятными факторами: 23–58 и 0–12 % соответственно [7]. При этом интенсификация химиотерапии была успешна только в группе пациентов низкого риска (баллы 0–1). Тем не менее, часть пациентов высокого риска, которые достигли второй ремиссии и не имели донора для проведения аллогенной ТГСК, были успешно включены в протокол LAM (ламивудин)-2001 [7]. А такие факторы как достижение второй ремиссии и использование в терапевтических схемах аллогенной ТГСК явились наиболее значимыми благоприятными факторами в отношении увеличения общей выживаемости в вышеупомянутом исследовании японских ученых [6].

При ОМЛ в отношении первой ремиссии и последующих различаются не только терапевтические подходы, но и принципиальная стратегия её достижения. Полная ремиссия имеет основополагающее значение для лечения в первой линии терапии ОМЛ. Наличие рецидива или рефрактерной формы ОМЛ уже расценивается как независимые критерии снижения общей выживаемости (HR 3,23) [6]. При этом большинство исследователей соглашаются, что интенсивная химиотерапия, направленная на достижение второй ремиссии при ОМЛ, целесообразна только у пациентов с хорошим общим состоянием при отсутствии неблагоприятных молекулярно-генетических маркеров и высокого количества бластов костного мозга [2, 9]. Шансы достижения второй ремиссии при использовании только интенсивной химиотерапии для пациентов с ранним рецидивом минимальны и составляют не более 20 % особенно при наличии неблагоприятного цитогенетического профиля или мутации FLT3 [10]. Кроме того, на интенсивных реиндукционных протоколах порядка 20 % достигает 30-дневная летальность [6]. Таким образом, у пациентов с рецидивами ОМЛ ориентирование только лишь на интенсивную химиотерапию для достижения второй и более ремиссии можно считать бесполезным. На сегодняшний день может быть предложено несколько вариантов терапии для пациентов с рецидивами или рефрактерными формами ОМЛ. Если позволяет общее состояние пациента и имеется донор, обязательным методом лечения рецидива ОМЛ является аллогенная ТГСК. В противном случае цель терапии может быть определена как продление жизни и поддержание максимально возможного высокого качества жизни пациента.

В настоящее время широко обсуждаются протоколы кондиционирования и выбор донора при рецидивах ОМЛ. Также дискутируется вопрос отбора пациентов для аллогенной ТГСК в

сложных клинических условиях рецидивов ОМЛ при невозможности достижения полной второй ремиссии. Прогностические критерии успешной ТГСК были разработаны в ретроспективном обзоре 1673 пациентов, которым была выполнена миелоаблативная аллогенная ТГСК при рецидиве ОМЛ. Выделены пять неблагоприятных факторов, оказывающих существенное влияние на выживаемость пациентов: продолжительность первой ремиссии менее 6 месяцев, циркулирующие в периферии бластные клетки, отсутствие HLA-идентичного донора, статус по шкале Карновского менее 90 баллов, цитогенетический профиль высокого риска. В этом исследовании трехлетняя общая выживаемость в группе благоприятного прогноза составила 42 % при 6 % в группе неблагоприятного прогноза [11]. К сожалению, группу неблагоприятного прогноза составили пациенты с короткой первой ремиссией, неблагоприятным цитогенетическим профилем, плохим общим статусом и наличием циркулирующих бластов, которые представляют серьезную клиническую проблему и при использовании интенсивной химиотерапии. Шансов улучшить показатель общей выживаемости в этой группе путем индукции второй ремиссии также мало, поскольку не следует недооценивать значительную токсичность, связанную с протоколами индукционной терапии.

Интересная стратегия циторедуктивной химиотерапии с последующим кондиционированием сниженной интенсивности и профилактической трансфузией донорских лимфоцитов при резистентных формах и ранних рецидивах ОМЛ была создана немецкими исследователями [12]. Эта схема терапии известна как FLAMSA (флударабин, цитозар, амсакрин)-RIC протокол и обсуждена в проспективном многоцентровом исследовании с участием 103 пациентов, где четырехлетняя общая выживаемость составила 32 % при медиане выживаемости 16,4 месяца [12]. Концепция FLAMSA-RIC протокола вдохновила на создание аналогичных циторедукционных схем с режимами кондиционирования низкой интенсивности, что показало обнадеживающие результаты [13]. Этот подход требует наличия HLA-совместимого донора только при рецидиве ОМЛ. Однако рекомендуется для пациентов с ОМЛ в полной первой ремиссии (даже при незапланированной аллогенной ТГСК) начинать поиск донора на случай раннего рецидива.

При отсутствии HLA-совместимого донора при рецидиве или рефрактерной форме ОМЛ допустимо использование гаплоидентичной ТГСК, но с очень низким процентом успешного исхода [14]. Как вариант в данной ситуации могут быть использованы схемы интенсивной химиотерапии с последующей аутологичной ТГСК [15]. В случае химиорефрак-

терной формы рецидива ОМЛ и невозможности проведения ТГСК ввиду отсутствия донора или состояния пациента терапия должна быть направлена на продление жизни. Конечная цель достижения ремиссии в этой ситуации заменяется на управление течением лейкоза путем постоянной химиотерапии с минимальными побочными эффектами. Для некоторых пациентов такой способ лечения позволит выиграть время на период поиска подходящего донора для ТГСК. Для других пациентов, которым ТГСК не может быть проведена по их общесоматическому статусу, целью подобной терапии будет увеличение продолжительности жизни. В данном случае арсенал терапевтических средств формируют препараты с доказанной способностью контролировать лейкоз в течение ограниченного периода времени: гидроксимочевина, 6-меркаптопурин и низкие дозы цитозара. Конечно, такое положение вещей, когда остается только вариант терапии сдерживания, не устраивает ни врача, ни пациента. И в последние годы активно идет работа, направленная на поиск новых агентов и разработку новой стратегии в терапии рецидивов и рефрактерных форм ОМЛ. На сегодняшний день предложено несколько препаратов, доказавших свою эффективность в борьбе с рецидивами и рефрактерными формами ОМЛ. Конечно, как и любое лекарственное средство, каждый из них имеет свои преимущества и недостатки.

Достаточно хорошо изучен клофарабин (clofarabine), который является аналогом пуриновых нуклеозидов и структурно подобен флударабину и кладрибину. Этот препарат разработан с целью сокращения нейротоксичности, которая значительно ограничивает максимальную переносимую дозу пуриновых аналогов старого поколения. Эффективность использования клофарабина в интенсивной химиотерапии была оценена в нескольких исследованиях [16, 17]. В настоящее время завершается III фаза ECOG-E2906, сравнительного исследования протоколов с включением клофарабина и традиционной схемы «7 + 3» (даунорубин и цитарабин). Оценка эффективности монотерапии низкими дозами клофарабина рецидивов и резистентных форм ОМЛ не обнадеживает [18].

Обнаружение высокой частоты встречаемости тандемной дупликации в экзоне 11 гена FLT3 (ITD) в качестве неблагоприятного прогностического маркера при ОМЛ послужило основанием для разработки соответствующей патогенетической терапии. Были созданы и изучены при рецидивах и резистентных формах ОМЛ ингибиторы FLT3 сорафениб, лестауртиниб (CEP-701) и квизартиниб (AC220). Однако в крупнейшем рандомизированном исследовании, касающемся использования в про-

токолах химиотерапии лестауртиниба, не было доказано преимущество добавления этого препарата в терапевтические схемы при ОМЛ [19]. Тем не менее цель (ингибирование FLT3) была достигнута у 58 % пациентов, получавших лестауртиниб, а успешное ингибирование FLT3 напрямую коррелировало с повышением общей выживаемости. Применение сорафениба также не способствует достижению второй ремиссии при ОМЛ, но имеет значение в замедлении прогрессирования заболевания [20]. Из всех перечисленных препаратов наиболее эффективным ингибитором FLT3, скорее всего, окажется квизартиниб (AC220), но крупное исследование эффективности применения этого препарата при рецидивах ОМЛ еще не завершено [21]. Этот ингибитор сигнальных протеинкиназ еще не вошел в широкую практику, но анонсирован как уникальное мощное средство для лечения ОМЛ. Промежуточный анализ I/II фазы исследования показал, что квизартиниб обеспечивает клинически значимое уменьшение количества бластных клеток костного мозга и успешно подготавливает платформу для осуществления аллогенной ТГСК у большинства пациентов [21]. Однако при длительном наблюдении установлено, что у ряда пациентов с хорошим начальным эффектом использования квизартиниба через некоторое время болезнь обострялась и дальнейшая терапия успеха не имела. Были проведены эксперименты с целью выяснения механизмов устойчивости к квизартинибу.

В культуру клеток была введена кДНК мРНК FLT3, подвергнутая мутагенезу, и отобраны клоны, устойчивые к квизартинибу. Кроме исходно имевшейся дупликации секвенирование выявило в них мутации четырех различных кодонов, и все четыре относились к киназному домену белка. Чтобы проверить, насколько клинические случаи соответствуют ситуации в культуре клеток, пробы 8 пациентов с возникшей устойчивостью к квизартинибу до и после проведения терапии были секвенированы с помощью недавно разработанной платформы Pacific Biosciences SMRT (single molecule real-time). SMRT читает длинные последовательности, что позволило связать ITD с киназным доменом. Во всех случаях в культуре клеток были обнаружены мутации в одном из двух или даже в обоих кодонах киназного домена. Частота мутаций составила от 2,7 до 50,6 %. До проведения терапии их либо не было вообще, либо их доля была на уровне контрольных значений (использовалась ДНК здоровых индивидов). Авторы провели компьютерное моделирование взаимодействия квизартиниба с киназным доменом и по его результатам нашли объяснение эффекту мутаций. Очевидно, что главной «движущей» мутацией при

ОМЛ является ITD, а мутации киназного домена возникают или отбираются среди лейкоэмических стволовых клеток как эволюция заболевания в процессе терапии [22].

Обнаруженная *in vitro* протеинкиназа серин-треониновой специфичности mTOR также является привлекательной мишенью для терапии. Кроме того, анализ экспрессии генов при ОМЛ указывает на участие сигнального пути Akt/mTOR в ответе на терапию цитозаром [23]. Обнадёживающие результаты были получены в предварительных исследованиях с включением в лечебные схемы препаратов «Дефоролimus», «Сиролимус» и «Эверолимус» [24].

Широкое применение гипометилирующих препаратов при миелодиспластических синдромах высокого риска явилось основанием апробации данного метода терапии при прогрессирующих ОМЛ. В одном из исследований показано успешное использование азациитидина для повышения показателя общей выживаемости при рецидивах ОМЛ с низким пролиферативным потенциалом и отсутствием бластов в периферической крови. Однако наблюдаемый терапевтический ответ был непродолжителен [25, 26]. Тем не менее использование азациитидина с момента первых признаков молекулярного рецидива может отсрочить наступление клинико-лабораторного рецидива и позволяет выиграть время для подготовки к аллогенной ТГСК [27].

Еще одной мишенью для терапевтического воздействия при рефрактерных ОМЛ является связанный с X-хромосомой белок-ингибитор апоптоза (XIAP), который снижает активность каспаз 3 и 9. Его повышенная экспрессия при ОМЛ служит одной из причин химиорезистентности данного заболевания. Показано, что при ОМЛ с низким уровнем экспрессии XIAP пациенты имеют большую медиану выживаемости с тенденцией к более продолжительной ремиссии по сравнению с группой, имеющей гиперэкспрессию белка XIAP [28]. Эти данные свидетельствуют о возможности использования белка XIAP в качестве маркера неблагоприятного прогноза при ОМЛ и в качестве лекарственной мишени. Препарат AEG-35156 был разработан как ингибитор XIAP и является олигонуклеотидом. Использование AEG-35156 в дозе 350 мг/м² хорошо переносится пациентами, эффективно подавляет функцию XIAP и в сочетании с химиотерапией позволяет достичь ремиссии у 91 % пациентов, которые были невосприимчивы к предыдущей индукционной химиотерапии [28, 29].

Определенный потенциал при рецидивах и резистентных формах ОМЛ имеет иммунная терапия. Изучается эффективность использования вакцин, направленных против тканеспецифических дифференцировочных антигенов, в

частности, гена опухоли Вильмса (WT-1). Действие вакцины направлено на подавление активности гена WT1, повышенная экспрессия которого является показателем агрессивного развития ОМЛ и предопределяет ответ на терапию. По предварительным данным, при резистентных формах ОМЛ ДНК-вакцинация против WT-1 позволяет достичь уменьшения экспрессии гена WT1 и индуцировать ремиссию [30, 31]. Интересные данные получены по результатам включения в протоколы химиотерапии инфузии HLA-несовместимых стволовых клеток, что улучшает результаты лечения при резистентных формах ОМЛ, вероятно, посредством механизма иммунной модуляции. В результате сочетания индукционной химиотерапии с цитарабином и митоксантроном, инфузии HLA-несовместимых мобилизованных гранулоцитарным колониестимулирующим фактором донорских периферических стволовых клеток и двух циклов постремиссионной терапии цитарабином удалось добиться полной ремиссии в 80 % случаев и достичь двухлетнюю бессобытийную выживаемость у 38,9 % пожилых пациентов [32].

Таким образом, выбор терапевтической тактики при рецидивах и резистентных формах ОМЛ достаточно сложен. Несмотря на развитие целого ряда новых агентов и методов лечения, терапия рецидивов ОМЛ по-прежнему остается актуальной клинической проблемой. Развитие молекулярной биологии позволяет выявлять маркеры, отражающие объем остаточного патологического клона при ОМЛ на этапе клинико-гематологической ремиссии. Это дает возможность прогнозировать вероятность развития рецидива заболевания и определиться с дальнейшей лечебной тактикой. Однако основным вопросом при определении терапевтического направления в этой группе пациентов остается принципиальный выбор между интенсивными режимами реиндукции, экспериментальными видами лечения и паллиативной помощью.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Forman, S. J. The myth of the second remission of acute leukemia in the adult / S. J. Forman, J. M. Rowe // *Blood*. — 2013. — Vol. 121(7). — P. 1077–1082.
2. Ofran, Y. Treatment for relapsed acute myeloid leukemia: what is new? / Y. Ofran, J. M. Rowe // *Curr Opin Hematol*. — 2012. — Vol. 19. — P. 89–94.
3. The influence of age on prognosis of de novo acute myeloid leukemia differs according to cytogenetic subgroups / C. Schoch [et al.] // *Haematologica*. — 2004. — Vol. 89(9). — P. 1082–1090.
4. Estey, E. H. Acute myeloid leukemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management / E. H. Estey // *Am J Hematol*. — 2012. — Vol. 87(1). — P. 89–99.
5. The European Leukemia Net AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach / J. Cornelissen [et al.] // *Nat Rev Clin Oncol*. — 2012. — Vol. 9(10). — P. 579–590.
6. Prognostic factors and outcomes of adult patients with acute myeloid leukemia after first relapse / S. Kurosawa [et al.] // *Haematologica*. — 2010. — Vol. 95. — P. 1857–1864.
7. A new Leukemia Prognostic Scoring System for refractory/ relapsed adult acute myelogenous leukaemia patients: a GOELAMS study / P. Chevallier [et al.] // *Leukemia*. — 2011. — Vol. 25. — P. 939–944.

8. Juliusson, G. Most 70- to 79-year-old patients with acute myeloid leukemia do benefit from intensive treatment / G. Juliusson // *Blood*. — 2011. — Vol. 117. — P. 3473–3474.
9. Rowe, J. M. How I treat acute myeloid leukemia / J. M. Rowe, M.S. Tallman // *Blood*. — 2010. — Vol. 116. — P. 3147–3156.
10. Failure of three novel regimens to improve outcome for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a report from the Eastern Cooperative Oncology Group / M. R. Litzow [et al.] // *Br J. Haematol.* — 2010. — Vol. 148. — P. 217–225.
11. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure / M. Duval [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 28. — P. 3730–3738.
12. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation / C. Schmid [et al.] // *Blood*. — 2006. — Vol. 108. — P. 1092–1099.
13. A phase II trial of sequential treatment with cytoreductive therapy and reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory acute myeloid leukaemia, high-risk MDS and other high risk myeloid malignancies: an interim report / D. A. Tsitsikas [et al.] // *Blood*. — 2010. — Vol. 116. — P. 3480a.
14. Alternative donors hematopoietic stem cells transplantation for adults with acute myeloid leukemia: umbilical cord blood or haploidentical donors? / A. Ruggeri [et al.] // *Best Pract Res Clin Haematol.* — 2010. — Vol. 23. — P. 207–216.
15. Auto-SCT for AML in second remission: CALGB study 9620 / C. A. Linker [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* — 2009. — Vol. 44. — P. 353–359.
16. European development of clofarabine as treatment for older patients with acute myeloid leukemia considered unsuitable for intensive chemotherapy / A. K. Burnett [et al.] // *J Clin Oncol.* — 2010. — Vol. 28. — P. 2389–2395.
17. Clofarabine with high dose cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) priming for relapsed and refractory acute myeloid leukemia / P. S. Becker [et al.] // *Br J Haematol.* — 2011. — Vol. 155. — P. 182–189.
18. Faderl, S. Potential role of novel nucleoside analogs in the treatment of acute myeloid leukemia / S. Faderl, V. Gandhi, H. M. Kantarjian // *Curr Opin Hematol.* — 2008. — Vol. 15. — P. 101–107.
19. Results from a randomized trial of salvage chemotherapy followed by lestaurtinib for patients with FLT3 mutant AML in first relapse / M. Levis [et al.] // *Blood*. — 2011. — Vol. 117. — P. 3294–3301.
20. Treatment of FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic stem cell transplantation with sorafenib / M. Sharma [et al.] // *Biol Blood Marrow Transplant.* — 2011. — Vol. 17. — P. 1874–1877.
21. A phase II open-label, AC220 monotherapy efficacy (ACE) study in patients with acute myeloid leukemia (AML) with FLT3-ITD activating mutations: interim results / J. Cortes [et al.] // *Haematologica*. — 2011. — Vol. 96. — P. 1019a.
22. Validation of ITD mutations in FLT3 as a therapeutic target in human acute myeloid leukemia / C. C. Smith [et al.] // *Nature*. — 2012. — Vol. 485. — P. 260–263.
23. Identification of predictive markers of cytarabine response in AML by integrative analysis of gene-expression profiles with multiple phenotypes / J. K. Lamba [et al.] // *Pharmacogenomics*. — 2011. — Vol. 12. — P. 327–339.
24. A phase Ib study combining the mTOR inhibitor everolimus (RAD001) with low-dose cytarabine in untreated elderly AML / A. H. Wei [et al.] // *Blood*. — 2010. — Vol. 116. — P. 3299a.
25. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia / P. Fenaux [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 28. — P. 562–569.
26. 5-Azacytidine for the treatment of patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome who relapse after allo-SCT: a retrospective analysis / A. Czibere [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* — 2010. — Vol. 45. — P. 872–876.
27. Azacitidine for treatment of imminent relapse in MDS or AML patients after allogeneic HSCT: results of the RELAZA trial / U. Platzbecker [et al.] // *Leukemia*. — 2012. — Vol. 26(3). — P. 381–389.
28. Phase I/II trial of AEG35156 X-linked inhibitor of apoptosis protein antisense oligonucleotide combined with idarubicin and cytarabine in patients with relapsed or primary refractory acute myeloid leukemia / A. D. Schimmer [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 27. — P. 4741–4746.
29. Katragadda, L. XIAP antisense therapy with AEG 35156 in acute myeloid leukemia / L. Katragadda, B. Z. Carter, G. Borthakur // *Expert Opin Investig Drugs*. — 2013. — Vol. 22(5). — P. 663–670.
30. Induction of complete and molecular remissions in acute myeloid leukemia by Wilms' tumor 1 antigen-targeted dendritic cell vaccination / V. F. Van Tendeloo [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. — 2010. — Vol. 107. — P. 13824–13829.
31. Lin, Ch. The role of peptide and DNA vaccines in myeloid leukemia immunotherapy / Ch. Lin, Y. Li // *Cancer Cell International*. — 2013. — Vol. 13. — 7 p.
32. Infusion of HLA-mismatched peripheral blood stem cells improves the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia in elderly patients / M. Guo [et al.] // *Blood*. — 2011. — Vol. 117. — P. 936–941.

Посмуила 23.10.2014

УДК 616.98:578.828НIV]-053.2-07

МАРКЕРЫ НЕКОТОРЫХ ОПОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

Е. В. Анищенко, Е. Л. Красавцев, В. В. Кармазин, Е. П. Казначеева

Гомельский государственный медицинский университет
Гомельская областная клиническая инфекционная больница

В работе приведены данные о частоте встречаемости маркеров некоторых оппортунистических инфекций у детей, инфицированных ВИЧ вертикальным путем, находящихся на учете в областном консультативно-диспансерном кабинете ВИЧ/СПИД Гомельской областной инфекционной клинической больницы и, в группе детей, рожденных не ВИЧ-инфицированными матерями.

У ВИЧ-инфицированных детей достоверно чаще при сравнении с группой ВИЧ-негативных детей встречалась ДНК вируса Эпштейн-Барра (43 %, у здоровых детей — 26 %, $p = 0,008$). В группе ВИЧ-негативных детей достоверно чаще выявлялись Ig G к цитомегаловирусу (50 %, у ВИЧ-инфицированных детей — 12 %, $p = 0,02$).

ДНК вируса простого герпеса 1 и 2 типа в группах обследуемых детей не выявлялась. Также у детей не были выявлены Ig M к антигенам токсоплазмоза, цитомегаловируса, вируса простого герпеса 1 и 2 типов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, оппортунистические инфекции.

MARKERS OF CERTAIN OPPORTUNISTIC INFECTIONS IN HIV-POSITIVE CHILDREN

E. V. Anischenko, E. L. Krasavtsev, V. V. Karmazin, E. P. Kaznacheyeva

Gomel State Medical University
Gomel Regional Clinical Infectious Hospital

The paper presents data on the prevalence of markers of certain opportunistic infections in both HIV-positive children infected via vertical transmission and registered at the HIV/AIDS outpatient consultative ward of the Gomel Regional Infectious Clinical Hospital and in HIV-negative children.