

уровня лейкоцитов периферической крови, выраженным «левым сдвигом» лейкоцитарной формулы: содержание бластов и промиелоцитов достигло 21 %, миелоцитов и промиелоцитов — 24 %. К 6 мес. терапии у данного больного нормализовалась лейкоцитарная формула, однако уровень лейкоцитов периферической крови несколько превысил референтные значения, определяющие статус полной гематологической ремиссии.

У единственной пациентки (код 06) полная гематологическая ремиссия не была зафиксирована в течение всего времени приема исследуемого препарата: уровень тромбоцитов периферической крови, составлявший на момент начала исследования $399 \times 10^9/\text{л}$, на фоне приема иматиниба значительно повысился, достигнув максимума, составившего $1067 \times 10^9/\text{л}$ к концу 1-го месяца лечения, после чего начал постепенно снижаться. Однако к концу 3-го мес. терапии показатели тромбоцитов значительно превышали норму ($902 \times 10^9/\text{л}$). ПГО оставалась стабильным (длительность > 12 мес.) у 11 (73 %) больных. Кратковременная потеря ПГО вследствие перерывов в лечении наблюдалась у 3 (21 %) больных и затем была достигнута вновь на прежней или увеличенной дозе.

Гематологическая токсичность: снижение уровня нейтрофилов периферической крови $< 1 \times 10^9/\text{л}$ на фоне приема иматиниба отмечена у 3 (21 %) больных. У одной пациентки (код 11) нейтропения зафиксирована неоднократно: на 12-й неделе терапии уровень нейтрофилов периферической крови составил $0,93 \times 10^9/\text{л}$, на 16-й неделе — $0,64 \times 10^9/\text{л}$. Вместе с тем, после краткосрочной отмены препарата (на 1–3 дня) уровень нейтрофилов восстанавливался, не приводя к развитию инфекционных осложнений. Однократное снижение уровня нейтрофилов периферической крови отмечено у 2-х больных. Пациент (код 07): через 3 мес. нейтрофилы понизились до $0,9 \times 10^9/\text{л}$, в течение недели отмены препарата повысились до $1,89 \times 10^9/\text{л}$, в связи с чем прием иматиниба возобновлен в дозе 400 мг/сут, далее в течение всего времени исследования эпизодов нейтропении не отмечалось. Пациент (код 15): нейтропении ($0,4 \times 10^9/\text{л}$) зафиксирована через 3 мес. лечения, препарат временно был отменен с после-

дующим повышением уровня нейтрофилов до $1,62 \times 10^9/\text{л}$ — в течение 12 дней. Эпизодов развития тромбоцитопении с уровнем клеток в периферической крови $< 50 \times 10^9/\text{л}$ в группе исследуемых больных не зафиксировано.

Вместе с тем значимого изменения уровней биохимических показателей, рекомендованных в качестве критериев оценки возникновения возможных не гематологических побочных эффектов исследуемого препарата (а именно: гипертрансаминаземии > 5 норм или гипербилирубинемии > 3 норм) не отмечено ни у одного пациента. Значимая негематологическая токсичность (оссалгии, миалгии, желудочно-кишечные расстройства, аллергические высыпания) наблюдалась у 3 (21 %) пациентов и имела место в первые месяцы лечения иматинибом.

В настоящее время все пациенты, получавшие иматиниб, живы и находятся на поддерживающей терапии данным препаратом.

Заключение

1. С начала лечения иматинибом (2008 г.) препарат показал свою высокую эффективность, хорошую переносимость и относительную редкость гематологических и не гематологических осложнений в сравнении с традиционно проводимой химиотерапией.

2. Появление иматиниба значительно улучшило результаты терапии больных с прогрессирующей стадией болезни и позволило получить клиническую и гематологическую ремиссию.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia / M. Baccarani [et al.] // *Net. Blood.* — 2006. — Vol. 108. — P. 1809–1820.
2. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia / B. J. Druker [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344. — P. 1031–1037.
3. Effects of a selective inhibitor of the ABL tyrosine kinase on the growth of BCR-ABL-positive cells / B. J. Druker [et al.] // *Nat. Med.* — 1996. — Vol. 2. — P. 561–566.
4. Goldman, J. M. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era / J. M. Goldman // *Blood.* — 2007. — Vol. 110. — P. 2828–2837.
5. Hehlmann, R. On behalf of the European Leukemia Net: Chronic myeloid leukemia / R. Hehlmann, A. Hochhaus, M. Baccarani // *Lancet.* — 2007. — Vol. 370. — P. 342–350.
6. Treatment of advanced stages of Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia with interferon and low-dose cytarabine / H. M. Kantarjian [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 1992. — Vol. 10. — P. 772–778.

УДК 616-006.448-08-036.66

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ РЕМИССИИ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

И. А. Искров¹, А. Л. Усс¹, В. В. Смольникова², Д. Г. Цвирко³, В. А. Змачинский⁴

¹Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

²9-я городская клиническая больница, г. Минск;

³Республиканский научно-практический центр гематологии и трансфузиологии, г. Минск

⁴Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Высокодозная химиотерапия (ВХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) позволяет достигать ремиссии у 90 % пациентов с множественной миеломой.

К сожалению, длительность такой ремиссии не превышает 3-х лет. Разработка методов поддержания ремиссии и контроля минимальной остаточной болезни у пациентов с множественной миеломой является актуальной задачей врачей-гематологов.

В группе пациентов, получавших α -интерферон, после ВХТ с двойной ауто-ТГСК частота ремиссий статистически значимо выше ($p < 0,05$), а частота рецидивов статистически значимо ниже ($p < 0,05$) по сравнению с группой пациентов, при лечении которых α -интерферон не использовался.

Ключевые слова: множественная миелома, двойная аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови, высокодозная химиотерапия, терапия поддержания ремиссии, минимальная остаточная болезнь.

MAINTENANCE THERAPY OF REMISSION IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

I. A. Iskrov¹, A. L. Uss¹, V. V. Smolnikova², D. G. Tsvirko³, V. A. Zmachinsky⁴

¹Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

²Municipal Clinical Hospital № 9,

³Republican Research Center for Pediatric Oncology and Hematology, Minsk

⁴Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk

High-dose chemotherapy (HDC) followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) can achieve remission in 90 % patients with multiple myeloma. Unfortunately, the duration of this remission is less than 3 years. The development of the methods to maintain the remission and to control minimal residual disease in patients with multiple myeloma is a pressing task for hematologists.

In the group of the patients treated with α -interferon, after HDC with autologous HSCT the dual response rate was significantly higher ($p < 0,05$) and relapse rates were significantly lower ($p < 0,05$) in comparison with the group of patients treated that α -interferon.

Key words: multiple myeloma, a double autologous transplantation of hematopoietic stem cell, high-dose chemotherapy, therapy to maintain remission, minimal residual disease.

Введение

Новые программы терапии с использованием талидомида, бортезомиба, леналидомида, а также высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых кроветворных клеток позволяют улучшить результаты лечения больных множественной миеломой (ММ).

Однако даже с использованием современных программ терапии средняя длительность ремиссии у большинства больных ММ не превышает 3-х лет.

Вопрос о рациональном лечении больных в ремиссии до сих пор остается нерешенным [1]. По мнению большинства исследователей, химиотерапия должна продолжаться в течение 1–2 лет до достижения «фазы плато». Понятие «фаза плато» используется для оценки эффективности лечения. Фаза плато подразумевает период стабилизации заболевания при отсутствии признаков его прогрессирования, стабильный уровень парапротеина в сыворотке и моче, сохраняемый в течение 3–6 мес. После достижения фазы плато лечение может быть прервано, так как проведение поддерживающей химиотерапии не улучшает выживаемости больных [2]. Продолжать стандартную химиотерапию после достижения стабилизации не имеет смысла [3]. Несколько рандомизированных исследований показали, что поддерживающая терапия алкилирующими агентами не увеличивала общую выживаемость [4].

Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВХТ с ауто-ТГСК) сегодня рассматривается в качестве терапии первой линии у больных ММ в возрасте до 60–65 лет.

С целью контроля минимальной остаточной болезни для поддержания ремиссии после высокодозной терапии изучается назначение α -интерферона. D. Cunningham и соавт. показали, что назначение α -интерферона в дозе 3 млн МЕ/м² 3 раза в неделю позволяет достигать медианы безрецидивной выживаемости до 42 мес. по сравнению с 27 мес. в контрольной группе без лечения. В. Bjorkstrand с соавт. в ретроспективном анализе показали, что назначение α -интерферона после высокодозной терапии увеличивает не только безрецидивную выживаемость на 9 мес., но и почти на 2,5 года общую выживаемость.

Для точной и оперативной оценки противоопухолевой эффективности этапов терапии и выбора ее общего алгоритма необходимо применение высокочувствительных методов выявления минимальной остаточной болезни. На сегодняшний день оптимальным, с точки зрения чувствительности и доступности, методом определения клональных маркеров миеломных клеток следует считать многоцветную проточную цитометрию, которая позволяет выявлять 1 опухолевую клетку на 10–100 тыс. миелокариоцитов.

Применение этого метода контроля минимальной остаточной болезни (МОБ) позволяет построить алгоритм терапии с оптимальным сочетанием противоопухолевой эффективности и переносимости, что должно привести к достижению максимально возможных отдаленных результатов.

Материалы и методы исследования

Больному с установленным по стандартным критериям диагнозом ММ и определенным с помощью многоцветной проточной цитометрии исходным иммунным фенотипом миеломных плазматических клеток проводили терапию индукции ремиссии. ВХТ с двойной ауто-ТГСК была проведена 26 пациентам с ММ.

После проведения 2-го курса ВХТ через 3 и 6 мес. определяли содержание МПК в костном мозге. Пациентов с содержанием МПК в пределах 0–5 % переводили на поддерживающую терапию препаратами α -интерферона.

Пятеро пациентов, трое мужчин и две женщины, с ММ после 2-х курсов ВХТ с ауто-ТГСК получали поддерживающую терапию в

виде подкожного введения α -интерферона 3 млн МЕ 3 раза в неделю.

Один пациент в связи с непереносимостью интерферона (боли в мышцах, депрессия) прекратил прием препарата. В последующем у него развился рецидив заболевания, по поводу которого он получал терапию бортезомибом.

Оставшиеся 4 пациента продолжают поддерживающую терапию и находятся в состоянии истинной ремиссии.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе частоты ошибочных (ложноположительных и ложноотрицательных) прогнозов диагностических методов: многоцветной проточной цитометрии и цитоморфологического подсчета опухолевых клеток, были выявлены статистически значимые различия. Использование многоцветной проточной цитометрии позволило нам с более высокой точностью отслеживать содержание опухолевых клеток на различных этапах терапии. Результаты расчетов приведены в таблице 1.

Таблица 1 — Ошибки прогнозирования при использовании различных диагностических методов в группе пациентов с двойной аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

Метод диагностики	Количество ошибочных прогнозов	Количество верных прогнозов	p
Многоцветная проточная цитометрия	0	28	0,004
Цитоморфологический метод	8	20	

Так, у пациента С. Л. Н. после 2-го курса ВХТ в костном мозге наблюдается нормальное содержание плазматических клеток (1,5 %), но сохраняются клональные миеломные плазматические клетки (0,03 %). Динамика уменьшения опухолевого клона соответствовала положитель-

ной динамике клиничко-лабораторного статуса пациентов — уменьшению и исчезновению клинических и биохимических проявлений болезни.

Результаты поддерживающей терапии α -интерфероном у пациентов с ММ после ВХТ с двойной ауто-ТГСК представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Результаты поддерживающей терапии α -интерфероном у пациентов с множественной миеломой после высокодозной терапии с двойной аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

Вариант поддерживающей терапии	Рецидив	Ремиссия	p
Без интерферона	19	3	0,0023
С интерфероном	0	4	

Были выявлены статистически значимые различия между группами пациентов, у которых применялись различные варианты поддерживающей терапии: с интерфероном и без интерферона.

Длительность наблюдения в этой группе пациентов после начала терапии поддержания ремиссии составила 460 дней (367–753дня), терапия будет продолжена до начала рецидива или достижения 5 лет наблюдения.

Выводы

1. Уровень клональных плазматических клеток в костном мозге по результатам многоцветной проточной цитометрии является наиболее значи-

мым критерием противоопухолевого эффекта проводимой терапии, не зависящим от секреторной способности опухолевых клеток и продолжительности циркуляции миеломного парапротеина.

2. В соответствии с этим критерием результатом терапии может быть достижение «иммунофенотипической» полной ремиссии (клональные плазматические клетки в костном мозге не определяются, либо они присутствуют вместе с неклональными в суммарном количестве до 1,5 %), полной ремиссии (уровень клональных клеток до 1,5 %), частичной ремиссии (уровень клональных клеток от 1,5 до 5 %).

Для поддержания ремиссии заболевания пациенты с ММ после проведения ВХТ с двойной ауто-ТГСК нуждаются в длительной терапии α -интерфероном в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно длительно или до развития рецидива. В группе пациентов, получавших α -интерферон, частота ремиссий статистически значимо выше ($p < 0,05$), а частота рецидивов статистически значимо ниже ($p < 0,05$) по сравнению с группой пациентов, при лечении которых α -интерферон не использовался.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Андреева, Н. Е. Множественная миелома: прошлое, настоящее, будущее / Н. Е. Андреева // Гематология и трансфузиология. — 1998. — № 3. — С. 4–10.
2. Алкеран, лейкеран, милеран, 6-меркаптопурин, тиогуанин, веллферон, зовиракс в онкологической практике / М. А. Волкова [и др.]; под ред. М. А. Волковой. — М.: Полигран, 1994. — 96 с.
3. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council Trials between 1980 and 2002 / B. M. Augustson [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 23. — P. 9219–9226.
4. MacLennan, I. C. Objective evaluation of the role of vincristine in induction and maintenance therapy for myelomatosis. Medical Research Council Working Party on Leukaemia in Adults / I. C. MacLennan, J. Cusick, Br. J. Cancer. — 1985. — Vol. 52, № 2. — P. 153–158.

УДК 616.5-08+616.72-002

АУТОФИБРОНЕКТИН-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ КОНЦЕНТРАТ (АФТК) В ЛЕЧЕНИИ ТРОФИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ КОЖИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМИ ВАСКУЛИТАМИ И РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

**З. К. Карабудагова, С. А. Васильев, В. Л. Виноградов,
А. А. Козлов, Е. Е. Ефремов, Г. Ю. Белинин**

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
гематологический научный центр Министерства здравоохранения и социального развития
Российской Федерации, г. Москва**

Для повышения эффективности терапии трофических расстройств кожных покровов (эрозий и язв) нами разработан новый метод лечения с применением аутофибронектин-тромбоцитарного концентрата (АФТК). Метод основан на том, что обогащенную тромбоцитами аутоплазму пациента инкубируют на холоду с нефракционированным гепарином. АФТК используется для местного лечения трофических эрозий и язв кожи. При геморрагических васкулитах и ревматоидном артрите АФТК-эффективность заживления эрозивных поражений кожи составляет 100%; заживление трофических язв кожи отмечается в 93% случаев.

Ключевые слова: плазменный фибронектин, ростовой фактор тромбоцитов, тромбоциты, аутофибронектин-тромбоцитарный концентрат, трофические поражения кожи, геморрагический васкулит, ревматоидный артрит.

AUTOFIBRONEKTIN-THROMBOCYTE CONCENTRATE IN THE TREATMENT FOR TROPHIC SKIN LESIONS IN PATIENTS WITH ACUTE VASCULAR PURPURA AND ATROPHIC ARTHRITIS

**Z. K. Karabudagova, S. A. Vasiliev, V. L. Vinogradov,
A. A. Kozlov, E. E. Yefremov, G. Yu. Belinin**

**Federal State Budget Institution Hematological Research Centre of
Ministry of Public Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow**

To increase the efficacy of the therapy of trophic skin lesions (erosions, sores), we have developed a new treatment method with the application of autofibronektin-thrombocyte concentrate (AFTC). The method lies in the fact that a patient's thrombocyte-enriched autoplasm is cold incubated with non-fractional heparin. AFTC is used for local treatment for trophic skin erosions and sores. AFTC-efficacy of skin erosions healing makes up 100% in acute vascular purpura and atrophic arthritis, the healing of skin sores is observed in 93% cases.

Key words: plasmic fibronektin, thrombocyte growth factor, thrombocyte, autofibronektin-thrombocyte concentrate (AFTC), trophic skin lesions, acute vascular purpura, atrophic arthritis.

Введение

Лечение трофических поражений кожных покровов и соединительных тканей при геморрагических васкулитах и ревматоидном артрите является в настоящее время актуальной проблемой. Одними из важнейших естественных репарантов организма человека (факторов

заживления трофических повреждений органов и тканей) являются плазменный фибронектин и ростовые факторы тромбоцитов [1]. Клиническая эффективность плазменного фибронектина при лечении эрозивных и язвенных поражений кожи впервые была показана в работах С. А. Васильева и соавт. [2].