

ОПЛ без цитозина-арабинозида — использование ее приверженцами высоких доз антрациклинов, что может ухудшить в дальнейшем качество жизни больных. Последние данные, сравнивающие результаты объединенной франко-бельгийско-шведской группы и испанской группы РЕТНЕМА, показали преимущества включения высоких доз цитозина-арабинозида в терапию больных с количеством лейкоцитов более $10 \times 10^9/\text{л}$: 95,1 % полных ремиссий против 83,6 % в группе леченных без цитозина-арабинозида, меньшее количество рецидивов в течение 3 лет наблюдения (9,9 % по сравнению с 18,5 % в группе без цитозина-арабинозида) и лучшая выживаемость — 91,5 и 80,8 % соответственно. Был поднят вопрос и о необходимой дозе АТРА. Европейская группа по изучению ОПЛ опубликовала исследование, в котором сравнивалась эффективность дозы АТРА больше и меньше 1500 мг в течение курса. 5-летняя выживаемость составила 95,3 % в группе, получавшей более 1500 мг АТРА в периоде индукции, и 81,1 % — у получавших меньше этой дозы, а кумулятивный риск рецидива — 12,55 и 31,3 % соответственно.

Второй вопрос, который активно обсуждается, — это вопрос о месте триоксида мышьяка (АТО, As_2S_3) в терапии ОПЛ. Первое сообщение о возможности получения длительных

ремиссий при ОПЛ в результате монотерапии мышьяком появилось еще в 1992 г. Вначале он был применен для лечения рефрактерных больных и больных с рецидивом ОПЛ. Результаты превосходили все ожидания: в американском исследовании у 50 % больных с рецидивом после лечения АТРА были получены полные молекулярные ремиссии в результате одного 5-недельного курса, а после двух курсов — у 86 % пациентов. Последующие исследования показали, что наиболее высокие результаты достигаются при сочетании АТРА и АТО: в течение месяца лечения получено от 88 до 93 % полных ремиссий, почти все — молекулярные, с 2–5-летней выживаемостью от 86 до 98 %. Исследовательская группа из Китая опубликовала данные лечения 50 больных ОПЛ с рецидивом. Для индукции повторной ремиссии применялся только АТО, ремиссии получены у 49 больных. В другом китайском исследовании показано, что АТО может с успехом применяться амбулаторно для поддерживающей терапии.

Механизм действия АТО активно изучается в последние годы. Далеко не все еще ясно, но уже известно, что АТО индуцирует апоптоз путем воздействия на сигнальные апоптотические пути, регулируемые митохондриями. То, что АТО селективно воздействует на ОПЛ, но не на другие варианты ОНЛЛ,

связано с действием АТО на ген *PML*. Среди многих установленных путей действия АТО (активация каспазы 10, гена *TP53*), возможно, наиболее значимым является то, что АТО усиливает активность протеосомы 11S, которая ответственна за деградацию протеина PML как дикого типа, так и в составе PML-RARA.

Наконец, существует и третий вопрос — о необходимости поддерживающей химиотерапии у больных с молекулярной ремиссией. Этот вопрос возник потому, что среди длительно леченных больных ОПЛ стали описываться случаи развития миелодиспластических синдромов и ОНЛЛ. Этот вопрос в настоящее время не может считаться разрешенным. Поэтому рекомендуется всем больным, достигшим молекулярной ремиссии, в течение 2 лет применять АТРА. Остается неясным, нужны ли даже небольшие дозы химиотерапии больным, имеющим молекулярную ремиссию.

Вопрос о трансплантации при ОПЛ возникает только у больных с рецидивом. При достижении ремиссии им может быть показана трансплантация. Сейчас некоторыми клиниками применяется следующая стратегия: при достижении молекулярной ремиссии проводится сбор собственных стволовых клеток, а в случае развития рецидива в ремиссии рецидива — ауто-трансплантация.

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ

Подготовила Н. В. Медведева

Стандартом для лечения хронического миелолейкоза (ХМЛ) в настоящее время признана таргетная терапия иматинибом. Рекомендации по начальной терапии вновь диагностированного ХМЛ в хронической фазе (ХФ) базируются на результатах 72-месячного наблюдения за пациентами в исследовании IRIS. По результатам этого наблюдения, 82 % пациентов, получавших терапию иматинибом, достигли полного цитогенетического ответа (ПЦО), 76 % пациентов, у которых хоть раз получен ПЦО, сохраняли его к моменту последующего осмотра. Ответы на терапию были стойкими, общая 6-летняя выживаемость составила 88 %, а ежегодный риск прогрессии снижался со временем. К настоящему моменту 66 % пациентов продолжают получать иматиниб, 14 % — прогрессировали, 5 % — прервали прием

иматиниба из-за больших проявлений токсичности. Рецидивы чаще возникают у пациентов, которым потребовались снижение дозы или перерывы в терапии. Риск позднего рецидива минимален. Важно, что уровень неудач терапии достиг пика во второй год исследования и далее устойчиво снижался, что означало предопределенность неудачи у части пациентов, тогда как основная когорта осталась стабильной на довольно высоком уровне. С этим согласуются данные о том, что пациенты, достигшие ПЦО и сохраняющие его в течение 4 лет, имеют нулевой риск прогрессии в фазу акселерации и бластный криз.

Несмотря на то что большинство пациентов в хронической фазе ХМЛ с помощью иматиниба достигают длительной ремиссии с хорошим качеством жизни, 20–30 % вновь диагностиро-

ванных пациентов могут в дальнейшем нуждаться в альтернативном лечении. Кроме того, стало очевидным, что монотерапия иматинибом не у всех пациентов дает возможность получения долговременного результата.

Рекомендации по выявлению пациентов высокого риска. Важно четкое стадирование в момент постановки диагноза с учетом полного комплекса клинических и лабораторных данных, включающего оценку размера селезенки, клинический анализ крови и биопсию костного мозга с цитогенетическим исследованием. Использование при постановке диагноза методов FISH и качественной (низкочувствительной) ПЦР для *BCR-ABL* целесообразно только в том случае, когда при подзрении на миелополиферативное заболевание цитогенетика Ph-негативна или технически неинформативна. Сле-

дует помнить, что FISH не заменяет цитогенетическое исследование, т.к. могут быть упущены дополнительные клональные хромосомные аномалии в Ph-позитивных клетках (клональная цитогенетическая эволюция). Несмотря на то что прогностическое значение клональной цитогенетической эволюции, выявляемой в момент постановки диагноза ХМЛ, недостаточно понятно, эти данные необходимы как отправная точка при дальнейшем мониторинге, т.к. клональная цитогенетическая эволюция, происходящая во время терапии, указывает на высокий риск рецидива. Применение количественной ПЦР при постановке диагноза не требуется, т.к. оценка уровня *BCR-ABL* до начала терапии как самостоятельный показатель или как отправная точка для сравнения при последующем мониторинге не имеет прогностического значения. Кроме того, высокая чувствительность теста позволяет выявить низкий уровень *BCR-ABL* при других Ph-негативных миелолифферативных заболеваниях и даже у некоторых здоровых лиц.

Основным способом идентифицировать пациентов высокого риска является мониторинг ответа на терапию путем оценки редукции объема опухолевой массы в заданное время, чтобы установить критерии риска прогрессии заболевания. Клинический анализ крови контролируется еженедельно до момента стабилизации с последующим удлинением интервала. При достижении полного гематологического ответа (ПГО) выполняются цитогенетическое исследование костного мозга с оценкой не менее 20 метафаз через 6, 12 и 18 мес. или до достижения ПЦО. Целесообразность последующего цитогенетического контроля костного мозга при отсутствии роста уровня транскрипта *BCR-ABL* обсуждается. Получены данные о том, что у 5–10 % пациентов с ПЦО в Ph-негативных клетках возникают клональные цитогенетические аномалии, приводящие в ряде случаев к прогрессии в миелодиспластический синдром или острый миелобластный лейкоз.

После достижения ПЦО каждые 3 мес. необходим мониторинг транскрипта *BCR-ABL* методом количественной ПЦР. Следует учитывать, что применение данной методики в повседневной практике по-прежнему затруднено в силу сложностей стандартизации и оценки ее результатов. Требуется приведение полученных результатов в соответствие с международной шкалой, за 100 % значение которой принят используемый в исследовании IRIS в качестве базового средний уровень

транскрипта *BCR-ABL* у вновь диагностированного пациента. Значение 0,1 %, соответствующее 3 log редукции уровня транскрипта *BCR-ABL*, определено как большой молекулярный ответ (БМО). БМО после 12 мес. терапии ассоциируется с очень низким риском рецидива. Определение полного молекулярного ответа (ПМО), как отсутствие выявляемых транскриптов, остается в некоторой степени противоречивым. Обсуждается использование метода гнездовой ПЦР, сопоставимого по значимости с количественной ПЦР, в качестве вспомогательного способа подтверждения негативности. Необходимо подтверждение полученного результата при повторном исследовании независимого образца несколько недель спустя. ПМО прогнозирует очень низкий риск рецидива, однако он не равнозначен эрадикации заболевания.

Скрининг мутаций киназного домена *BCR-ABL*, являющихся наиболее частым механизмом развития резистентности к иматинибу и свидетельствующих о потере ответа на терапию, мог бы влиять на клиническое решение, однако описано транзитное их выявление у пациентов в устойчивой полной цитогенетической ремиссии.

Определение концентрации иматиниба в плазме не является рутинным методом мониторинга, однако оно может быть полезно в случае резистентности или выраженных побочных эффектов. Согласно результатам недавних исследований, самые низкие значения уровня иматиниба в плазме были выше у пациентов с ПЦО и БМО, чем у пациентов с менее глубоким ответом. В исследовании IRIS показано, что низкие показатели минимального уровня иматиниба в плазме соответствуют меньшей вероятности получения ПЦО или БМО. Соответственно, метод может быть полезен в выявлении пациентов, у которых целесообразна эскалация дозы препарата.

Диагностика резистентности к иматинибу

Опасность развития резистентности к иматинибу становится серьезной проблемой. Наиболее частой причиной ее развития является селекция лейкозных клонов с точечной мутацией в *ABL*-киназном домене. Эти мутации приводят к замещению аминокислот и препятствуют связыванию с иматинибом. Геномная амплификация *BCR-ABL*, модулирующая переносчиков лекарства и *BCR-ABL*-независимые механизмы также важны. Персистирование болезни — другой аспект, отчасти, воз-

можно, связанный с неспособностью иматиниба к эрадикации примитивных клеток-предшественников.

Первичная резистентность, т.е. недостижение в заданное время определенного уровня ответа на начальную терапию, определяемого в рекомендациях European Leukemia Net (ELN) как оптимальный или субоптимальный. Время достижения ответа важно для оценки последующего результата терапии. По данным исследования IRIS, **оптимальным** является получение ПГО через 3 мес. после начала терапии, большого цитогенетического ответа (БЦО, т.е. выявление менее 36 % Ph-позитивных метафаз) через 6 мес., ПЦО (Ph-негативность) через 12 мес. терапии и БМО к 18 мес. терапии.

Субоптимальным ответом является достижение после 3 мес. терапии частичного гематологического ответа (ЧГО). Поскольку на практике ЧГО может проявляться широким спектром признаков, от остающейся минимальной спленомегалии до значительного лейкоцитоза, в эту градацию объединены ситуации, очень различные по прогностической значимости. В связи с этим обсуждается необходимость пересмотра определения субоптимального ответа после 3 мес. терапии. К 6 мес. субоптимальным является достижение минимального цитогенетического ответа (36–95 % Ph-позитивных метафаз), неудачей считается отсутствие цитогенетического ответа. К 12 мес. терапии субоптимальным является ЧЦО (частичный цитогенетический ответ), к 18 мес. терапии — ПЦО.

Вторичная резистентность определена как потеря ответа любого уровня на любом этапе терапии. В том случае, если она предполагается только на основании повышения уровня транскрипта *BCR-ABL* при отсутствии каких-либо иных признаков потери ответа, необходимо подтвердить результат, особенно в случае низкого уровня транскрипта. В случае подтверждения роста уровня транскрипта *BCR-ABL* при повторном исследовании, убедившись в выполнении пациентом назначенной терапии (в т.ч. и путем определения концентрации иматиниба в плазме), проводят клиническое обследование пациента, выполняют клинический анализ крови, морфологическое и цитогенетическое исследование костного мозга и скрининг мутаций киназного домена *BCR-ABL*. Прогрессирование в продвинутую фазу заболевания предполагает, что ответ на терапию второй линии будет непредсказуем по длительности, поэтому там, где это возможно, реко-

мендуется аллогенная трансплантация стволовых клеток. Выявление мутации T315I прогнозирует неэффективность доступных клинической практике ингибиторов тирозинкиназ (ИТК). Ряд других мутаций, не вызывая полной резистентности, также может влиять на глубину ответа.

Субоптимальный ответ означает, что долговременная эффективность иматиниба сомнительна. При ЧЦО к 12 мес. терапии принятие решения о дальнейшей тактике не так однозначно, как при резистентности. Медленное, но постоянное уменьшение доли Ph-позитивных метафаз может оказаться прогностически более благоприятным, чем плато после изначального уменьшения, а в случае достижения ПЦО длительность его не зависит от того, насколько рано или поздно это произошло. В данной ситуации необходимо взвесить, насколько возможная польза продолжения терапии иматинибом превышает риск потенциального рецидива. Такие признаки генетической нестабильности лейкозного клона, как клональная цитогенетическая эволюция и мутации киназного домена с низким уровнем резистентности, предупреждают о повышенном риске возникновения в будущем истинной резистентности.

Надежным клиническим предсказателем ответа является шкала Sokal. Отдаленные результаты исследования IRIS, показали, что вероятность достижения ПЦО обратно пропорциональна степени риска по шкале Sokal, основанной на оценке содержания бластов и тромбоцитов в периферической крови, размера селезенки и возраста пациента. Низкий уровень ПЦО послужил обоснованием клинического исследования высокой дозы иматиниба (800 мг в день) у пациентов высокого риска по шкале Sokal. В отличие от пациентов, получавших интерферон- α , благоприятное прогностическое влияние ПЦО в ответ на терапию иматинибом преодолевает высокий риск, определяемый до начала терапии. Это обстоятельство диктует необходимость дальнейших усилий по выявлению способов идентификации пациентов в ХФ ХМЛ, которым не удастся достигнуть ПЦО, независимо от их риска в момент постановки диагноза. Поскольку практически все пациенты достигают ПГО, можно утверждать, что основная масса лейкозных клеток чувствительна к иматинибу и предсказание ответа требует анализа предшественников или стволовых клеток. Обсуждалась прогностиче-

ская значимость оценки трансмембранного транспорта иматиниба и *ex vivo* тестирования чувствительности клеток к иматинибу, однако полученные предварительные результаты требуют дальнейшего изучения.

Новые препараты в терапии ХМЛ

У 20–30 % пациентов, не ответивших на лечение иматинибом, возможен хороший ответ на терапию ИТК второй линии.

Второе поколение АТФ-конкурентных ингибиторов BCR-ABL

Нилотиниб (AMN107, Tassigna™; Novartis), так же как иматиниб, ингибирует активность Arg, Kit и PDGFR, но не ингибирует киназы семейства Src. Нилотиниб в 10–50 раз активнее иматиниба ингибирует пролиферацию и аутофосфорилирование BCR-ABL дикого типа и большинства мутантных вариаций этого гена, за исключением T315I. В эксперименте он гораздо активнее иматиниба редуцирует объем опухолевой массы и продлевает выживаемость трансплантированных мышей с BCR-ABL дикого типа и мутациями M351T и E255V.

Однако оба препарата — иматиниб и нилотиниб — в одинаковой степени подавляют CkrL-фосфорилирование в первичных клетках CD34+ при ХМЛ, что предполагает их равную способность ингибировать активность BCR-ABL. Кроме того, нилотиниб не индуцирует апоптоз в примитивной покоейшей популяции. По результатам II фазы клинических исследований нилотиниба ПГО, БЦО и ПЦО были получены в ХФ в 77, 57 и 41 % случаев, в фазе акселерации — в 26, 31 и 19 %, в фазе бластного криза — в 11, 40 и 29 % соответственно. Нилотиниб хорошо переносится, из наиболее значимых нежелательных явлений отмечены миелосупрессия III–IV степени и повышение уровня билирубина и активности липазы.

Ингибиторы двойного действия: семейства SRC- и ABL-киназ

Дазатиниб (BMS-354825, Sprysel; Bristol-Myers Squibb) — мульти-таргетный ингибитор, действующий на BCR-ABL, c-Kit, PDGFR, киназы семейства SRC и ряд других киназ. Он способен ингибировать пролиферацию и киназную активность BCR-ABL дикого типа и большинства мутаций, за исключением T315I. По результатам 15,2-месячного наблюдения во II фазе клинического исследования дазатиниба у пациентов с резистентностью и непе-

реносимостью иматиниба, ПГО, БЦО и ПЦО были получены в ХФ в 90, 52 и 39 % случаев, в фазе акселерации — в 39, 33 и 24 %, в фазе миелоидного бластного криза — в 26, 31 и 27 %, в фазе лимфоидного бластного криза — в 26, 50 и 43 % случаев соответственно. Длительный ответ в хронической фазе получен у 59 % пациентов с БЦО и у 49 % — с ПЦО. В продвинутых фазах заболевания достичь длительного ответа не удалось. Дазатиниб обычно хорошо переносится, однако миелосупрессия III–IV степени — явление нередкое, особенно в продвинутых стадиях. Негематологическая токсичность проявляется диареей, тошнотой, головной болью, периферическими отеками и плевральным выпотом. Резистентность к дазатинибу становится серьезной проблемой. Наиболее часто ее обуславливают мутации T315I и F317L. Дазатиниб значимо ингибирует CrkL-фосфорилирование клеток CD34+ при ХМЛ и обеспечивает в сравнении с иматинибом гораздо более полную редукцию клеток CD34+CD38– при ХМЛ, однако он не элиминирует большую часть фракции примитивных покоящихся клеток.

Бозатиниб (SKI-606; Wyeth) обладает потенциальной антипролиферативной активностью против иматиниб-чувствительных и резистентных BCR-ABL-позитивных клеточных линий, в т. ч. с мутациями Y253F, E255K и D276G, но не с мутацией T315I. Бозатиниб ингибирует пролиферацию клеток-предшественников, умеренно эффективен в отношении индукции апоптоза и не способен элиминировать популяцию примитивных покоящихся клеток. Первые результаты II фазы клинического исследования показывают эффективность бозатиниба у пациентов, ранее леченных иматинибом и другими ИТК. В отличие от дазатиниба бозатиниб значимо не ингибирует Kit и PDGFR и имеет более благоприятный профиль токсичности с преобладанием гастроэнтерологических расстройств. Миелосупрессия III–IV степени, как правило, встречается только в продвинутых стадиях.

На конгрессе обсуждались результаты преclinical и клинических исследований новых препаратов — ингибиторов белка теплового шока (Hsp90), гистондеацетилазы (HDAC), циклинзависимых киназ (Флавопиридол), новый класс аллостерических ингибиторов BCR-ABL, опухолевого супрессора PP2A и ряда других, действие которых направлено на преодоление резистентности

к применяемым в настоящее время ИТК. INNO 406 — двойной ингибитор ABL/LYN-киназ, в 55 раз более активно, чем иматиниб, воздействует на *BCR-ABL*-позитивные клеточные линии, в т. ч. с мутациями F317L, но не с мутацией T315I. В отличие от других ИТК II поколения INNO 406 ингибирует LYN-киназу, однако он не активен в отношении остальных SFK. Результаты исследования I фазы вселяют надежду на эффективность INNO 406 при резистентности к иматинибу. Преодоление резистентности к иматинибу, которая у 4–19 % пациентов обусловлена мутацией T315I, является сложной терапевтической задачей. В настоящее время, поскольку мутация T315I не поддается лечению современными ИТК, в случае ее обнаружения там, где это возможно по клинической ситуации, следует заняться поисками донора для аллогенной трансплантации. Препараты, воздействующие на мутацию T315I, представлены ингибиторами Авроракиназы МК-0457, РНА-739358, производным азаиндола SGX393 и рядом других молекул, которые, по данным предварительных результатов исследований I и II фазы, имеют перспективу терапевтической эффективности. Предстоит дальнейшая разработка этой проблемы.

Комбинация триоксида мышьяка (As_2O_3 , Trisenox) с иматинибом синергически ингибирует рост *BCR-ABL*-позитивных клеточных линий и индуцирует клеточную смерть в иматиниб-резистентных клеточных линиях, в т. ч. с мутациями Y253F и M351T, но не с мутацией T315I. Гомохаррингтонин (ННТ, Omacetaxine, Chemgenex) вызывает редукцию или исчезновение мутации T315I у резистентных к иматинибу пациентов. У пациентов с БЦО, достигнутым с помощью иматиниба, добавление к терапии гомохаррингтонина приводит к

редукции на 1 log уровня транскрипта *BCR-ABL* у 50 % пациентов. Ингибитор протеасом бортезомиб (PS-341, Велкейд, Millenium Pharmaceuticals) ингибирует пролиферацию и индуцирует блок клеточного цикла в фазе G_2/M и способствует апоптозу чувствительных и резистентных к иматинибу клеточных линий ХМЛ. Положительные результаты получены при последовательном воздействии на клеточные линии иматиниба и малых доз бортезомиба, а также при сочетании бортезомиба с флавопиридолом или с HDI SAHA.

Исследование *in vitro* комбинации иматиниба с ингибитором ДНК-метилтрансферазы децитабином (5-aza-2-deoxycytidine, SuperGen) выявило синергизм ингибции *BCR-ABL*-позитивных клеточных линий, в т. ч. с мутациями Y253F и M351T. К сожалению, воздействие данной комбинации на мутацию T315I гораздо менее результативно, чем при применении только децитабина.

Пилотные исследования ингибиторов фарнезилтрансферазы типа фарниба (Tipifarnib, R115777, Johnson & Johnson Pharmaceutical), лонафарниба (Lonafarnib, SCH66336, Shering-Plough) и BMS-214662 не дали обнадеживающих результатов, однако показана способность лонафарниба повышать чувствительность примитивных покоящихся *BCR-ABL*-позитивных предшественников к иматинибу.

Терапия, направленная против лейкозных стволовых клеток

На основании результатов исследований возникло понимание того, что воздействие на *BCR-ABL*-тирозинкиназу не приводит к излечению ХМЛ, т. к. не способствует эрадикации покоящихся стволовых клеток.

Менее 5 % пациентов в ХФ ХМЛ достигают БМО с помощью ИТК. У

пациентов в продвинутых фазах ХМЛ, изначально ответивших на монотерапию ИТК, неизбежно возникает рефрактерный к терапии рецидив, обусловленный амплификацией *BCR-ABL* или мутациями. Это обстоятельство побуждает к поиску методов раннего выявления генетических и эпигенетических событий, которые вызывают прогрессию и могут подвергаться таргетной терапии. Последовательность молекулярных событий, приводящих к невосприимчивости терапии ингибиторами, так же как и клеточная структура, в которой они происходят, окончательно не определена. Исследования демонстрируют персистенцию покоящихся стволовых клеток, которые невосприимчивы к терапии ИТК и способствуют прогрессированию ХМЛ. Однако диагностическая, прогностическая и терапевтическая значимость эпигенетических и генетических механизмов самоподдержания, выживания и aberrантной дифференциации лейкозных стволовых клеток у пациентов в развернутых стадиях ХМЛ требует дальнейшего проспективного изучения в рамках клинических исследований.

Необходимы клинические исследования высокоактивной терапии, направленной против лейкозных стволовых клеток в комбинации с ингибиторами *BCR-ABL*, ингибиторами пути самоподдержания, а также, возможно, в сочетании с антагонистами пути выживаемости. Предполагается, что такие подходы смогут остановить прогрессию ХМЛ путем эрадикации популяции лейкозных стволовых клеток, являющейся резервуаром для рецидива и трансформации в бластный криз. В настоящее время в случае дальнейшего прогрессирования болезни по-прежнему там, где это возможно, рекомендуется аллогенная трансплантация стволовых клеток.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

Подготовил Е. А. Никитин

Терапия первой линии: новый стандарт, режим FCR

На юбилейной конференции были впервые представлены результаты сравнительного рандомизированного исследования CLL8 германской группы по изучению лимфом. В этом исследовании сравнивались режимы FC и

FCR в терапии первой линии больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом (В-ХЛЛ). Дозы флударабина и циклофосфана были стандартны — 25 и 250 мг/м² соответственно. Доза ритуксимаба в первом цикле 375 мг/м², на последующих — 500 мг/м². Проводилось по 6 циклов терапии (каждые

28 дней). Профилактическое назначение антибиотиков и ростовых факторов не предусматривалось.

С июля 2003 г. по март 2006 г. было включено 817 больных. В этом исследовании много нового. Прежде всего, важнейшим критерием включения стала оценка индекса коморбидности