

Определение эффективности эксиджада у пациентов с миелодиспластическим синдромом, осложненным трансфузионным гемосидерозом

Г.А. Дудина, А.К. Голенков, Т.Д. Луцкая, Т.А. Митина, Е.В. Катаева, Е.В. Трифонова, Л.Л. Высоцкая, И.В. Буравцова
Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Введение. Эксиджад (деферазирокс) – в настоящее время в России единственный пероральный препарат для специфического лечения трансфузионного гемосидероза у больных с анемическим синдромом. Цель исследования – определение эффективности эксиджада как хелаторного лечения у больных с миелодиспластическим синдромом (МДС), осложненных трансфузионным гемосидерозом и анализ переносимости препарата.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 26 больных (средний возраст 58 лет). Всем больным на момент обследования было проведено не менее 6–8 гемотрансфузий за последние 12 мес наблюдения. Терапию деферазироком начинали при содержании ферритина сыворотки крови выше 1000 мкг/л. Начальная доза составляла 20 мг/кг массы тела у больных с количеством гемотрансфузий менее 4 в месяц и ферритином ниже 3000 мкг/л. Доза 30 мг/кг рекомендована пациентам получающих более 4 трансфузий в месяц и с уровнем ферритина выше 3000 мкг/л. Длительность наблюдения 6 мес. Лечение эксиджадом назначено 8 больным (в дозе 20 мг/кг – 6, 30 мг/кг – 2 больных). Содержание железа контролировали ежемесячно путем измерения уровня ферритина, кроме этого 1 раз в месяц определяли содержание креатинина, печеночных ферментов.

Результаты и обсуждение. В результате обследования выявлено, что у 22 из 26 больных содержание ферритина превышало верхнюю границу нормы (250 мкг/л), у 18 содержание

ферритина выше 1000 мкг/л, из них у 6 – выше 2500 мкг/л. У 8 больных была необходимость в проведении заместительной гемотрансфузионной терапии ежемесячно, в среднем до 5–6 переливаний за госпитализацию. Среднее содержание ферритина у 8 больных до начала лечения составило 4100 мкг/л, после 6 мес приема препарата – 2900 мкг/л. При терапии эксиджадом отмечено у 1 больного на 2-м месяце приема препарата повышение содержания креатинина сыворотки до 100 мкмоль/л, без признаков почечной декомпенсации, самостоятельно регрессирующее до нормы к 3-му месяцу лечения. У 2 больных в первые 2 нед приема препарата зарегистрировано появление тошноты. Дальнейший прием препарата сопровождался дополнительным назначением ферментов поджелудочной железы, метоклопрамида в течение 10–14 дней. Доза эскалирована с 30 мг/кг до 20 мг/кг в течение 2 нед у 1 больного с последующим возвратом к прежней дозе. Всем больным, получающим деферазирокс рекомендовано соблюдение диеты (стол 5) в первые недели приема. Отчетливых признаков нарастания токсического эффекта не отмечено.

Заключение. Своевременное назначение хелаторов железа имеет высокую эффективность в снижении уровня ферритина сыворотки крови у больных МДС, существенно улучшая тем самым качество жизни больных. Хорошая переносимость эксиджада (деферазирока) позволяет осуществлять длительный контролируемый прием препарата.

Волосатоклеточный лейкоз; особенности морфо-функциональной диагностики

О.А. Дягилева¹, И.Н. Наумова¹, А.Н. Хвастунова², Т.Г. Сарычева¹, Л.С. Аль-Ради¹

¹ ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России; ² Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва

Введение. Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) – хроническое лимфопролиферативное заболевание, выделенное из хронического лимфолейкоза в связи с особой клинической картиной и иной тактикой лечения. Свое название ВКЛ получил по морфологии лимфоидных клеток выявляемых в крови и костном мозге часто случайно, поскольку начало болезни длительно протекает бессимптомно. Известны типичная и вариантная формы заболевания (без лейкопении). Отличительной чертой метаболизма в лимфоидных клетках при ВКЛ является наличие таргратрезистентной кислой фосфатазы (ТРКФ). Клетки при вариантной и типичной формах ВКЛ имеют морфологическое сходство между собой и с другими лимфопролиферативными заболеваниями, что затрудняет их диагностику. В данной работе диагноз ВКЛ устанавливали на основании общепринятых лабораторных исследований и специальных диагностических критериев, включающих в себя морфо-цитохимические исследования лимфоцитов периферической крови и костного мозга, положительного теста ворсинчатых клеток (ВК) на кислую фосфатазу и характерный фенотип ВК с помощью метода клеточного биочипа.

Материалы и методы. В данной работе было обследованы 30 первично-диагностированных больных ВКЛ: из них 20 – с типичной формой заболевания (лейкопения), 10 – с вариантной формой (лейкоцитоз или нормальное количество лейкоцитов).

Результаты и обсуждение. Всем больным была проведена реакция на ТРКФ в лимфоцитах периферической крови и костного мозга, которая была резко положительна (51–95%) и не подавлялась ингибитором тартаровой кислотой (ТК). Основу биочипа составляла прозрачная подложка с иммобилизованными на ней в определенных местах антителами к

35 различным поверхностным CD-антигенам лейкоцитов. За счет инкубации биочипа с суспензией лимфоцитов в области иммобилизации антител достигалась плотность связывания клеток, в 100–1000 раз превышающая плотность в мазке, что позволяло обнаруживать даже редко встречающиеся ВК, и в то же время лимфоциты оказывались систематизированы по своим поверхностным антигенам. Исследовали периферическую кровь больных ВКЛ, обнаружены CD11c⁺⁺, CD19⁺⁺, CD22⁺⁺, CD25⁺ и CD103⁺-лимфоциты с ворсинчатым или фестончатым краем цитоплазмы. У 2 из 8 больных ВК также были положительными по CD2. ВК, положительных по CD5, CD10, CD23, не найдено. По данным иммунофенотипа клеток различий между типичной и вариантной формой ВКЛ не обнаружено.

Поскольку отличительным признаком ВКЛ является миелофиброз, в работе был изучен метаболизм зрелых гранулоцитов с помощью реакции на щелочную фосфатазу (ЩФН). Проведено сопоставление результатов оценки активности щелочной фосфатазы зрелых гранулоцитов крови у первично-диагностированных больных ВКЛ как с типичной, и вариантной формах ВКЛ, так и у больных с лимфомой маргинальной зоны. У всех обследованных больных отмечена высокая активность фермента с колебаниями от 100 до 250 единиц Карлов. У больных с лимфомой маргинальной зоны, имеющих сходную клинико-лабораторную картину с ВКЛ, активность ЩФН была невысокой.

Заключение. У больных с типичной и вариантной формами ВКЛ не обнаружено морфо-цитохимических и иммунофенотипических различий в лимфоцитах и гранулоцитах. ЩФН может быть дополнительным лабораторным признаком, позволяющим разграничить ВКЛ и лимфому маргинальной зоны селезенки.

Поддерживающая терапия хронического лимфолейкоза

Т.П. Загоскина, Е.Н. Зотина, О.В. Малых, Е.Е. Криницына, А.В. Кудрявцева
ФГБУН Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России

Введение. Применение в последние годы флударабинсо-держажих режимов терапии в комбинации с моноклональ-

ными анти-CD20-антителами значительно улучшило показатели беспродвинутой и общей выживаемости больных

хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). Однако избежать рецидивов у значительной части пациентов, к сожалению, не удастся, так как остается открытым вопрос о возможности полной эрадикации опухолевого клона при данной неоплазии. Исходя из этого, основной задачей на современном этапе является разработка стратегии, позволяющей удлинить безрецидивный период заболевания. В настоящее время известно, что ритуксимаб обладает рядом свойств, которые не исключают возможность использовать его в качестве поддерживающей терапии. Целью настоящей работы явилась оценка эффективности и безопасности поддерживающей терапии ритуксимабом после индукционной химио- или иммунохимиотерапии у больных ХЛЛ.

Материалы и методы. В исследование включены 217 больных ХЛЛ в стадии ремиссии. Медиана возраста составила 59 лет. Ремиссия заболевания была получена в результате индукционной терапии по программе RFC (ритуксимаб, флударабин, циклофосфан) у 119 больных и FC (флударабин, циклофосфан) – у 98. Полная ремиссия наблюдалась у 132 (61%) больных, частичная ремиссия – у 85 (39%). После окончания 6 курсов химио- или иммунохимиотерапии больные были рандомизированы либо на наблюдение ($n = 107$), либо на поддерживающую терапию ритуксимабом в виде 4 еженедельных введений (375 мг/м^2) каждые 6 месяцев в течение 2 лет ($n = 110$).

Результаты и обсуждение. На фоне поддерживающей терапии у 93% больных сохранялся общий ответ, полученный после 1-й линии терапии RFC. В то же время у больных без поддерживающей терапии ответ на лечение оставался лишь у 71% больных. Среди больных без поддерживающей

терапии развитие рецидива заболевания отмечалось значительно чаще, чем у больных, получающими ритуксимаб ($\chi^2 = 8,574$; $p = 0,003$). У лиц, пролеченных комбинацией FC, ответ на терапию сохранялся на фоне поддерживающей терапии у 80% больных, без поддерживающей терапии – у 46%. Частота рецидивов на поддерживающей терапии составила 20%, а без нее – 54% ($\chi^2 = 10,875$; $p < 0,001$).

Сравнительный анализ безрецидивной выживаемости (БРВ) больных ХЛЛ, получивших различные режимы терапии, выявил значительную разницу. Так, у больных, завершивших программу RFC с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом, медиана БРВ не достигнута, тогда как у больных без поддерживающей терапии ритуксимабом, составила 43 мес ($p = 0,003$). Также существенно отличались соответствующие показатели у больных, получавших комбинацию FC с дальнейшей поддерживающей терапией ритуксимабом, у которых медиана БРВ оказалась не достигнутой в противоположность больным из группы наблюдения, у которых медиана БРВ равнялась 23 мес ($p = 0,028$). На протяжении проведения поддерживающей терапии ритуксимабом признаков дополнительной токсичности не отмечено. Мониторинг показателей иммунного статуса и иммунофенотипа клеток ХЛЛ в процессе поддерживающей терапии показал, что ритуксимаб не вызывает дополнительной депрессии клеточного и гуморального звеньев иммунитета и контролирует минимальную остаточную болезнь.

Заключение. У больных ХЛЛ в стадии ремиссии поддерживающая терапия ритуксимабом является эффективной, безопасной и способствует улучшению отдаленных результатов лечения.

Неходжкинские лимфомы в Архангельской области

А.М. Зверев, М.Л. Левит, О.Н. Бурдаева

Архангельский областной клинический онкологический диспансер; Северный государственный медицинский университет, Архангельск

Согласно общемировой статистике неходжкинские лимфомы (НХЛ) составляют около 70% в группе опухолей лимфатической системы, в Архангельской области их доля несколько выше – 76%. Среднегодовая заболеваемость НХЛ в России составляет 6,45 на 100 000 населения, в Архангельской области этот показатель не превышает общероссийский (6,37 на 100 000 населения). Целью настоящего исследования явилось изучение эпидемиологии и демографических особенностей НХЛ по материалам CANCER-регистра Архангельской области за 2000–2010 гг.

За период с 2000 по 2010 гг. в Архангельской области зарегистрировано 372 больных НХЛ, из них 208 (55,9%) лиц мужского пола и 164 (44,1%) лиц женского пола в возрасте от 6 мес до 83 лет (средний возраст 54,6 года). Наибольшее количество больных отмечено в возрастной группе 61–70 лет – 103 (27,7%), из них было больше лиц мужского пола – 56 (54,4%). Лица моложе 20 лет было 32 (8,6%), из них больных мужского пола было больше (62,5%), чем женского. Доля городского населения с впервые выявленной НХЛ превышает удельный вес больных НХЛ среди сельского населения (62,6% больных с впервые диагностированной НХЛ проживали в городе, 38,4% – в сельской местности). Однако первичная заболеваемость НХЛ сельского населения оказалась выше, чем городского – 6,4 и 3,6 на 100 000 населения соответственно. Абсолютный показатель первичной заболеваемости НХЛ по области за исследуемый период возрос с 2,3 до 4,4 на 100 000 населения. При анализе первичной заболеваемости НХЛ за

2006–2010 гг. особенно высокий уровень отмечен в крупных городах: в Северодвинске в 2008 г. – 7,7 на 100 000 населения, а в Архангельске в 2007 г. – 5,4 на 100 000 населения. Из 260 случаев уточненных морфологических вариантов преобладали: диффузная В-крупноклеточная лимфома – у 79 (30,4%) и диффузная В-мелкоклеточная лимфома – у 78 (30%), фолликулярная лимфома – у 30 (11,5%), лимфобластная лимфома – у 26 (10%), Т-клеточная – у 31 (11,9%), из них с грибовидным микозом – у 4, диффузная смешанная – у 10 (5%); лимфома Беркитта – у 2 (0,7%). Из 278 больных с известной стадией заболевания на момент постановки диагноза 1-я стадия выявлена у 14 (5%), 2-я стадия – у 68 (24,5%), 3-я стадия – у 97 (34,9%), 4-я стадия – у 99 (35,6%). Таким образом, 70,5% больных имели далеко зашедшие стадии заболевания, что свидетельствует о поздней диагностике.

Выводы:

1. За исследуемый период (2000–2010) в Архангельской области отмечен рост уровня первичной заболеваемости НХЛ в 1,9 раза.
2. Удельный вес больных НХЛ является наиболее высоким в возрастной группе 61–70 лет, что соответствует общемировой статистике.
3. НХЛ у 2/3 больных диагностируется в поздних стадиях заболевания (3–4 стадия)
4. 5-Летняя выживаемость больных НХЛ в Архангельской области в среднем соответствует общемировым показателям (45,7%).

Множественная миелома у населения Архангельска

О.Н. Зверева

Северный государственный медицинский университет, Архангельск

Введение. Злокачественные новообразования лимфатической и кровяной ткани (гемобластозы) занимают в Архангельской области 7-е место в структуре онкологической заболеваемости. Значимую по удельному весу группу гемобластозов формируют острые и хронические лейкозы, а также парпротеинемические гемобластозы. Нами постав-

лена задача создания "Регистра лейкозов по Архангельской области".

Материалы и методы. Изучена первичная заболеваемость острыми и хроническими лейкозами и парпротеинемическими гемобластозами населения Архангельской области по данным формы № 090/у "Извещение о больном с