

2. Частота больших геморагий составила 4,3 случая на 100 человеколет риска, малых — 15,3 на 100 человеколет риска. Большинство больших кровотечений 45,4% развилось на 1 месяце терапии. Предиктором кровотечения было бессимптомное повышение МНО больше 3.

3. Оптимальным для пациентов с восстановленным синусовым ритмом и высоким риском тромбоэмболических осложнений является постоянный прием варфарина.

Литература

1. Длительная терапия непрямыми антикоагулянтами больных с мерцательной аритмией без поражения клапанов сердца (проспективное наблюдение) / Е.С. Кропачева, Е.П. Панченко, А.Б. Добровольский и др. // Кард. - 2004. - № 7. - С. 10–16.

2. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society // Circulation. - 2006. - Vol. 114, N 7. - P. 257 - P. 354.

3. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation / M.C. Fang, Y. Chang, E.M. Hylek et al. // Ann Intern Med. - 2004. - Vol. 141. - P. 745–752.

4. Bungard T.J. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? / T.J. Bungard, W.A. Ghali, K.K. Teo // Arch. Intern. Med. - 2000. - Vol.160. - P. 41–6.

5. Flegel K. M. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. / K. M. Flegel, M.J. Shipley, G. Rose // Lancet. - 1987. - Vol.1. - P.526–529.

6. Gorter J. W. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors Stroke Prevention in

Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) / J.W. Gorter // Neurology. - 1999. - Vol. 53. - P.1319–1327.

7. Hart R.G. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. / R.G. Hart, L.A. Pearce, M.I. Aguilar // Ann. Intern. Med. - 2007. - Vol.146. - P. 857–867.

8. Hemorrhagic complications of oral anticoagulant therapy: results of prospective multicenter study ISCOAT (Italian Study of Complications of Oral Anticoagulant Therapy) / G. Palareti, N. Leali, S. Coccheri et al. // Ital. Cardiol. - 1997. - Vol. 27. - P. 237–243.

9. ISCOAT Study Group (Italian Study of Complications of Oral Anticoagulant Therapy). Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding. A Multicenter Inception Cohort Study / V. Pengo, C. Legnani, F. Noventa // Thromb. Haemost. - 2001. - Vol. 85. - P. 418–422.

10. Landefeld C. S. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy / C.S. Landefeld, L. Goldman // Am. J. Med. - 1989. - Vol. 87. - P. 144–152.

11. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group / S.D. Fihn, M. Memmel, D. Matin et al. // Ann. Intern. Med. - 1993. - Vol.118. - P. 511–520.

12. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) Trial phase: hemorrhagic manifestation and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase / A.K Rao, C. Prat, A. Berke et al. // J. Am. Coll. Cardiol. - 1988. - Vol.11. - P.1–11.

13. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study / A.S. Go, E.M. Hylek, L.H. Borowsky et al. // Ann. Intern. Med. - 1999. - Vol.131. - P.927–934.

14. Wolf P.A. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: The Framingham Study. / P.A. Wolf, T.R. Dawber, E.Jr. Thomas et al. // Neurology. - 1978. - Vol.28. - P.973–977.

Возрастание резистентности к ритуксимабу в комбинации с полихимиотерапией при рецидивах индолентных лимфом. Обзор литературы и собственный опыт

Ю.А. Алексеева, Р.И. Вабищевич, Е.Н. Горюнова, Л.Л. Гиршова, А.В. Петров, Н.В. Медведева, А.Ю. Зарицкий

Отделение гематологии, онкологии с применением химиотерапии взрослых.
ГУЗ Городская больница № 31, Санкт-Петербурга.

Резюме

Пациенты с индолентными неходжкинскими лимфомами исходно чувствительны к комбинации химиотерапии и ритуксимаба. В рецидиве же ответ на лечение снижается до 50%. В статье обсуждаются возможные механизмы резистентности к ритуксимабу.

Ключевые слова: неходжкинская лимфома, резистентность к ритуксимабу

Под термином «индолентное течение» лимфомы подразумевается медленный темп прогрессирования заболевания, высокая частота рецидивов даже после достижения полных ответов, невозможность полного излечения. К индолентным относят фолликулярные

лимфомы, лимфому маргинальной зоны, лимфоцитарную/ХЛЛ и лимфо-плазмочитарную лимфомы.

Наиболее эффективными комбинациями полихимиотерапии при данных видах НХЛ являются режимы CHOP, CVP, FCM. Добавление ритуксимаба приводит

к возрастанию частоты полных ответов и удлинению времени без прогрессии. [1] В случае развития рецидива заболевания эффективность терапии ритуксимабом снижается — не менее 50% пациентов будут нечувствительны к данному методу терапии. [2] Определенная корреляция существует между чувствительностью к лечению ритуксимабом и гистологическим вариантом опухоли, однако нет пропорциональной зависимости со степенью экспрессии CD 20 рецептора на поверхности клетки. [3] При проведении повторной биопсии при рецидиве у ранее получавших ритуксимаб пациентов, нередко отмечается снижение, а иногда и исчезновение экспрессии молекулы CD20. Может сложиться ложное впечатление, что потеря антигена ответственна за неэффективность терапии. В действительности же происходит насыщение рецепторов ритуксимабом и иммуногистохимическое исследование дает ложно отрицательный результат. Этот факт подтверждает возможность активного связывания опухолевых клеток с радиоиммуноконъюгатами (зевалин) при рефрактерности к ритуксимабу. [4] За худший ответ при рецидивах неходжкинских лимфом предположительно отвечает активация опухолью дополнительных сигнальных путей, худшая проницаемость молекулы ритуксимаба в плохо васкуляризованную ткань лимфоузлов и через гематоэнцефалический барьер. [5, 6]

Пациенты и методы: В исследовании, проведенном на базе городской больницы №31 Санкт-Петербурга ретроспективно проанализированы общая выживаемость, частота ответа и неэффективность применения комбинаций химиотерапии с ритуксимабом при рецидивах индолентных лимфом. В исследование вошли 32 пациента, средний возраст составил 55 лет. Гистологические варианты: лимфома маргинальной зоны, лимфоцитарная / ХЛЛ, фолликулярная и лимфо-плазмочитарная лимфома. Верификация диагноза осуществлялась лабораториями иммуногистохимии ЦНИРРИ и ЛОКБ (Ю.А. Криволапов, Е.Е. Леенман). Ранее пациенты получили 2–3 линии химиотерапии без ритуксимаба. В исследовании пациентам проводилось лечение СНОР, FC, FCD в комбинации с ритуксимабом в дозе 375 мг/м². Для анализа использованы методы дескриптивной статистики и анализ выживаемости методом Каплан-Мейер.

Результаты: 5-летняя выживаемость в группе комбинации полихимиотерапии и ритуксимаба составила 87%, что достоверно выше чем в группе исторического контроля (полихимиотерапия без ритуксимаба) — 64%. Частота общего ответа в исследуемой группе 68,5%, полных ремиссий — 56%. 8 пациентов оказались рефрактерны к комбинированной терапии. Рефрактерность наблюдалась в случаях:

- присутствует длительно существующая, плоховаскуляризованная, склерозированная опухоль диаметром более 5 см

- наличие нейтролейкемии
- трансформация в более агрессивную лимфому
- наличие экстранодальных поражений (почки, кишечник, яичники)
- абдоминальная локализация лимфоаденопатии.

Обсуждение: Рефрактерность к ритуксимабу может быть обусловлена как биологией опухоли, так и осо-

бенностями макроорганизма. Действие ритуксимаба реализуется через антителозависимую, комплементопосредованную цитотоксичность, прямую индукцию апоптоза и вакциноподобный эффект посредством антигенспецифических Т-клеток. Эффективность не пропорциональна степени экспрессии молекул CD20 на поверхности опухолевой клетки. Снижение эффективности возможно за счет изменений в интрацеллюлярном компоненте молекулы CD20, гиперактивации опухолевых сигнальных путей NF- κ B, bcl-2. [7] Комбинация ритуксимаба с фармакологическими ингибиторами этих молекул может привести к повышению ответа, в связи с этим интересно продолжающееся исследование 3-ей фазы сочетания ритуксимаба и бортезомиба.

В организме для реализации действия ритуксимаба необходимо достаточное количество цитотоксичных клеток, несущих Fc γ рецептор. Более высокий ответ (90% против 51%) наблюдается в случае гомозиготного по 158 позиции (валин-валин против фенилаланин-фенилаланин) рецептора Fc γ . (2) Вариабельность Fc γ -рецептора предположительно больше влияет на чувствительность к первичной терапии. Отделение гематологии городской больницы №31 было участником международного клинического исследования 2 фазы по изучению эффективности комбинации ритуксимаба с интерлейкином-2 при рецидивирующих и рефрактерных фолликулярных лимфомах. Были получены результаты, не зависящие от вариабельности Fc γ -рецептора. Гипотеза об активации антителозависимой цитотоксичности ритуксимаба под влиянием интерлейкина-2 не нашла подтверждения. Частота общего ответа при использовании комбинации ритуксимаба и интерлейкина-2 в сравнении с монотерапией ритуксимабом составила 40,5% и 50,5% соответственно ($p > 0,05$). [8]

Гиперэкспрессия ингибиторов комплемента CD55, CD59 в организме может стать причиной снижения ответа на ритуксимаб. Синергизм ритуксимаба и флударабина происходит благодаря супрессии ингибиторов комплемента CD55, CD59 под влиянием последнего. [9]

Ритуксимаб является гуманизированным моноклональным антителом и за счет компонента мышьяного белка возможна выработка антител к препарату, что также сопряжено с уменьшением эффективности. Однако, это происходит редко в силу выраженной иммуносупрессии у пациентов с индолентными лимфомами. В данном случае путем решения проблемы будет назначение новых молекул анти- CD20, не содержащих чужеродный белок.

Литература

1. Armitage JO and Weisenburger DD. (1998). *J. Clin. Oncol.*, 16, 2780–2795.
2. Ghielmini M, Rufibach K, Salles G, et al. Single agent rituximab in patients with follicular or mantle cell lymphoma: clinical and biological factors that are predictive of response and event-free survival as well as the effect of rituximab on the immune system: a study of the Swiss Group of Clinical Cancer Research (SAKK). *Ann Oncol.* 2005; doi:10.1093
3. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, Heyman MR, Bence-Bruckler I, White CA, Cabanillas F, Jain V, Ho AD, Lister J, Wey K, Shen D and Dallaire BK. (1998). *J. Clin. Oncol.*, 8, 2825–2833
4. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with

rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2002;20:3262–3269

5. Harjunpaa A, Wiklund T, Collan J, Janes R, Rosenberg J, Lee D, Grillo-Lopez A and Meri S. (2001). *Leukemia Lymphoma*, 42, 731–738.

6. Osterborg A, Dyer MJ, Bunjes D, Pangalis GA, Bastion Y, Catovsky D and Mellstedt H. (1997). *J. Clin. Oncol.*, 15, 1567–1574

7. Jazirehi AR, Bonavida B. Cellular and molecular signal transduction pathways modulated by rituximab (rituxan, anti-CD20 mAb) in non-Hodgkin's lymphoma: implications in chemosensitization and therapeutic intervention. *Oncogene*. 2005;24:2121–2143.

8. Nieves Diaz, MD*, Eugeny A. Osmanov, MD*, Yulia A. Alexeeva, MD*, Mikhail Yu Byakhov, MD*, Oleg N. Lipatov, MD*, Sergey K. Kravchenko, MD*, Ilya S. Zuzgin, MD*, Felix T. Garzon, MD*, Laurence Elias, MD* and Philippe Solal-Celigny, MD. Safety and Tolerability of the Combination of Interleukin-2 (rIL-2) and Rituximab in Patients with Refractory/Relapsed Follicular Non Hodgkin Lymphoma. Preliminary Data from the Pearl Study. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2005 106: Abstract 4783

9. Golay J, Zaffaroni L, Vaccari T, et al. Biologic response of B lymphoma cells to anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in vitro: CD55 and CD59 regulate complement-mediated cell lysis. *Blood*. 2000;95:3900–3908

Мультидисциплинарная реабилитация больных с сердечно-сосудистой патологией — неотъемлемый компонент высокотехнологичных методов лечения

Дидур М.Д., Кутузова А.Э., Евдокимова Т.А.

ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий», Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова.

Резюме

Высокотехнологичные методы лечения подразумевают внедрение мультидисциплинарного реабилитационного вмешательства, обеспечивающего достижение максимально возможной физической, психической, профессиональной, экономической и социальной независимости больного. Кардиолог или кардиохирург координируют деятельность остальных членов мультидисциплинарной команды — специалистов по физической и психологической реабилитации, диетолога, преподавателя «школы пациента». Необходимо, чтобы работа мультидисциплинарной команды проводилась на всех этапах оказания высокотехнологичной медицинской помощи кардиологическим больным, в частности, в период предоперационной подготовки, а также после завершения стационарного и санаторного лечения. Деятельность мультидисциплинарной реабилитационной службы невозможна без научного обоснования стандартов ранней реабилитации и восстановительного лечения, контроля за эффективностью выполняемых мероприятий, а также соответствующего материально-технического оснащения и подготовки сертифицированных специалистов.

Ключевые слова: мультидисциплинарная реабилитация, мультидисциплинарная команда, высокотехнологичная медицинская помощь.

В современной кардиологической практике высокотехнологичные методы лечения подразумевают внедрение сопутствующего реабилитационного вмешательства, которое, согласно определению экспертов ВОЗ [8], представляет собой «совокупность мероприятий, призванных обеспечить лицам с нарушенными в результате заболеваний функциями приспособление к новым условиям жизни в обществе». Таким образом, основной целью реабилитации является достижение максимально возможной (индивидуальной) полноценности, а также физической, психической, профессиональной, экономической и социальной независимости больного, что, в свою очередь, определяет комплексность и взаимное сочетание физического, психического и социального компонентов восстановительного лечения.

С помощью регулярных физических тренировок у кардиологических больных возможно повышение аэробной физической работоспособности и качества жизни, уменьшение массы тела, увеличение содержания

липопротеидов высокой плотности [1, 9, 10]. Позитивные изменения психического статуса пациентов являются одним из неожиданных, но весьма существенных результатов регулярных физических тренировок [4, 14]. Для обеспечения безопасности занятий физическими нагрузками необходимо проведение объективной оценки состояния больного с сердечно-сосудистой патологией (в частности, выполнение стандартных стресс-тестов) для определения степени его детренированности, выявления возможных рисков и расчета степени интенсивности тренировок. Предпочтительными являются аэробные динамические нагрузки умеренной мощности (менее 60% от пороговой), которые оказывают, преимущественно, системное воздействие за счет снижения симпатической активности, нормализации эндотелиальной функции, роста продукции оксида азота, уменьшения интенсивности анаэробного обмена, увеличения эффективности доставки и экстракции кислорода тканями, нормализации функции митохондрий и положительных ультраструктурных