

Ю.В.Шатохин, И.В.Снежко

*Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону*

**Ключевые слова:** лимфолейкоз, ритуксимаб, флударабин, циклофосфан.

Значительное место в структуре онкологической заболеваемости занимают неходжкинские лимфомы (НХЛ) и хронический лимфолейкоз (ХЛЛ). Каждый год в России регистрируется более 10 000 новых случаев этих заболеваний. Более 90% В-клеточных лимфом экспрессируют CD20-антиген, который присутствует на нормальных и злокачественных пре-В и зрелых В-клетках, но не обнаружен на гемопоэтических стволовых клетках, про-В-клетках и нормальных плазматических клетках. Терапия анти-CD20 моноклональным антителом (ритуксимабом) – это лечебное воздействие, обладающее уникальным механизмом действия: прямая индукция апоптоза и усиление комплемент- и антителозависимой цитотоксичности, опухоеспецифичность и способность снижать токсичность лечебного средства относительно клеток «хозяина». Препарат используется как в качестве монотерапии, так и в схемах полихимиотерапии, так как показано, что ритуксимаб сенсibilизирует линии лимфомных клеток к различным химиотерапевтическим агентам (в частности, цисплатину, флударабину, винбластину, доксорубину) и обладает синергизмом с рядом глюкокортикостероидов (дексаметазон, гидрокортизон). Возможный механизм этого связывают со способностью ритуксимаба ингибировать синтез интерлейкина 10, что приводит к снижению активности протеина Stat 3b и, как следствие, к уменьшению экспрессии антиапоптотического протеина bcl-2. Синергизм действия флударабина и ритуксимаба основан на том, что флударабин подавляет экспрессию на лимфоцитах антигенов CD46, CD55 и CD59, которые тормозят антителозависимую цитотоксичность, снижая действие антител.

В клинике гематологии и трансфузиологии РостГМУ ритуксимаб («МабТера») был использован при различных В-клеточных лимфопролиферациях в случаях рецидивного и рефрактерного их

течения: в качестве поддерживающей терапии при индолентных лимфомах у 8 пациентов (по 375 мг/м<sup>2</sup> в монорежиме 1 раз в месяц № 4-6); в комбинации с флударабином (ритуксимаб в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> в первый день, флударабин в дозе по 25 мг/м<sup>2</sup> 2-4 дни) у 6 больных В-ХЛЛ, IV стадия по K.Rai, и у 4 больных индолентной НХЛ; в комбинации с флударабином и циклофосфаном (дозы препаратов как в предыдущей схеме + циклофосфан в дозе по 300 мг/м<sup>2</sup> 2-4 дни) – у 6 пациентов с В-ХЛЛ и 4-х – с НХЛ, а также при диффузной крупноклеточной лимфоме – у 4-х пациентов. Схема RICE (мабтера, ифосфамид, карбоплатин, этопозид) использовалась у 1 больного с IV стадией Т-клеточной паникулоподобной лимфомы, быстро прогрессирующем течении, у 2-х пациентов с IV стадией лимфогранулематоза, у 1-го – при рецидиве агрессивной лимфомы. В качестве монотерапии проведено 3 введения ритуксимаба при аутоиммунной тромбоцитопении. Отмечена хорошая переносимость препарата, хотя у всех больных отмечалась «реакция первой дозы» при первой инфузии в виде озноба, лихорадки до 38-39°C, одышки. Премедикация стероидами и антигистаминными препаратами значительно уменьшала данную реакцию. При монотерапии ритуксимабом гематологическая токсичность 1-2 степени (анемия, нейтропения, тромбоцитопения) отмечалась у 3-х пациентов, при комбинированной терапии – в 80% введений. Инфекционные осложнения при монотерапии флударабином отмечались более чем у 50% пациентов, при комбинации его с ритуксимабом за счет снижения общей дозы флударабина – в 2 раза реже. Непродолжительный срок наблюдения не позволяет дать полноценного заключения об эффективности применяемых схем, тем не менее, отмечена стабилизация состояния у преобладающего числа пациентов, достигнуты частичные и полные ремиссии в ряде тяжелых и резистентных случаев заболеваний.