

УДК 616.155.392.2-036.12-085.277.3: 616.9-06

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ АЛЕМТУЗУМАБОМ**Зотина Е.Н., Малых О.В., Загоскина Т.П.***ФГУ «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России», Киров,
e-mail: ip-gem@medstat.kirov.ru*

В работе представлены частота и структура инфекционных осложнений у 35 больных хроническим лимфолейкозом, получавших лечение алемтузумабом в монорежиме или в сочетании с флударабином. Установлено, что инфекционные осложнения в процессе терапии моноклональными анти-CD52 антителами на фоне сопутствующей противовирусной и антибактериальной профилактики отмечались у 49% пациентов, в том числе тяжелые инфекции – в 6% случаев. Реактивация цитомегаловирусной инфекции выявлялась у 29% больных хроническим лимфолейкозом, из них у большинства – асимптоматическая. Дана характеристика спектра микроорганизмов у изучаемой когорты больных. В мазках из зева выявлено преобладание грамположительной флоры, частота колонизации которой достоверно не изменялась в процессе терапии моноклональными анти-CD52 антителами.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, моноклональные анти-CD52 антитела, алемтузумаб, инфекционные осложнения

THE PATIENTS' INFECTIOUS COMPLICATIONS WITH CHRONIC LYMPHATIC LEUKEMIA DURING THE TREATMENT WITH ALEMTUZUMAB**Zotina E.N., Malykh O.V., Zagoskina T.P.***FGI «Kirov Institute of Hematology and Blood Transfusion FMBA Russia», Kirov,
e-mail: ip-gem@medstat.kirov.ru*

The frequency and structure of infectious complications among 35 patients with chronic lymphocytic leukemia who were treated with alemtuzumab in monotherapy or in combination with fludarabine introduce in this article. It is established that infectious complications during the therapy with monoclonal anti-CD52 antibodies against the background of concomitant antiviral and antibiotic prophylaxis were noted in 49% of the patients, including severe infections – 6% of the cases. Reactivation of cytomegalovirus infection was detected in 29% of the patients with chronic lymphocytic leukemia, the most of them – asymptomatic. There is a characteristic spectrum of microorganisms in the learnt cohort of the patients. In smears from the pharynx the predominance of a gram-positive flora, the frequency of colonization, which was not authentically changed during the therapy with monoclonal anti-CD52 antibodies were revealed.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, monoclonal anti-CD52 antibodies, alemtuzumab, infectious complications

В последние годы в лечении хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) достигнуты значительные успехи, что обусловлено широким применением в клинической практике новых программ химио- и иммунохимиотерапии, включающих аналоги пурина, моноклональные антитела. Вместе с тем одним из основных препятствий современного интенсивного лечения ХЛЛ, позволяющего получить длительные полные клинико-гематологические, а в ряде случаев и молекулярные ремиссии, считаются инфекции [1–3]. Характерным отличием ХЛЛ от других онкогематологических заболеваний является непосредственное вовлечение в опухолевый процесс клеток иммунной системы, что влечет за собой нарушение функциональных свойств иммунокомпетентных клеток, развитие синдрома вторичной иммунной недостаточности и, как следствие, появление инфекционных осложнений различной степени тяжести, которые в ряде случаев становятся непосредственной причиной смерти пациентов [2, 6, 8].

История терапии ХЛЛ показала, что применение алкилирующих агентов (хло-

рамбуцил, циклофосфан) более чем у 75% больных сопровождается развитием инфекционных осложнений преимущественно бактериальной этиологии, несколько реже – вирусной. При этом наиболее часто поражается бронхолегочная система в виде острых фарингитов, бронхитов и пневмоний. Грибковые и вирусные инфекции встречаются редко и обычно наблюдаются у соматически тяжелых пациентов в период глубокой нейтропении [5, 8]. Новые программы химио- и иммунохимиотерапии, безусловно, способствуют изменению частоты и характера инфекционных осложнений. Так, по мнению ряда авторов, длительное и глубокое подавление Т-лимфоцитов моноклональными анти-CD52 антителами (алемтузумаб) приводит к развитию инфекций более чем у 50% больных. Самыми опасными указаны такие инфекции, как септицемия, пневмоцистная пневмония, системный аспергиллез, кандидоз, распространенный *herpes zoster*, цитомегаловирусная инфекция [4, 6, 7, 9, 10]. Однако данные о частоте и структуре инфекционных осложнений у больных ХЛЛ на фоне лечения алемтузума-

бом весьма противоречивы. В связи с этим изучение этиологических и клинических особенностей инфекционных осложнений при терапии моноклональными анти-CD52 антителами является актуальной проблемой. Своевременная и точная диагностика инфекций, а также их адекватная профилактика позволят улучшить результаты лечения и повысить качество жизни больных ХЛЛ, получающих алемтузумаб.

Целью настоящей работы явилось изучение частоты и характера инфекционных осложнений у больных ХЛЛ в процессе лечения алемтузумабом.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 35 больных ХЛЛ, среди которых было 30 (86%) мужчин и 5 (14%) женщин. Возраст пациентов колебался от 35 до 69 лет (медиана возраста – 54 года). У 28 (80%) больных констатирована стадия В, у 7 (20%) – стадия С по классификации J. Binet. Общее состояние по шкале ECOG у 28 (80%) пациентов было ≤ 2 баллов.

Верификация диагноза ХЛЛ проводилась по общепринятым критериям, включавшим общий анализ крови, данные миелограммы пунктата грудины, иммунофенотипирование лимфоидных элементов периферической крови и костного мозга, гистологическое исследование биоптата лимфоузла и трепанобиоптата задней ости подвздошной кости с иммуногистохимией. У 10 (29%) больных заболевание диагностировано впервые, у 11 (31%) пациентов зарегистрирована рефрактерность к ранее проводимой терапии, 14 (40%) больных имели рецидив ХЛЛ. Предшествующая терапия включала алкилирующие препараты (лейкеран) и/или такие флударабинсодержащие режимы лечения, как флударабин и циклофосфан (FC), ритуксимаб, флударабин и циклофосфан (RFC), флударабин, циклофосфан и митоксантрон (FCM).

В нашем исследовании 18 пациентов получали алемтузумаб в монорежиме по 30 мг 3 раза в неделю в течение 8–16 недель, а 17 больных лечились комбинацией FluCam до 6 курсов (флударабин 25 мг/м² внутривенно и алемтузумаб 30 мг подкожно в течение 3 дней, каждые 28 дней).

Учитывая высокий риск реактивации цитомегаловирусной инфекции, 16 пациентов на протяжении всего периода лечения и в течение 2 месяцев после его завершения получали ацикловир по 200 мг 4 раза в день, а 19 больных – валганцикловир по 450 мг 2 раза в сутки. Для предупреждения пневмоцистной пневмонии использовался триметоприм/сульфаметоксазол по 960 мг 3 раза в неделю. С целью профилактики грибковой инфекции с момента развития нейтропении (количество лейкоцитов менее $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$) и назначения антибиотиков к терапии подключался флуконазол внутрь по 150 мг в день. Кроме того, сопроводительная терапия включала введение внутривенного нормального человеческого иммуноглобулина по 15 г ежемесячно (от 4 до 6 инфузий за период лечения).

У всех пациентов проводился мониторинг ДНК цитомегаловируса (ЦМВ), вирусов Эпштейна-Барр, герпеса 1 и 2 типов, гепатита В и РНК вируса гепатита С перед началом лечения и каждые 1–2 недели в процессе терапии с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Также для изучения динамики марке-

ров цитомегаловирусной инфекции определялся титр специфических антител IgM и IgG в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА).

В процессе иммунохимиотерапии для выявления возможных очагов инфекции использовались клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. С целью микробиологического подтверждения инфекции применялся бактериологический анализ образцов венозной крови (при появлении лихорадки выше 38°C), мокроты, мочи, мазков из зева и носа. Выявление грибов рода *Candida* проводилось культуральным методом.

Статистический анализ полученных результатов выполнялся с помощью специализированного статистического пакета «STATISTICA 6.0». При сравнении групп пациентов по качественным признакам использовался точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ частоты инфекционных осложнений у больных ХЛЛ на фоне применения алемтузумаба в монорежиме и в сочетании с флударабином показал, что на протяжении всего периода лечения инфекции наблюдались у 17 (49%) пациентов. При этом существенных различий в частоте возникновения инфекционных осложнений между группами больных, получавших различные программы иммунохимиотерапии, не отмечено ($p > 0,05$). Так, инфекции при монотерапии алемтузумабом встречались у 9 (50%) пациентов, а при использовании комбинации FluCam – у 8 (47%) больных. Все случаи инфекций оказались курабельными.

Следует отметить, что среди больных, положительно ответивших на терапию моноклональными анти-CD52 антителами, инфекции наблюдались достоверно реже, чем среди пациентов, резистентных к лечению (31 и 89% соответственно, $p = 0,002$). Полученные нами результаты согласуются с данными литературы [3, 8, 9].

На следующем этапе работы мы изучили структуру инфекционных осложнений в зависимости от программ лечения. Установлено, что на фоне монотерапии алемтузумабом у 7 (39%) больных произошла реактивация цитомегаловирусной инфекции. Из них – у 2 (11%) пациентов выявление положительного ПЦР-теста сопровождалось развитием лихорадки, что явилось причиной временной отмены препарата. Лечение цитомегаловирусной инфекции проводилось ганцикловиром по 10 мг/кг/сут внутривенно до разрешения лихорадки и негативного ПЦР-теста. В 1 (6%) случае в период монотерапии алемтузумабом была выявлена пневмония бактериальной этиологии, а еще 1 (6%) больной перенес острый фаринготрахеит.

В группе пациентов, получавших алемтузумаб в сочетании с флударабином, структура инфекционных осложнений была несколько иной. У 3 (18%) пациентов отмечалась бессимптомная реактивация цитомегаловирусной инфекции, у 2 (12%) больных наблюдались инфекции верхних дыхательных путей в виде ринита и бронхита, в 2 (12%) случаях противоопухолевое лечение осложнилось ОРВИ и у 1 (6%) больного диагностирована бактериальная пневмония (табл. 1).

Таблица 1
Частота инфекционных осложнений у больных ХЛЛ на фоне лечения алемтузумабом

Инфекционные осложнения	Частота инфекционных осложнений	
	1-я группа (n = 18)	2-я группа (n = 17)
Реактивация цитомегаловирусной инфекции	7 (38,89%)	3 (17,65%)*
Пневмония	1 (5,56%)	1 (5,88%)
Инфекции верхних дыхательных путей (риниты, фарингиты, бронхиты)	1 (5,56%)	2 (11,76%)
ОРВИ	-	2 (11,76%)
Всего	9 (50,01%)	8 (47,05%)

Примечание: * – достоверность различий между группами больных ($p < 0,05$);

1-я группа – больные, получавшие алемтузумаб в монорезиме;

2-я группа – пациенты, получавшие программу FluCam.

Как видно из представленного материала, наиболее частым инфекционным осложнением при применении алемтузумаба была реактивация цитомегаловирусной инфекции, она встречалась у 10 (29%) больных ХЛЛ. Необходимо отметить, что до начала лечения 32 (91%) пациента были ЦМВ-серопозитивны (IgG⁺), у 3 (9%) больных антитела IgG к ЦМВ не выявлялись. В ходе исследования первичного инфицирования больных ХЛЛ вирусом цитомегалии не зарегистрировано.

На фоне монотерапии алемтузумабом реактивация цитомегаловирусной инфекции наблюдалась в 2 раза чаще, чем при применении комбинации FluCam (39% против 18%, $p = 0,043$). Возможно, это связано с различной суммарной дозой алемтузумаба в проведенных программах лечения. Так, больные, которым назначали алемтузумаб в монорезиме, получили в среднем 1074 мг

(720–1440 мг), а пациенты на программе FluCam – 515 мг (360–540 мг) препарата ($p < 0,001$). Обращал внимание тот факт, что обнаружение ДНК цитомегаловируса в сыворотке крови происходило на 3–8 неделе монотерапии алемтузумабом и после 3–4 курсов терапии комбинацией FluCam, когда число Т-лимфоцитов в периферической крови было наиболее резко снижено (менее 200 клеток/мкл).

При оценке эффективности профилактики вирусных инфекций выявлено, что в группе пациентов, получавших в качестве предупредительной терапии ацикловир, реактивация ЦМВ отмечалась у 7 (44%) больных и в 2 случаях сопровождалась клиническими проявлениями в виде длительной лихорадки и необходимостью назначения терапии парентеральным ганцикловиром. Тогда как в группе больных, получавших ванганцикловир, реактивация ЦМВ встречалась лишь у 3 (16%) пациентов и была бессимптомной ($p = 0,032$). Данный факт, вероятнее всего, можно объяснить некоторым различием в противовирусном механизме действия этих препаратов и более высокой биодоступностью валганцикловира.

Тяжелые инфекционные осложнения в процессе терапии алемтузумабом были диагностированы у 2 (6%) пациентов. В одном случае развилась очаговая пневмония в нижней доле левого легкого, в другом – двусторонняя нижнедолевая интерстициальная пневмония, что было подтверждено рентгенологическим исследованием легких. В результате бактериологического исследования мокроты был выделен *Streptococcus pneumoniae*. На фоне проведения адекватной антибактериальной терапии оба пациента были успешно излечены.

Вирусов Эпштейна-Барр, герпеса 1 и 2 типов, гепатитов В и С в процессе терапии моноклональными анти-CD52 антителами не выявлено.

У всех больных при повышении температуры до фебрильных цифр (выше 38°C) проводилось бактериологическое исследование венозной крови. Во всех случаях результаты анализа гемокультур были отрицательными.

Важную роль в развитии инфекций играет видовой состав возбудителей. В этой связи нами был изучен спектр микроорганизмов слизистой оболочки зева и носовых ходов у больных ХЛЛ до начала лечения и в процессе терапии алемтузумабом. Было выполнено 70 исследований микрофлоры зева и 60 исследований микрофлоры носа. При этом статистически значимых различий установить не удалось ($p > 0,05$). Отмечено, что в посевах из зева преобладала грамполо-

жительная флора, характерная для полости рта – *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis*. Среди дрожжевых грибов, выделенных из зева, преобладали грибы рода *Candida albicans* (табл. 2).

Таблица 2
Спектр микроорганизмов в посевах из зева у больных ХЛЛ в процессе терапии алемтузумабом

Виды микроорганизмов	Частота встречаемости микроорганизмов, абс. (%)	
	До лечения	В процессе терапии алемтузумабом
Грамотрицательные бактерии В том числе: <i>Escherichia coli</i> <i>Enterobacter spp.</i>	5 (12,5) 2 (5,0) 3 (7,5)	4 (9,5) 2 (4,8) 2 (4,8)
Грамположительные бактерии В том числе: <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Streptococcus viridans</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	27 (67,5) 1 (2,5) 3 (7,5) 18 (45,0) -	28 (66,7) 2 (4,8) 2 (4,8) 20 (47,6) 1 (2,4)
Грибы В том числе: <i>Candida albicans</i> <i>Candida crusei</i> <i>Candida ciferrii</i>	8 (20,0) 7 (17,5) - 1 (2,5)	10 (23,8) 8 (19,0) 2 (4,8) -
Всего	40(100,0)	42 (100,0)

В посевах из носа у больных ХЛЛ как до лечения, так и при терапии алемтузумабом доминировал *Staphylococcus epidermidis* (95 и 90% соответственно). Рост *Staphylococcus aureus* был обнаружен лишь в одном случае в процессе лечения алемтузумабом. Дрожжевые грибы со слизистой оболочки носовых ходов не были выделены ни у одного из пациентов.

Выводы

1. Терапия ХЛЛ моноклональными анти-CD52 антителами на фоне сопутствующей противовирусной и антибактериальной профилактики сопровождалась развитием инфекционных осложнений у 49% больных, в том числе тяжелых инфекций – у 6%.

2. У 29% больных ХЛЛ, получавших алемтузумаб, выявлялась реактивация цитомегаловирусной инфекции, из них у 80% – с отсутствием клинических проявлений инфекции. На фоне монотерапии алемтузумабом реактивация цитомегаловирусной инфекции встречалась в 2 раза чаще, чем при применении комбинации FluCam.

3. Валганцикловир для профилактики цитомегаловирусной инфекции при лечении больных ХЛЛ алемтузумабом более эффективен и целесообразен к применению в клинической практике, чем ацикловир.

4. Бактериологическое исследование мазков из зева у больных ХЛЛ выявило преобладание грамположительной флоры, частота колонизации которой достоверно не изменялась в процессе терапии моноклональными анти-CD52 антителами.

Список литературы

1. Применение алемтузумаба в лечении хронического лимфолейкоза / С.С. Бессмельцев, Е.В. Литвинская, К.М. Абдулкадыров, Е.В. Карягина // Онкогематология. – 2009. – №3. – С. 15–21.
2. Волкова, М.А. Моноклональные антитела к антигену CD52: оптимизация терапии хронического лимфолейкоза // Гематология и трансфузиология. – 2006. – Т. 51, №2. – С. 27–32.
3. Alemtuzumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients who also had received fludarabine / K.R. Rai, C.E. Freter, R. J. Mercier [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2002. – Vol. 20, №18. – P. 3891–3897.
4. Incidence of cytomegalovirus infection and disease in patients with lymphoproliferative disorders treated with alemtuzumab / C. Vallejo, E. Rios, J. de la Serna [et al.] // Expert Rev. Hematol. – 2011. – Vol. 4, №1. – P. 9–16.
5. Management guidelines for the use of alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia / A. Osterborg, R. Foa, R.F. Bezares [et al.] // Leukemia. – 2009. – Vol. 23, №11. – P. 1980–1988.
6. Management of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab / T. Elter, J.J. Vehreschild, J. Gribben [et al.] // Ann. Hematol. – 2009. – Vol. 88, №2. – P. 121–132.
7. Monitoring for cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection in chronic lymphocytic leukemia patients receiving i.v. fludarabine-cyclophosphamide combination and alemtuzumab as consolidation therapy / E.M. Orlandi, F. Baldanti, A. Citro [et al.] // Haematologica. – 2008. – Vol. 93, №11. – P. 1758–1760.
8. Morrison, V.A. Infectious complications of chronic lymphocytic leukaemia: pathogenesis, spectrum of infection, preventive approaches // Best Pract. Res. Clin. Haematol. – 2010. – Vol. 23, №1. – P. 45–53.
9. O'Brien, S.M. Updated guidelines on the management of cytomegalovirus reactivation in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab / S.M. O'Brien, B. Keating, E.S. Mocarski // Clin Lymphoma Myeloma. – 2006. – Vol. 7, №2. – P. 125–130.
10. Valganciclovir prevents cytomegalovirus reactivation in patients receiving alemtuzumab-based therapy / S.M. O'Brien, F. Ravandi, T. Riehl [et al.] // Blood. – 2008. – Vol. 111, №4. – P. 1816–1819.

Рецензенты:

Никитин Е.Н., д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия Росздрава», г. Ижевск;
Смирнова А.И., д.м.н., профессор кафедры микробиологии с вирусологией и иммунологией ГОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия России», г. Киров.

Работа поступила в редакцию 31.05.2011.