

# РОЛЬ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

6–7 марта 2013 г. в Яремче состоялся научно-практический семинар гематологов Украины с международным участием «Роль иммунобиологической терапии и сопроводительной терапии в лечении хронических лимфопролиферативных заболеваний» при поддержке компании ООО «Рош Украина». В мероприятии приняли участие специалисты из разных регионов Украины, которые обсуждали современные подходы к лечению лимфопролиферативных заболеваний и клинические случаи из своей практики.

С лекцией «Современная диагностика и лечение лимфом — что нового?» выступила **Ирина Крячок**, доктор медицинских наук, руководитель отдела консервативных методов лечения Национального института рака. Лимфомы — гетерогенная группа заболеваний с различным течением, прогнозом и терапевтической стратегией для разных вариантов. Кроме того, для многих типов лимфом ответ на терапию существенно отличается, что не может быть объяснено существующими прогностическими факторами. Сегодня для выбора оптимальной лечебной тактики необходимо глубокое изучение иммунобиологии опухоли, что привело к применению молекулярно-генетических исследований в практической гематологии, позволило выделять субгруппы лимфом с различным прогнозом и выбирать «риск-адаптированные» схемы лечения. В то же время докладчик подчеркнула, что в Украине диагноз лимфомы зачастую устанавливают без соблюдения современных стандартов. Ирина Анатольевна привела статистические данные о распространенности лимфом в Украине и сравнила их со сведениями из США и Великобритании. При сопоставимых уровнях заболеваемости 5-летняя выживаемость пациентов с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) в Украине почти в 2 раза ниже. Диагноз лимфомы должен базироваться на морфологическом и иммуногистохимическом исследовании материала из лимфоузлов, полученного при эксцизионной биопсии, и соответствовать классификации Всемирной организации здравоохранения 2008 г. Обязательной является оценка распространенности процесса, для чего должны быть выполнены компьютерная томография (КТ) всего тела с внутривенным (в/в) усилением и исследование костного мозга. Для оценки прогноза необходимо определить факторы риска в соответствии с существующими шкалами для разных типов лимфом (IPI,

адаптированный по возрасту IPI, IPS, FLIPI1, FLIPI2 и др.). Такая система стадирования позволяет проводить оценку эффективности лечения лимфом согласно критериям V.D. Cheson и соавторов (1999), а в связи с доступностью проведения в Украине позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) — и критериев 2007 г.

И. Крячок подробно остановилась на современном состоянии диагностики и лечения самой распространенной — **диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ)**. Будучи излечимой более чем в 50% случаев, данная агрессивная лимфома характеризуется различным ответом на терапию. Для объяснения причин этих отличий и выявления прогностических маркеров неблагоприятного течения в настоящее время активно изучают экспрессию генов при ДВККЛ. Анализ профиля экспрессии генов при ДВККЛ позволил выделить 3 молекулярных подтипа: PMBL (primary mediastinal B-cell lymphoma — первичная медиастинальная лимфома), тип GCB (germinal center B-cell like — герминальный) и ABC-тип (activated B-cell). 5-летняя общая выживаемость (ОВ) в зависимости от молекулярного подтипа составляет 64; 59 и 30% соответственно (Rosenwald A. et al., 2002). Разработаны алгоритмы иммуногистохимической диагностики субтипов ДВККЛ (Hans, Choi, Tally и др.). В последнее время все чаще проводится деление на 2 подтипа — герминальный и негерминальный. Интересно, что добавление бортезомиба к схеме терапии СНОР нивелирует негативное влияние негерминального субтипа на показатели длительной общей и свободной от прогрессирования выживаемости (Ruan J. et al., 2004).

Изучение молекулярных особенностей ДВККЛ позволило выделить особую группу лимфом — **double-hit лимфомы**. Для них характерны хромосомные нарушения, типичные для лимфомы Беркитта: транслокации локуса гена C-MYC/8q24, не-IgG транслока-

ции BCL2/18q21, BCL6/3q27. Для этой группы характерна высокая химиорезистентность и низкая выживаемость, что требует поиска новых терапевтических подходов.

Следующая часть доклада И. Крячок была посвящена эволюции стандартов терапии ДВККЛ. По результатам двух крупных исследований, SWOG и ECOG, в 1993 г. стандартом терапии признана схема СНОР как наиболее оптимальная по эффективности, степени токсичности и простоте проведения. После того, как было синтезировано анти-CD20 моноклональное антитело (MкАТ) ритуксимаб, в исследовании MINT показано преимущество схемы СНОР+ритуксимаб (R-СНОР) над схемой СНОР. Схема R-СНОР признана золотым стандартом терапии ДВККЛ.

Докладчик подробно остановилась на ряде исследований, в которых изучали дифференцированный терапевтический подход в зависимости от возрастных групп пациентов и наличия факторов риска. Продолжительное время открытым оставался вопрос о необходимости применения этопозида со схемой R-СНОР. До внедрения в клиническую практику ритуксимаба схема СНОЕР продемонстрировала преимущества в эффективности в сравнении с СНОР у пациентов молодого возраста группы хорошего прогноза (IPI=0–1). Однако при добавлении ритуксимаба эта разница нивелировалась при меньшей токсичности схемы СНОР. Сегодня оптимальной является схема R-СНОР, а при невозможности добавления ритуксимаба — СНОЕР. При лечении пациентов молодого возраста с неблагоприятным прогнозом (IPI≥2) предприняты попытки интенсифицировать терапию. В исследовании DSHNHL 2002–1 пациентов разделяли на 2 ветви лечения — по схемам Mega-СНОЕР и R-СНОР. Однако ветвь Mega-СНОЕР показала худшие результаты выживаемости за счет повышения токсичности и была закрыта.

В лечении пациентов пожилого возраста схема R-CHOP также стала стандартом терапии, продемонстрировав преимущества 7-летней ОВ во всех возрастных подгруппах от 60 до 80 лет (Coiffier B. et al., 2002). В этой возрастной категории также предпринята попытка повышения эффективности терапии за счет сокращения интервалов между курсами (R-CHOP-14). По результатам исследования RICOVER-60 в данной возрастной группе рекомендовано проведение 6 курсов CHOP-14 и 8 введений ритуксимаба (Pfreundschuh M. et al., 2008). Однако результаты исследования группы GELA (Group d'Etudes de Lymphomes de L'Adulte), опубликованные в 2011 г., не подтвердили этих данных. И. Крячок представила интересные сведения о роли лучевой терапии (ЛТ) у пожилых пациентов после завершения химиотерапии. Проведение ЛТ на опухолевую массу >7,5 см продемонстрировало улучшение бессобытийной выживаемости. Однако при анализе в зависимости от ответа на химиотерапию показано, что ЛТ улучшает результаты только в случае недостижения полного ответа (ПО) и нецелесообразна при достижении ПО после полихимиотерапии (ПХТ).

Интенсификация терапии ДВККЛ за счет применения высокодозной химиотерапии (ВДХТ) в первой линии лечения в настоящее время не является общепризнанным стандартом. Сегодня такой подход требует дополнительных исследований. Одним из объяснений отсутствия существенной разницы в эффективности терапии с включением ВДХТ может быть то, что добавление ритуксимаба к схемам лечения уменьшает разницу между высокодозной и стандартной химиотерапией. В настоящее время появляется много исследований, сообщающих о том, что комбинация ритуксимаба и миелосупрессивной химиотерапии может потенцировать эффект ритуксимаба.

В настоящее время имеют место исследования, в которых изучают применение новых препаратов в лечении ДВККЛ: леналидомида, mTog-ингибиторов, фостаматиниба). Ряд исследований посвящены изучению более высоких доз ритуксимаба, комбинации ритуксимаба с интерлейкином-21, новому поколению анти-CD20 антител, новым MkAT (анти-CD19, анти-D40, анти-CD80), радиоиммунотерапии.

Докладчик рассказала о международном исследовании IELSG-37, в котором участвует Национальный институт рака. Оно посвящено определению роли ЛТ при медиастинальной лимфоме.

Далее И. Крячок рассказала о новых подходах в диагностике и лечебной стратегии **фолликулярной лимфомы (ФЛ)**. Создана новая прогностическая шкала FLIPI-2, в которую включены такие



факторы, как возраст, уровень гемоглобина,  $\beta$ -2 микроглобулина, наличие поражения костного мозга и размеры лимфатических узлов >6 см. Разделение на группы риска позволяет более точно прогнозировать результаты лечения. Докладчик подчеркнула, что ФЛ сегодня все еще остается неизлечимым заболеванием, однако у врача и пациента есть выбор тактики инициальной терапии: ждать и наблюдать или начинать стандартную либо интенсивную терапию.

К потенциальным проблемам подхода «ждать и наблюдать» относятся: формирование резистентности, трансформация в ДВККЛ, необратимые органические изменения. Возможные преимущества данного подхода заключаются в отсутствии побочных эффектов химиотерапии, сохранении фертильности, отсутствии ранней менопаузы. По данным К.М. Ardeshtna и соавторов, в группе пациентов, для которых выбрана тактика «ждать и наблюдать», медиана наблюдения до начала лечения составила 3 года; около 25% больных по-прежнему не нуждались в начале терапии и через 10 лет.

Применение ритуксимаба в монорежиме можно расценивать как пример умеренной терапии. Этот подход оказался многообещающим. Другим подходом к терапии может быть сочетание ритуксимаба с хлорамбуцилом. На образовательной конференции в Лугано (Швейцария) данные об опыте применения умеренной терапии были представлены в нескольких докладах. Так, в исследовании StiL NHL 1–2003 показано, что применение бендамустина в сочетании с ритуксимабом дает лучшие результаты по сравнению с сочетанием ритуксимаба и многокомпонентной химиотерапии (Rummel M.J. et al., 2012). В случае принятия решения о лечении пациента в режиме ПХТ возможно использование таких комбинаций, как R-CHOP, R-CVP и R-FCM. На сегодня продемонстрировано, что добавление ритуксимаба в схемы терапии существенно улучшает

результаты лечения. По данным различных метаанализов, наиболее предпочтительной схемой является R-CHOP, однако данная точка зрения имеет своих оппонентов. Доказано преимущество поддерживающей терапии ритуксимабом: улучшение выживаемости без прогрессирования, а также ОВ. Так, общая 3-летняя выживаемость в группе пациентов, которые получали поддерживающую терапию ритуксимабом составила 85,1%, в группе наблюдения — 77,1% (van Oers M. et al., 2005).

Последнюю часть доклада И. Крячок посвятила экстранодальным лимфомам. Первичная лимфома центральной нервной системы (ЦНС) составляет до 6,6% всех первичных интракраниальных опухолей и 1% всех НХЛ. В настоящее время показано, что при первичной лимфоме ЦНС оптимальным является проведение химиолучевой терапии (Reni M. et al.). Исследование IELSG-20 показало преимущество добавления высокодозового цитарабина к стандартной терапии высокодозовым метотрексатом (Ferreri M. et al., 2009). В настоящее время стартовало исследование IELSG-32, которое будет изучать роль ЛТ и ВДХТ в лечении первичной лимфомы ЦНС.

Результаты исследования HGL-1 продемонстрировали, что при I–II стадии *Helicobacter pylori*-ассоциированных ДВККЛ желудка возможна только противомикробная терапия, у ½ пациентов удалось достичь длительной ремиссии без химиотерапии (большинство пациентов были в возрасте >65 лет!). Изучение MALT-лимфомы (mucosa-associated lymphoid tissue) слезной железы показало этиологическую роль *Chlamydia psittaci* и эффективность монотерапии доксициклином (Ferru J.A. et al). Итальянская группа по изучению лимфом — FIL (Fondazione Italiana Linfomi) — провела исследование, посвященное влиянию вирусного гепатита С на течение индолентных лимфом. Показано статистически значимое преимущество

в выживаемости без прогрессирования ( $p=0,001$ ) при проведении противовирусной терапии в первой линии лечения индолентной лимфомы.

Также И. Крячок подробно рассказал о работе программы «iPath», направленной на привлечение специалистов разного профиля к диагностике сложных клинических случаев. «iPath» — программа, сконцентрированная на диагностике лимфом, — является разработкой Института патологии Базельского университета онкологии (Institute of Pathology at the University Hospital in Basel) и представляет собой систему интерактивного общения морфологов. На сервере размещают клинический случай с изображениями гистологического материала (микрофотографии), данными лабораторных и инструментальных исследований. Случай подлежит обсуждению, по необходимости сведения дополняют уточняющими исследованиями, и ведущие специалисты создают экспертное заключение. Наиболее важной для украинской гематологии является возможность привлечения международной сети экспертов (International Network for Cancer Treatment and Research — INCTR) для консультации сложных диагностических случаев. Кроме помощи в диагностике, целью программы является обучение украинских специалистов посредством проведения онлайн-конференций.

С докладом, посвященным современным стандартам лечения хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) выступила Елена Стадник, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия. Докладчик отметила, что лечение ХЛЛ принципиально изменилось после введения ритуксимаба в схемы лечения. Впервые ритуксимаб (Мабтера®) был одобрен для применения в клинической практике в 1997 г. в США. За 15 лет эффективность и безопасность препарата Мабтера® доказаны более чем в 300 клинических исследованиях II/III фазы. Показано, что поддерживающая терапия препаратом Мабтера® удваивает выживаемость без прогрессирования при ФЛ (Salles G. et al., 2011). Показания к применению ритуксимаба в онкологии включают В-клеточные НХЛ и ХЛЛ. С момента одобрения препарата его получили более 3 млн пациентов, из них 2,7 млн — в связи с онкогематологическими заболеваниями.

ХЛЛ является заболеванием, диагностируют которое в настоящее время достаточно быстро. Однако даже сегодня вопросов относительно данной патологии остается много, а именно: из какого пула клеток происходит развитие опухоли; с чем связаны различия в географическом распространении и др.

Помимо этого, нет ни одного этиологического фактора, связь с которым была бы доказана. Существует наследственная предрасположенность к ХЛЛ. Как отметила докладчик, у 8–10% пациентов в семейном анамнезе есть указания на случаи ХЛЛ. Однако в настоящее время не установлены гены, которые обуславливают наследование заболевания. Первый локус, связь которого с наследственностью ХЛЛ убедительно доказана, — 2q12. ХЛЛ ранее не привлекал повышенного внимания медицинской общественности, считалось, что ему подвержены преимущественно лица пожилого возраста. Течение заболевания гетерогенно, большинство пациентов умирают от осложнений. В последние годы стало известно, что при одинаковой морфологии и иммунофенотипе клетки ХЛЛ имеют разные биологические характеристики. Сегодня уделяют очень много внимания изучению прогностических маркеров при этом заболевании. Однако, как отметила Е. Стадник, наиболее важным для врачей-практиков является то, что изменились подходы к терапии и появились новые препараты и их комбинации. Перспективы в лечении этой патологии вселяют надежду, что в скором времени ХЛЛ станет гораздо менее острой проблемой.

Докладчик подробно остановилась на вопросах биологической гетерогенности опухолевых клеток и молекулярных принципах развития патологии. Наиболее часто встречающиеся цитогенетические нарушения при ХЛЛ представлены делециями 13q14, 11q, 17p и трисомией 12-й хромосомы. Е. Стадник осветила разные биологические механизмы происхождения опухолевых клеток при ХЛЛ и представила связанную с этим модель патогенеза. Ранее считалось, что при ХЛЛ происходит в основном пассивное накопление опухолевых клеток за счет нарушения апоптоза. Однако в экспериментах *in vivo* с применением дейтериевой воды было показано, что при ХЛЛ идет активная пролиферация клеток (Messmer V. et al., 2005). Также продемонстрирована роль микроокружения клетки в канцерогенезе.

В настоящее время в основе дифференциальной диагностики ХЛЛ лежит иммунофенотипирование: представлен диагностический алгоритм, показана роль нового маркера — CD200 — в дифференциальной диагностике ХЛЛ и других лимфом.

Ввиду того, что течение ХЛЛ весьма вариабельно, уже много лет ведется поиск прогностических факторов и стадирования. Классификации Binet и Rai, принятые в 1970-х годах, являются актуальными и в наше время. Среди новых факторов прогноза изучают значение стадии заболевания, времени удвоения уровня лимфоцитов, возраста пациента,

экспрессии bcl-2, ZAP-70 и CD38, сывороточных маркеров ( $\beta 2$ -микроглобулин, растворимый CD23), цитогенетических нарушений (11q-, 13q-, 17p-, трисомия 12q), мутационного статуса IGHV. С появлением метода FISH, который позволил изучать аномалии в интерфазных ядрах, у 80% пациентов с ХЛЛ выявляют те или иные хромосомные нарушения. Для ряда из них доказано прогностическое значение. Делеция 17p приводит к повреждению гена *TP53*, отвечающего за апоптоз клеток с поврежденной ДНК. Действие флударабина, ритуксимаба, алкилирующих агентов связано с p53 путем и в этом случае оказывается неэффективным. При делеции 11q утрачиваемый район хромосомы содержит 6 генов, в том числе ген *ATM*, который относится к тумор-супрессорным генам при ХЛЛ и не экспрессируется при В-ХЛЛ с del 11q. Ген кодирует протеинкиназу, которая регулирует активность белка p53, в результате чего снижается его активность.

Мутационный статус *VH*-генов влияет на показатели выживаемости (Hamblin T.J., 1999) — они существенно выше при наличии таких мутаций. Однако определение мутационного статуса — трудоемкий метод, доступный лишь в крупных научных центрах. Это привело к поиску других маркеров, коррелирующих с мутационным статусом, но более доступных в клинической практике. Первым из них стал уровень экспрессии CD38. Пациенты с высокой экспрессией CD38 имеют более агрессивное течение заболевания.

Е. Стадник привела критерии начала терапии при ХЛЛ (Hallek M., 2008). Среди них развитие или прогрессирование анемии и/или тромбоцитопении, массивная или симптоматическая спленомегалия и/или лимфоаденопатия, прогрессирование лимфоцитоза, время удвоения лимфоцитов <6 мес, аутоиммунная анемия/или тромбоцитопения, плохо отвечающая на стандартную терапию, или наличие хотя бы одного из конституциональных симптомов (необъяснимая потеря массы тела не менее 10% за 6 мес, ночное повышенное потоотделение в течение >1 мес без признаков инфекции, а также фебрильная лихорадка в течение >2 нед без признаков инфекции).

Е. Стадник сделала исторический обзор терапевтических подходов, применяемых для лечения ХЛЛ. Долгое время терапия ХЛЛ базировалась на использовании хлорамбуцила и его сочетании с глюкокортикостероидами. Однако эта терапия существенно не влияла на ход заболевания. Ранее полагали, что пациенты с ХЛЛ умирали не от самого заболевания, а от других причин. Позже было доказано, что причина смерти — это осложнения самого заболевания. Это привело к поиску новых схем лечения.

Применение флударабина в сочетании с циклофосфамидом (схема FC) позволило добиться повышения частоты полных ремиссий до 38%. Механизмы действия циклофосфамида и флударабина при сочетанном применении проявляют синергизм. Циклофосфамид приводит к изменению структуры, разрыву ДНК, усиливает включение метаболитов флударабина в клеточную ДНК. Флударабин ингибирует активность ферментов репарации ДНК, а также CD55, CD46, CD59 (семейство белков, которые защищают клетку от повреждающего действия комплемента). Однако в ряде проведенных исследований не показано улучшения ОВ.

Появление в арсенале гематологов ритуксимаба, анти-CD20 МкАТ, открыло эру таргетных препаратов. В исследовании CLL8 проводили сравнение эффективности схем FC и FCR (FC+ритуксимаб). Добавление ритуксимаба не только повысило частоту ПО, но и длительную ОВ. Таким образом, схема FCR стала новым стандартом лечения ХЛЛ. Также выявлена статистически значимая разница в ответе на терапию FCR в зависимости от мутационного статуса. Кроме того, при многофакторном анализе значимыми неблагоприятными факторами оказались скорость ответа на терапию и наличие внутрибрюшной лимфаденопатии.

Е. Стадник остановилась на токсичности режима FCR в сравнении с FC, который показал высокую частоту нейтропении III–IV степени и инфекций ( $p < 0,0001$ ).

В этой связи интересна оценка докладчиком индекса токсичности CIRС, на основании которого оцениваются противопоказания к терапии FCR. Представлены несколько клинических ситуаций, когда данный индекс был высоким у пациентов, клинически оцененных докладчиком как кандидаты на терапию. Приведен перечень противопоказаний, разработанных в Федеральном центре сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. К ним относятся:

- острая бактериальная, вирусная или грибковая инфекция;
- сердечная недостаточность III–IV степени;
- печеночная недостаточность III–IV степени;
- клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин;
- психические нарушения;
- текущий гемолиз или гемолитическая анемия в анамнезе (ограничение к назначению флударабина);
- вирусный гепатит В или носительство HBs-антигена (ограничение к назначению ритуксимаба).

Докладчик подчеркнула, что наличие у пациента вирусного гепатита В не является абсолютным противопоказанием к назначению ритуксимаба. В случае

наличия гепатита В или носительства HBs-антигена и необходимости назначения ритуксимаба докладчик предложила следующую тактику. В случае отрицательного результата полимеразной цепной реакции (ПЦР) на вирусный гепатит В за 2 нед до начала ПХТ назначают ламивудин 100 мг/сут или энтекавир 0,5–1 мг/сут, такая терапия длится до 6 мес после окончания противоопухолевой терапии. В случае положительного результата ПЦР назначают лечение до получения отрицательной вирусной нагрузки, после чего вводят ритуксимаб и цитостатики. После каждого цикла терапии проводят контроль вирусной нагрузки методом ПЦР. Е. Стадник привела клинический случай успешного лечения ХЛЛ по схеме FCR у мужчины 57 лет с HBs носительством.

Учитывая, что основная группа пациентов с ХЛЛ — лица пожилого возраста, предприняты попытки уменьшить токсичность схем лечения. Среди существующих в настоящее время альтернативных схем первой линии терапии отмечен режим FCR-lite (редукция дозы флударабина и циклофосфамида), который показал высокую эффективность и низкую токсичность (Foon K.A. et al., 2009). В исследование включены 50 пациентов (медиана возраста — 58 лет), общий ответ (ОО) достигнут у 100% пациентов, ПО — у 77%. Другой альтернативный режим терапии первой линии ХЛЛ — хлорамбуцид + ритуксимаб — не показал высокой эффективности. Частота ПО составляет всего 12%, летальность за время исследования — также 12%.

Среди путей оптимизации лечения ХЛЛ в настоящее время перспективными являются разработка и создание новых МкАТ и цитостатических препаратов. При сравнении эффективности монотерапии нелеченных больных с поздними стадиями ХЛЛ бендамустином и хлорамбуцилом в межгрупповом европейском исследовании (Knauf W. et al., 2009) показано преимущество бендамустина по частоте достижения ОО, продолжительности беспрогрессивной выживаемости, времени до следующей линии терапии.

В другом исследовании сравнивали эффективность и токсичность схемы FCR и комбинации бендамустин + ритуксимаб (BR).

Благоприятный токсический профиль бендамустина повышает перспективы его применения в комбинации с другими цитостатиками и МкАТ. Результаты ряда нерандомизированных исследований, сравнивающих режимы BR и FCR, демонстрируют, что количество ОО и ПО при терапии по этим схемам сопоставимы, но токсичность режима BR гораздо ниже. Результаты исследования II фазы показывают, что бендамустин в комбинации с ритуксима-

бом эффективен в качестве терапии первой линии ХЛЛ поздних стадий: частота ОО превышает 90% при приемлемом профиле токсичности. Продолжается исследование III фазы по сравнению схемы BR и схемы флударабин + циклофосфамид + ритуксимаб (FCR) у ранее не леченных больных ХЛЛ (Fischer K. et al., 2009).

Далее Е. Стадник остановилась на вопросах терапии рецидивов ХЛЛ. Она привела результаты исследования REACH, в котором принимали участие пациенты с ХЛЛ, не получавшие пуриновых аналогов до включения в исследование. Показано значимое преимущество режимов FCR в сравнении с режимами FC как при оценке беспрогрессивной, так и общей выживаемости. Данное исследование продемонстрировало улучшение выживаемости без прогрессирования во всех неблагоприятных прогностических подгруппах, в том числе у больных с делецией 11-й хромосомы. В случае раннего рецидива или резистентности к пуриновым аналогам можно проводить лечение ритуксимабом с высокими дозами метилпреднизолона (R-HDMP): метилпреднизолон 1000 мг/м<sup>2</sup> в 1–3-й дни. Введение ритуксимаба проводили в 2 ветвях исследования: либо в стандартной дозе 375 мг/м<sup>2</sup>, либо в дозе 750 мг/м<sup>2</sup>. При использовании такого режима ОО составил 96%, а ПО — 32%. Выживаемость без прогрессирования составила 54% при медиане наблюдения 30,5 мес. При сравнении в 2 ветвях результаты ОО и ПО были лучше в группе с эскалированной дозой ритуксимаба (Castro J. et al., 2009). При данной схеме лечения зарегистрирована существенная иммуносупрессия и, как следствие, высокая частота инфекционных осложнений. Таким образом, данная схема требует сопроводительной противинфекционной профилактики.

Приведены данные о применении ритуксимаба в режиме монотерапии. При рефрактерном или неблагоприятном ХЛЛ вводили ритуксимаб в монорежиме. Первая доза составила 375 мг/м<sup>2</sup>, позже увеличена до 3000 мг/м<sup>2</sup> (Adiga G., 2009). Частота достижения общего ответа при таком режиме составила 90,9%, а ПО — 54,5%.

Докладчик сообщила о результатах исследования эффективности схемы бендамустин + ритуксимаб во второй линии терапии ХЛЛ. В исследование CLL 2M включены 78 пациентов, медиана возраста составила 66,5 года. Предварительно терапию пуриновыми аналогами получали около 80% пациентов, 28% были рефрактерны к терапии флударабином. Ответ оценивали в разных группах. ОО при del 17p составил 7,1%, при del 11q — 92,3%, в группе с негативным мутационным статусом VH-генов — 58,7%. В группе больных, реф-

рактерных к флударабину, ОО составил 45,5%, однако не достигнуто ни одного ПО. Сделан вывод, что схема BR может быть использована у пациентов пожилого возраста, у больных с высоким риском инфекционных осложнений, в случае наличия активной аутоиммунной гемолитической анемии, а также при массивной лимфаденопатии.

Е. Стадник осветила также перспективные терапевтические направления. В первую очередь докладчик отметила подкожную (п/к) форму препарата ритуксимаб\*, которая обладает инновационной системой введения HALOZYME, действующей благодаря специальным ферментам. Такая форма позволяет препарату быстро абсорбироваться лимфатической системой, а наблюдаемые локальные изменения тканей в месте введения полностью обратимы в течение 24 ч. Помимо удобства введения, преимущества п/к формы ритуксимаба заключаются в том, что препарат не поступает в кровеносные сосуды, а сразу всасывается в лимфоидные коллекторы и быстрее достигает опухолевых клеток. Профиль безопасности при п/к введении сопоставим с таковым при в/в введении. Самыми частыми нежелательными явлениями были реакции в месте введения: отек, покраснение, сыпь и дискомфорт (Salag A. et al., 2010).

Проведено исследование III фазы — SABRINA (BO22334), направленное на изучение безопасности и эффективности п/к формы ритуксимаба при ФЛ. SABRINA представляет собой двухэтапное международное исследование III фазы по изучению фармакокинетики, эффективности и безопасности п/к и в/в форм ритуксимаба у пациентов с ФЛ, получающих индукционную и поддерживающую терапию. Ранее не лечившиеся пациенты с ФЛ рандомизированы в группы для получения 375 мг/м<sup>2</sup> препарата ритуксимаб в/в или фиксированной дозы 1400 мг п/к, в обоих случаях в комбинации с химиотерапией по схеме CHOP или CVP. Пациенты, достигшие полного или частичного ответа после 8 циклов лечения, продолжали получать поддерживающую терапию ритуксимабом с п/к или в/в введением в соответствии с их первичной рандомизацией. Также при анализе эффективности, по данным исследования SABRINA, продемонстрировано, что переход с в/в на п/к способ введения может быть выполнен без потери эффективности: показаны сходные результаты по частоте ОО (84,4% в/в и 90,5% п/к) и ПО (29,7% в/в и 46% п/к), подтверждающие вывод о сопоставимой эффективности.

В интерактивном блоке участниками конференции представлены **клинические**

\*По состоянию на март 2013 г. данная форма препарата не зарегистрирована в Украине.

**случаи.** В обсуждение входило голосование по ключевым моментам для выяснения мнения аудитории и сравнения его с реальной диагностической и лечебной тактикой. Данный формат позволил высказаться всем желающим, по спорным вопросам возникали оживленные дебаты.

Е. Стадник представила клинический случай медиастинальной лимфомы с целью указать на сложности в диагностике данной патологии. Пациентка (19 лет) госпитализирована в крайне тяжелом состоянии с лихорадкой до 40 °С и проявлениями дыхательной недостаточности III степени с максимальными значениями в вечернее время. Согласно данным анамнеза, пациентка около 2 мес получала лечение по поводу острого бронхита (терапия амоксициллином, азитромицином в течение 1 мес). В дальнейшем отмечали увеличение надключичных лимфоузлов слева. На рентгенограмме органов грудной клетки определяли значительное расширение тени средостения в обе стороны, затенение SIII сегмента верхней доли, нижней доли левого легкого, двусторонний гидроторакс. Выполнена биопсия левого надключичного лимфатического узла. Цитологическое исследование мазков отпечатков надключичного лимфоузла показало высокую клеточность. По данным КТ органов грудной и брюшной полости, у больной в переднем средостении выявлено образование размерами 113×42×50 мм с поражением перикарда, экссудативный перикардит. Установлен предварительный диагноз агрессивной В-клеточной лимфомы ПЕВ стадии. У пациентки по жизненным показаниям начата терапия по схеме R-EPOCH. Через 2 нед после начала лечения по клиническим и рентгенографическим показателям отмечена положительная динамика, однако на 12-е сутки после окончания химиотерапии у больной диагностирован острый аппендицит, выполнена аппендэктомия. В дальнейшем состоянии пациентки начало ухудшаться, по данным рентгенологического исследования зарегистрировано прогрессирование опухоли. Не дожидаясь заживления послеоперационной раны, назначили продолжение ПХТ. По результатам иммуногистохимического исследования диагностирована первичная медиастинальная В-клеточная лимфома. В дальнейшем пациентка получила 6 курсов R-EPOCH с промежуточной оценкой ответа (частичный ответ). После 6 курсов в средостении сохранялась опухолевая масса до 70 мм, по данным ПЭТ, накапливающая радиофармпрепарат. Больной начата терапия по схеме R-ICE, после первого курса проведена коллекция стволовых клеток периферической крови, продолжена терапия второй линии.

Для голосования аудитории были предложены варианты выбора дальнейшей терапии: DHAP, ICE, R-MACOP-B, DexaBEAM, R-DHAP, R-ICE и R-MACOP-B. Большинство специалистов выбрали ПХТ по схеме ICE или DHAP с ритуксимабом.

По результатам ПЭТ, проведенной после 2 курсов ПХТ, патологического накопления радиофармпрепарата не выявлено. Пациентке выполнена ВДХТ с аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Затем проведен курс ЛТ на область пораженных лимфатических узлов средостения суммарной очаговой дозой 40,8 Гр. Докладчик сделала следующие выводы: оптимальная терапия первой линии для данного вида лимфом — схемы R-CHOP, R-MACOP-B или R-EPOCH; ПЭТ — основной метод, определяющий эффективность терапии; при сохранении метаболитической активности необходим переход на вторую линию химиотерапии с содержанием ритуксимаба; для закрепления эффекта рекомендуется проведение облучения средостения и/или ВДХТ с последующей аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

И. Крячок прокомментировала данный случай. Она отметила, что по результатам нескольких исследований, данные ПЭТ при первичной медиастинальной лимфоме рекомендовано оценивать по новой пятибалльной шкале «Deauville criteria». Что касается проведения ЛТ, то ее роль при первичной медиастинальной лимфоме изучается (исследование IELSG-37).

Еще один интересный клинический случай представлен **Евгением Кушевым** (отдел химиотерапии гемобластозов, Национальный институт рака). Мужчине 31 года обратился в городскую больницу по поводу резкой слабости, боли в животе, рвоты. В подвздошной области пальпаторно выявлено объемное образование, в гемограмме — анемия II степени. По данным ультразвукового исследования выявлено образование в брюшной полости размером 140×80 мм. При колоноскопии выявлено прорастание опухоли в стенки толстого кишечника. Взята биопсия. Диагностирована крупноклеточная лимфома. По результатам иммуногистохимического исследования опухоль имела следующий фенотип: CD3-, CD20+, CD30-, CD79a+, bcl2+, Ki67 — 82%). Установлен диагноз неходжкинской диффузной В-крупноклеточной лимфомы, центральный вариант с высокой пролиферативной активностью. Пациент переведен в региональное отделение онкологии.

Аудитории был предложен выбор дальнейшей диагностической программы. Специалисты выбрали перечень, включавший в себя проведение КТ всего тела, исследование костного мозга,

продолжение исследования материала биопсии. Однако пациенту на том этапе не проведено исследования костного мозга, КТ всего тела. В связи с тромбоцитопенией назначен преднизолон 70 мг/сут. На этом фоне появилась шаткость походки, нарушение координации движений, снизилась острота зрения и продолжала уменьшаться масса тела (всего за 2 мес потеряно 25 кг, около 30%). Больному продолжено обследование, в костном мозгу выявлено 45% бластов. Диагностирована лейкемизация лимфомы, в связи с чем пациент переведен в гематологическое отделение, где назначили следующую терапию: преднизолон 160 мг/сут, винкристин 2 мг в/в, № 1, даунорубин 40 мг в/в, № 1, L-аспарагиназа 10 тыс. МЕ в/м, № 2, интратекально 40 мг цитарабина. Докладчик предложил для голосования несколько возможных терапевтических подходов. Исходя из установленного диагноза, аудитория единогласно выбрала стандартный в данной ситуации курс ПХТ по схеме R-СНОР (после проведения вводной фазы с целью профилактики синдрома лизиса опухоли). Вследствие того, что состояние пациента было без положительной динамики, сохранялась неврологическая симптоматика, больной проконсультирован в Национальном институте рака. Повторно проведено иммуногистохимическое обследование, показавшее следующий фенотип опухоли: CD3-, CD20+, CD30-, CD79a+, bcl2-, tdt-, Ki67 — 93%. Предположен диагноз лимфомы Беркитта. По данным КТ диагностирована незначительная лимфаденопатия некоторых лимфоузлов и опухолевое образование подвздошной области размерами 110×80 мм с распространением в сигмовидную кишку. В первичном материале биопсии выяв-

лена мутация с-тус, что позволило подтвердить лимфому Беркитта. Изменения в костном мозге трактованы аналогично. В связи с неврологическими изменениями проведено обследование ЦНС, в том числе магнитно-резонансная томография головного мозга, исследование ликвора, при которых не выявлено признаков поражения лимфомой.

Для лимфомы Беркитта характерен крайне быстрый рост, большая опухолевая масса (чаще — в илеоцекальной области), частое поражение костного мозга и ЦНС. В Национальном институте рака пациенту проведена терапия по схеме GMALL-B-ALL/NHL 2002. Докладчик процитировал международные стандарты, где указана неэффективность терапии лимфомы Беркитта по схемам СНОР и СНОР-like. После двух блоков лечения пациенту проведено рестадирование заболевания, показавшее достижение ПО. Терапия продолжена согласно протоколу и успешно завершена. В настоящее время пациент здоров и ведет активный образ жизни. Докладчик задал теоретический вопрос о возможной роли ВДХТ в лечении данного вида лимфомы. Мнения участников по этому вопросу разделились. Е. Кушевой подчеркнул, что на сегодня ВДХТ является стандартной терапевтической тактикой при рецидивах и рефрактерном течении агрессивных и сверхагрессивных лимфом.

**Е. Стадник** представила интересный клинический случай лечения беременной пациентки (28 лет) с ВИЧ-инфекцией, получавшей антиретровирусную терапию (АРТ), у которой диагностирована агрессивная лимфома. Предположительное время инфицирования — около 6 лет назад. После 6 мес АРТ выявлена беременность, АРТ продолжена. Увеличение лимфоузлов на ше-

справа пациентка заметила при сроке беременности 24 нед. Диагностирована лимфаденопатия шейных лимфоузлов, спленомегалия. При пункции шейного лимфоузла с помощью цитологического метода выявлены клетки Ходжкина, клетки Рид — Штернберга. Докладчиком и аудиторией высказаны критические замечания о методе биопсии. Диагноз лимфомы Ходжкина в данной ситуации, по мнению присутствующих, выглядит сомнительным. Пациентке рекомендовано досрочное родоразрешение, которое выполнено при сроке беременности 34 нед (кесарево сечение). Родился здоровый ребенок, неинфицированный ВИЧ. Морфологическая картина удаленного лимфоузла и результаты его иммуногистохимического исследования соответствовали анапластической крупноклеточной лимфоме. Начата терапия по схеме СНОР. Отмечено значительное уменьшение лимфоузлов, однако увеличивалась выраженность анемии (гемоглобин снизился до 64 г/л). От исследования костного мозга больная отказалась. После 3-го курса начато введение эритропоэтина альфа. При повторном морфологическом исследовании выявлено экспрессию CD45, CD20, CD79a, MUM1 и CD43, диагностирована ДВККЛ. Дальнейшую терапию проводили по схеме R-СНОР.

Также Е. Стадник остановилась на тактиках ведения беременных с лимфомами. Отдельный вопрос в данной схеме лечения заключался в том, можно ли применять ритуксимаб при беременности и на фоне проведения АРТ. Так, в ретроспективном анализе зарегистрирован 231 случай беременности на разных сроках с проведением терапии ритуксимабом, в большинстве случаев — с использованием сопут-



ствующей потенциально тератогенной химиотерапии. В изучаемой группе 90 детей родилось здоровыми, в 33 случаях был спонтанный аборт, в 22 — искусственное прерывание беременности, констатирован 1 случай неонатальной смерти, у 2 — врожденные аномалии, у 5 детей выявлена В-клеточная депляция, у 3 детей — тромбоцитопения, а также в 3 случаях — лейкопения. В то же время не диагностировано ни одного случая инфекции. Доказана безопасность ритуксимаба как в монорежиме, так и в сочетании с химиотерапией во II и III триместр беременности. Все неблагоприятные события произошли при применении терапии в I триместр. Помимо этого, показано, что количество инфекционных осложнений при использовании ритуксимабсодержащих режимов зависит от эффективности высокоактивной АРТ и, как следствия, количества CD4+ Т-лимфоцитов или соотношения CD4/CD8 (Brenner V. et al., 2012). Основные факторы прогноза при терапии агрессивных лимфом у ВИЧ-инфицированных больных с применением современных ритуксимабсодержащих режимов соответствуют международному прогностическому индексу, также имеет значение количество CD4+ Т-лимфоцитов.

Е. Стадник отметила, что лимфома у пациентки в данном случае ассоциирована с ВИЧ-инфекцией. Также подчеркнула, что биопсия лимфоузла и начало химиотерапии должны быть выполнены немедленно, при наличии показаний (в данном случае на 24-й неделе беременности). Введение ритуксимаба пациентам с ВИЧ-инфекцией, в том числе во время беременности, является допустимой терапевтической опцией.

**Екатерина Вильчевская** (отдел гематологии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака Национальной академии медицинских наук Украины, Донецк) представила клинический случай, особенностью которого был трудный путь к установлению диагноза. У ребенка 8 лет диагностирована двухсторонняя внебольничная пневмония, назначена стандартная терапия. Позже присоединились боли в тазовых костях, опухолевидное образование в области правой теменной кости. Установлен предположительный диагноз остеогенного остеомиелита, выполнена биопсия образования теменной кости. Морфологическое исследование не дало возможности установить окончательный диагноз, предположены PNET (primitive neuroectodermal tumor) седальной кости с метастазами в средостение и кости черепа или нейробластома. Выполнена повторная биопсия, проведено гистологическое и фенотипическое исследование опухоли. Учитывая неоднозначность гистологических заключений проведена

консультация материала биопсии образования в Центре детской гематологии, онкологии и иммунологии в Москве. В опухоли выявлена позитивная экспрессия CD3, EMA, Granzyme B. Негативная экспрессия bcl-6, ALK, CD20, CD1a, CD79a, CD30. Диагностирована анапластическая ALK-негативная крупноклеточная Т-клеточная лимфома. По результатам КТ в теле левой подвздошной кости и в задних отделах вертлужной впадины слева выявлены зоны остеолитической деструкции размерами 32×14 мм и 23×17 мм, в теменной кости слева — деструкция костной ткани с выраженным мягкотканым компонентом, распространяющимся экстракраниально, общим размером 42×20×15 мм. Пациенту проведено лечение по программе NHL BFM 95.

**Лариса Голубева** (отделение гематологии Харьковского онкологического центра) представила клинический случай ДВККЛ с поражением лимфоузлов забрюшинного пространства и инвазией в позвоночный канал. Пациент госпитализирован с жалобами на субфебрилитет, слабость, быструю утомляемость и затруднения при ходьбе в течение последних 2 мес. При обследовании выявлена забрюшинная опухолевая масса, проникающая в позвоночный канал, компрессионно-ишемическая миелопатия с нижним парапарезом. Проведена толстоигольная биопсия опухоли, диагностирована неходжкинская ДВККЛ. Пациенту начата терапия по схеме R-СНОР-21. При голосовании по тактике лечения аудитория согласилась с таким выбором схемы лечения. После 6 курсов ПХТ по схеме R-СНОР-21 проведен курс ЛТ на область опухоли. По результатам магнитно-резонансной томографии диагностирован ПО, функция нижних конечностей восстановлена. Один из участников семинара обратил внимание аудитории на необходимость проведения промежуточной оценки эффективности терапии. Через 5 мес диагностирован рецидив лимфомы. Пациенту назначена терапия по схеме R-GEMOX. Все участники одобрили данную опцию как одну из стандартных при проведении ПХТ второй линии. По немедицинским причинам пациенту не планировали ВДХТ, поэтому терапия по схеме R-GEMOX продолжили до 6 курсов. Достигнут ПО, который сохраняется в настоящее время.

**Зоя Мартина** (отделение гематологии, Центр радиационной медицины, Киев) представила 2 интересных клинических случая ХЛЛ, протекающего с аутоиммунными осложнениями. В первом случае в клинику обратилась пациентка 75 лет с ранее диагностированным ХЛЛ, стадия IVС. При госпитализации выявлены фебрильная нейтропения, левосторонняя пневмония, носовые кро-

воотечения, гематурия, анемия IV степени (гемоглобин 28 г/л), тромбоцитопения IV степени (15–20×10<sup>9</sup>/л). Выявлены паховые, подмышечные лимфоузлы 20–30 мм, конгломерат лимфоузлов в брюшной полости, гепато- и спленомегалия. Цитопения расценена как аутоиммунное осложнение ХЛЛ. Учитывая риск миелотоксичности всех возможных схем химиотерапии, принято решение о назначении дексаметазона 12 мг/сут и синдромной терапии, трижды проведена трансфузия эритромасты и тромбоконцентрата. К терапии добавлен ритуксимаб в доступной в клинике дозе 100 мг однократно. При выписке у пациентки достигнуты уровень гемоглобина 96 г/л, количество тромбоцитов 72×10<sup>9</sup>/л. Сделан вывод, что назначение ритуксимаба с глюкокортикостероидами даже в небольших дозах эффективно в лечении аутоиммунных осложнений ХЛЛ.

В другом случае, представленном З. Мартиной, мужчина 67 лет, ликвидатор аварии на ЧАЭС, обратился в отделение гематологии в связи с ухудшением самочувствия, болью в эпигастрии, носовыми кровотечениями, увеличением периферических лимфоузлов. Диагноз ХЛЛ установлен пациенту больше 3 лет назад. Ранее получал лечение флударабином (5 курсов), ПХТ по схеме СНОР (4 курса). Терапия была завершена 8 мес назад. Диагностирована лимфаденопатия шейных, подмышечных, мезентериальных лимфоузлов, гепатоспленомегалия. Лимфоциты — 17,4×10<sup>9</sup>/л, тромбоциты — 30×10<sup>9</sup>/л. Пациенту назначен курс ПХТ по схеме R-СОР с дозой ритуксимаба 200 мг. Доза ритуксимаба обусловлена социальными причинами. После курса — повышение уровня тромбоцитов до 120×10<sup>9</sup>/л. Пациент не обращался за помощью в течение 8 мес в связи с ухудшением состояния, геморрагическим синдромом. Тромбоцитопения — 45×10<sup>9</sup>/л. Проведено 2 курса ПХТ по вышеописанной схеме. У пациента уменьшились размеры периферических лимфоузлов, уровень тромбоцитов поднялся до 142×10<sup>9</sup>/л. Докладчик сделала вывод об эффективности ритуксимаба в лечении аутоиммунной тромбоцитопении как осложнения ХЛЛ.

Еще одной актуальной темой, освещенной Е. Стадник, является проблема **анемии при злокачественных новообразованиях**, а также применение препарата Рекормон® (эпоэтин бета) в онкологии и гематологии. Докладчик остановилась на вопросах распространенности анемии при злокачественных новообразованиях, а также патофизиологии анемии в онкологии. Ассоциированная с опухолями анемия может быть обусловлена несколькими факторами: химиотерапией, ЛТ, анемией хронического заболевания, кровопотерей, инфильтрацией костного



мозга опухолевыми клетками, дефицитом питания и поступления кофакторов эритропоэза (витамин В<sub>12</sub>, фолиевая кислота), гемолизом и нарушением функции почек (Groopman J.E. et al., 1999; Miller C.B. et al., 1990; Smith R.E. Jr. et al., 2003). Частота анемии у больных со злокачественными образованиями зависит от типа опухоли и вида проводимой химиотерапии (Vokemeier S. et al., 2004; Groopman J.E. et al., 1999; Ludwig H. et al., 2004). По данным ECAS, у 79,7% пациентов с лимфомой/миеломой, получающих химиотерапию, развивается анемия. Анемия характерна для 2/3 больных множественной миеломой на момент установления диагноза (Smith A. et al., 2006). Симптомы анемии существенно влияют на качество жизни пациентов. Анемия более чем в 2 раза снижает вероятность достижения эффекта ЛТ и в более чем в 1,5 раза — эффекта химиотерапии, а также ухудшает прогноз при многих гематологических заболеваниях. В настоящее время также известно, что эффективность противоопухолевой терапии зависит от уровня оксигенации опухолевой ткани. Е. Стадник остановилась на методах коррекции анемии больных онкологического профиля. Процесс включает в себя терапию основного заболевания, трансфузию эритроцитарной массы и применение препаратов, стимулирующих эритропоэз, — эритропоэтинов разных групп. Задачи стимуляции

эритропоэза заключаются в повышении уровня гемоглобина, уменьшении трансфузионной зависимости и таким образом улучшения качества жизни пациентов.

Е. Стадник напомнила, что у трансфузии эритроцитарной массы есть достаточно много недостатков, среди которых кратковременный эффект, посттрансфузионные осложнения (гемолитические реакции, анафилаксия), возможная передача вирусных и бактериальных инфекций, высокая стоимость 1 дозы эритроцитарной массы — 469 долл. США, но самый большой недостаток — перегрузка организма железом. Докладчик подчеркнула преимущества терапии эритропоэтином по сравнению с проведением гемотрансфузии. Так, эпоэтин можно применять для коррекции анемии легкой и умеренной степени выраженности (Ludwig H. et al., 2002; Rizzo D.M. et al., 2002), он обеспечивает плавный и пролонгированный подъем уровня гемоглобина, улучшает качество жизни, поддерживая высокий уровень гемоглобина, хорошо переносится, более удобен в применении, а также индуцирует выход в кровоток функционально полноценных эритроцитов. При этом, однако, существует риск тромбоэмболических осложнений и отсутствия ответа на терапию у некоторых пациентов.

Одним из таких препаратов является Рекормон® — рекомбинантный эквивалент молекулы эндогенного

эритропоэтина, который применяют для профилактики и лечения анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями. Препарат одобрен для п/к введения больным с солидными опухолями, а также пациентам с лимфопролиферативными заболеваниями. Рекормон® показан для лечения анемии у взрослых больных миеломной болезнью и ХЛЛ (Ludwig H. et al., 2002), получающих химиотерапию.

Подводя итоги конференции, И. Крячок отметила высокий уровень докладов, интересные клинические случаи и высокую активность участников в их обсуждении. Подобный формат, при котором участники конференции имеют возможность получить новейшую информацию о диагностике и лечении лимфопролиферативных заболеваний, а также активно участвовать в диалоге путем презентации интересных клинических случаев, является оптимальной формой научно-практических конференций.

После завершения основной программы конференции участники из разных областей Украины обсудили друг с другом текущие проблемы, поделились успехами, проанализировали с экспертами сложные клинические случаи из своей практики.

*Список использованной литературы находится в редакции.*

**Обзор подготовили Евгений Куцовой, Галина Галковская**