

Контактная информация: Masoudtashtarian @yahoo.com

Статья поступила в редакцию 20.06.2016

УДК 61:796/799

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ИММУНОТЕРАПИИ
МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НЕОПЛАЗИЙ У СПОРТСМЕНОВ-ВETERАНОВ
СТАРШЕГО ВОЗРАСТА**

*Вадим Витальевич Тыренко, доктор медицинских наук, профессор,
Алексей Сергеевич Поляков, кандидат медицинских наук,
Ярослав Алексеевич Носков, преподаватель,
Алексей Викторович Ковалев, преподаватель,
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (ВМедА им. С.М. Кирова),
Санкт-Петербург*

Аннотация

Спорт высших достижений, особенно связанный с постоянными нагрузками на позвоночный столб, в ряде случаев приводит к появлению миелопролиферативных неоплазий. Хронические миелопролиферативные неоплазии – группа заболеваний, характеризующихся клональными нарушениями полипотентных стволовых клеток костного мозга, приводящими к избыточному одно-, двух- или трехростковому увеличению кроветворных клеток, сохраняющих способность к дифференцировке. Ранние наблюдения за пациентами, не получавшими лечения, показали высокий риск тромбозов при данном заболевании, с медианой продолжительности жизни больных около 18 месяцев. Современные скрининговые методы внесли изменения в нынешнее представление об эпидемиологии истинной полицитемии. В последнее время всё чаще можно обнаружить исследования с возрастной медианой ниже 50 лет, а порой и ниже 40 лет. Эти данные указывают на несомненную актуальность хронических миелопролиферативных неоплазий у спортсменов различных возрастных категорий, в особенности старшего возраста. Новым этапом в лечении миелопролиферативных неоплазий является применение полусинтетической формы – пегелированного интерферона.

Ключевые слова: миелопролиферативные неоплазии, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, миелофиброз, пегелированный интерферон.

DOI: 10.5930/issn.1994-4683.2016.06.136.p158-163

**IMPROVING THE ANTI-TUMOR IMMUNOTHERAPY OF
MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS AMONG THE VETERAN ATHLETES**

*Vadim Vitalievich Tyrenko, the doctor of medical sciences, professor,
Alexey Sergeevich Polyakov, the candidate of medical sciences,
Yaroslav Alekseevich Noskov, the teacher,
Alexey Viktorovich Kovalev, the teacher,
The Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg*

Annotation

The elite sport, which is especially connected with the constant loads of the spine column is led to some cases of emergence of the myeloproliferative neoplasms. Chronic myeloproliferative neoplasms – the group of disorders characterized by clonal disturbance of pluripotent bone marrow stem cells, leading to the excessive increase in hematopoietic cells that retain the ability to differentiate. Early observations of patients who have not received the treatment, showed a high risk of thrombosis in this disease, with a median survival of patients with about 18 months. Modern screening techniques have made changes to the current views of the epidemiology of polycythemia vera. Recently, more and more often it is possible to find the researches below the median age of 50 years, and sometimes less than 40 years. These data point to the obvious relevance of chronic myeloproliferative neoplasms at athletes of the different age groups, especially the elderly. A new stage in the treatment of myeloproliferative neoplasms is the use of semi-

synthetic form – pegylated interferon.

Keywords: myeloproliferative neoplasm, polycythemia vera, essential thrombocytosis, myelofibrosis, pegylated interferon.

ВВЕДЕНИЕ

В течение длительного времени применение интерферона в терапии МПН было ограничено по причине высокой токсичности препарата. Появление пегилированной формы препарата, интерферон в соединении с полиоксиэтиленгликолем, позволило существенно снизить частоту появления и выраженность токсических эффектов интерферона. Важно также отметить, что применение пегилированного интерферона повышает эффективность терапии. Вероятно, это связано с фармакокинетикой препарата – равномерное высвобождение интерферона из комплекса с сополимером позволяет в течение 5 дней поддерживать концентрацию препарата в периферической крови. В исследовании, направленном на оценку эффективности пегилированной формы интерферона альфа отмечается, что 94,6% пациентов достигают полного гематологического ответа в течение первого года терапии. При этом 92% пациентов получали препарата не менее 12 месяцев, что обусловлено умеренными, нестойкими токсическими проявлениями. В конечном счёте, были получены уникальные результаты. У 24% пациентов была достигнута молекулярная ремиссия заболевания, при которой мутация JAKV617F не обнаруживалась доступными методами исследования. Стоит также отметить, что данные наблюдения оставались устойчивые при медиане наблюдения в 30 месяцев [4]. Полученные данные сопоставимы с результатами другого исследования, проведённого на группе из 118 пациентов с МПН [2]. В данных исследованиях оценка аллельной нагрузки JAKV617F оказалась доступным и надёжным методом оценки эффективности проводимой терапии.

МЕТОДИКА

Исследование, выполненное на базе клиники факультетской терапии им. С.П. Боткина и молекулярно-генетической лаборатории Центральной клинко-диагностической лаборатории Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, изначально было запланировано на 2 года. В период с октября 2013 года по ноябрь 2015 года в исследование включено 24 пациента обоих полов. Обязательным условием включения пациентов в исследование являлось ранее установленный диагноз одной из классических Ph-негативных миелопролиферативных неоплазий (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз).

Всем пациентам была назначена терапия препаратами пегилированного интерферона- α -2a. При условии удовлетворительной переносимости первой инъекции препарата, а также согласия пациента на продолжение лечения, больные включались в программную терапию заболевания. Последующее наблюдение осуществлялось в режиме дневного стационара, по схеме: 1 сеанс 1 раз в неделю в первый месяц терапии, с дальнейшим переходом на 1 сеанс 1 раз в месяц.

Ответ на проводимую терапию оценивался по результатам клинического анализа крови и уровня аллельной нагрузки мутации JAK2v617f в динамике. Гематологический ответ расценивался, как нормализация уровня лейкоцитов ($<10 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитов ($<400 \times 10^9/\text{л}$), а также уровня эритроцитов ($<5.5 \times 10^{12}/\text{л}$), в отсутствии гемоэксфузионной терапии. Молекулярный ответ оценивался, как устойчивое снижение уровня аллельной нагрузки JAK2v617f в динамике.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний период наблюдения составил 17,2 месяца (от 6 до 28 месяцев), медиана равняется 15,5 месяцев. Средняя продолжительность терапии 16,4 месяца (от 6 до 28 месяцев), при медиане 15 месяцев. При этом средний период наблюдения за больными, до

сих пор получающими лечение, составил 16,8 месяцев, с медианой также 15 месяцев. Один наблюдаемый, в виду отсутствия какого-либо значимого гематологического ответа на проводимую терапию, был исключен из исследования спустя 9 месяцев от начала приема препарата. В виду малого размера исследуемой группы, а также отсутствия контрольной группы, для анализа использовалась непараметрическая статистика зависимых переменных. При этом использовался статистический критерий Вилкоксона.

В динамике клинического анализа крови у подавляющего большинства больных с ИП и ЭТ (19 из 20, 95%) была достигнута и сохранялась на протяжении всего периода наблюдения гематологическая ремиссия согласно принятым критериям. У одного молодого пациента с ИП не было получено какого-либо ответа на проводимую терапию. В дальнейшем данное наблюдение было исключено из статистического анализа. При изучении ответа пациентов с ИП было отмечено снижение всех изучаемых показателей крови на фоне проводимой терапии. Так в динамике уровня эритроцитов был получен средний коэффициент регрессии $-0,0417$, при этом p критерий составил $0,288$. Немного более выраженное супрессивное действие пегилированного интерферона оказал на общее количество лейкоцитов. Коэффициент регрессии составил $-0,0257$, критерий Вилкоксона равнялся $0,077$. Наименьший коэффициент регрессии был получен при оценке динамики уровня тромбоцитов и составил $-2,61$, при этом p критерий также составил $0,77$.

Стоит отметить, что снижение всех показателей в данной группе пациентов не имело статистической достоверности. Наиболее вероятно это связано с тем, что большая часть пациентов с ИП (77,7%) включены в исследование сразу после отмены предыдущей терапии и имели на момент начала анализа нормальные показатели крови. При этом пегилированный интерферон в начальной дозировке оказывал более выраженный цитолитический эффект, что видно по отрицательному среднему коэффициенту регрессии. Также значимым является тот факт, что все ответившие на терапию больные оставались в гематологической ремиссии на протяжении всего периода наблюдения. Наиболее показательными оказались результаты клинического анализа крови больных с ЭТ. На фоне проводимой терапии у данной категории обследуемых отмечалось уменьшения количества эритроцитов. Коэффициент регрессии составил $-0,0214$, p критерий равняется $0,016$. Также статистически значимым оказалось снижение уровня лейкоцитов у пациентов с ЭТ и оказалось более значимым, чем у пациентов с ИП. Коэффициент регрессии составил $-0,05$, критерий Вилкоксона равнялся $0,002$. Наиболее значимым оказалось снижение уровня тромбоцитов на фоне проводимой терапии, что наглядно отражено на рис. 6 (p $0,0025$).

Динамика всех показателей в данной группе больных имела статистическую значимость на фоне проводимой терапии. Большинство пациентов до момента включения в исследовательский протокол не получали предшествующую терапию и были впервые обследованы по поводу выявленного заболевания в клинике факультетской терапии. Анализируя отраженные выше данные можно отметить, что наиболее сильный супрессивный эффект исследуемый препарат оказывает на мегакариоцитарный росток, наименьший на эритроидный. Данная динамика сохранялась у каждого отдельного пациента на протяжении всего периода наблюдения.

Интересны данные полученные при анализе показателей общего анализа крови больных с миелофиброзом. Хотя непараметрический анализ в данной группе не применим по причине слишком малого количества наблюдений, оценка коэффициента регрессии оставляет надежды на эффективность проводимого лечения. Ещё более показательны данные результаты в сравнении с улучшением субъективного самочувствия пациентов и отсутствия трансфузионной зависимости за всё время наблюдения.

Во всей исследуемой группе был достигнут уровень аллельной нагрузки ниже 50%. При этом коэффициент регрессии составил $-3,26$, p -критерий равняется $0,000004$. Полученные данные свидетельствуют о значительной эффективности пегилированного

интерферона в контроле уровня аллельной нагрузки мутации JAK2v617f.

ОБСУЖДЕНИЕ

На данный момент существует множество работ, показывающих эффективность применения пегилированного интерферона в терапии различных классических Рн-негативных МПН, например, [4]. При этом существенным ограничением в применении интерферона- α является высокая токсичность и частый отказ от проведения лечения в терапевтически значимых дозировках. Применение же пегилированной формы интерферонов обладает более приемлемым профилем токсичности, значительно более низким значением полувыведения препарата, что позволяет его использовать один раз в неделю. При этом в различных исследованиях широко колеблется процент лиц, вынужденных прекратить лечение пегилированным интерфероном. Так в работе Quintals-Cardama et al. из исследования были исключены 25 из 84 пациентов, что составило 30% от общей когорты. Медиана наблюдения за данными больными составила 9 месяцев [3]. В другом исследовании значительно меньший процент пациентов, вынужден был отказаться от терапии. Лишь 5 из 40 (12,5%) обследованных вынуждены были прекратить лечение по причине негематологической токсичности [4].

При изучении полученных другими исследователями данных наши результаты могут показаться неоднозначными. Ни одному из пациентов за время наблюдения не была отменена терапия пегилированным интерфероном по причине токсичности. При этом стоит отметить, что ведущим в динамике лечения являлась гематологическая токсичность препарата. Из негематологических проявлений токсичности препарата отмечалось только появление «гриппоподобного» синдрома, в виде подъемов температуры тела выше фебрильных значений, появления чувства жара, озноба, боли в мышцах и суставах в день введения препарата. Данные симптомы расценивались, как проявления конституциональной токсичности. При этом эти проявления быстро купировались самостоятельно и не появлялись повторно после привыкания к препарату через 2-3 недели после начала лечения. Также у значительной части пациентов отмечалась длительная дерматологическая токсичность первой степени в виде эритемы в месте введения препарата, что не требовало специфической терапии и коррекции дозировки препарата. Неблагоприятные явления, вынуждавшие отказаться от лечения, выявляемые в других исследованиях, такие как гастроинтестинальная токсичность, периферическая нейропатия, выраженная дерматологическая и конституциональная токсичность [4], в нашем исследовании не определялись.

Возможным объяснением расхождений в данных, полученных в нашей работе и международным опытом применения пегелированного интерферона, является то, что нами использовалась сравнительно низкая начальная дозировка препарата. Так в исследовании Cardama et al. изначально практиковалось еженедельное подкожное введение пегелированного интерферона в дозировке 450 мкг [3]. Также стоит отметить, что не в одном из доступных в свободной литературе источников не оценивалось качество жизни и самостоятельная субъективная оценка самочувствия больных. По результатам, полученным нами данных при изучении субъективной оценки самочувствия пациентов шкалами EORTC QLQ-C30 и EQ-5D-5L отмечалось снижение уровня субъективной оценки состояния здоровья пациентов в первый месяц после начала применения препарата. Данный профиль коррелирует с проявлениями конституциональной токсичности в начале применения препарата. Также стоит отметить, что медиана наблюдения в исследовании составила 15 месяцев, с максимальным сроком наблюдения 28 месяцев, в течении которых ни одно из проявлений негематологической токсичности не требовало коррекции дозировки, или даже отмены препарата. При этом профиль субъективной оценки самочувствия больным, а также оценки токсичности по критериям NCI CTC были сходны.

Изучение динамики показателей общего анализа крови, свидетельствует о эффективности применяемого препарата у подавляющего большинства больных. Так у 23 из 24 пациентов отмечено достижение гематологической ремиссии, что составило 95,8% от общего когорты пациентов. Полученные результаты сходны с данными зарубежных исследователей, применявших в лечении пегелированный интерферон [3, 4]. Стоит отметить, что данный результат значительно превосходит уровень гематологического ответа при применении обычного интерферона [1]. По видимому, это связано с более редким отказом пациентов от продолжения лечения вследствие токсичности препарата, а также более высокой приверженности к лечению, что обусловлено, также, лучшей переносимостью лечения. При этом за все время наблюдения не отмечалось каких-либо тромбогеморрагических осложнений, в отсутствии применения каких-либо дополнительных препаратов для коррекции коагуляционного статуса пациента, что также соответствует результатам других исследований [3, 4].

Таким образом, в нашем исследовании пегелированный интерферон показал значительную эффективность в лечении классических Ph-негативных миелопролиферативных неоплазий. При этом препарат достаточно удобен в применении, с удовлетворительным спектром побочных эффектов, что позволяет пациентам применять его самостоятельно и обуславливает их высокую приверженность к проводимому лечению. Низкий уровень токсичности, возможность своевременно корректировать дозировку позволяет вести больных в амбулаторных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cytoreductive effect of recombinant alpha interferon in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia / G. Barosi, L.N. Liberato, A. Costa, E. Ascari // *Blut.* – 1989. – Vol. 58. – № 6. – P. 271-274.
2. Experience with pegylated interferon α -2a in advanced myeloproliferative neoplasms in an international cohort of 118 patients / K. Gowin, P. Thapaliya, J. Samuelson, C. Harrison, D. Radia, B. Andreasson, J. Mascarenhas, A. Rambaldi, T. Barbui, C. J. Rea, J. Camoriano, A. Gentry, J.J. Kiladjan, C. O'Connell // *Ruben Mesa Hematologic.* – 2012. – October. – Vol. 97. – № 10. – P. 1570-1573.
3. High rates of molecular response after long-term follow-up of patients with advanced essential thrombocythemia (ET) or polycythemia vera (PV) treated with pegylated interferon-ALFA-2A (PEG-IFN α -2A; PEGASYS) / A. Quintas-Cardama, R. Levine, T. Manshouri, O. Kilpivaara, H.M. Kantarjian, S. Verstovsek // *ASH Annu Meet Abstr.* – 2010. – № 116. – P. 461.
4. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera / J.J. Kiladjan, B. Cassinat, S. Chevret, P. Turlure, N. Cambier, M. Roussel, S. Bellucci, B. Grandchamp, C. Chomienne, P. Fenaux // *Blood.* – 2008. – № 112. – P. 3065-3072.

REFERENCES

1. Barosi, G., Liberato, L.N., Costa, A. and Ascari, E. (1989), "Cytoreductive effect of recombinant alpha interferon in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia", *Blut*, Vol. 58, No. 6, pp. 271–274.
2. Gowin, K., Thapaliya, P., Samuelson, J., Harrison, C., Radia, D., Andreasson, B., Mascarenhas, J., Rambaldi, A., Barbui, T., Rea, C.J., J. Camoriano, A. Gentry, Kiladjan, J.J. and O'Connell, C. (2012), "Experience with pegylated interferon α -2a in advanced myeloproliferative neoplasms in an international cohort of 118 patients", *Ruben Mesa Hematologic*, October, Vol. 97, No. 10, pp. 1570–1573.
3. Quintas-Cardama, A., Levine, R., Manshouri, T., Kilpivaara, O., Kantarjian, H.M. and Verstovsek, S. (2010), "High rates of molecular response after long-term follow-up of patients with advanced essential thrombocythemia (ET) or polycythemia vera (PV) treated with pegylated interferon-ALFA-2A (PEG-IFN α -2A; PEGASYS)", *ASH Annu Meet Abstr*, No. 116, pp. 461.
4. Kiladjan, J.J., Cassinat, B., Chevret, S., Turlure, P., Cambier, N., Roussel, M., Bellucci, S., Grandchamp, B., Chomienne, C. and Fenaux, P. (2008), "Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera", *Blood*, No. 112, pp. 3065-3072.

Контактная информация: dady-08@mail.ru

УДК 796.011

**СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ЖЕНСКОГО СПОРТА: ПРОГНОЗ И
ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ НЕГАТИВНОГО РАЗВИТИЯ**

Юрий Викторович Урываев, доктор медицинских наук, профессор,
Московский городской педагогический университет, Институт психологии, социологии
и социальных отношений (ИПССО МГПУ), г. Москва,

Татьяна Юрьевна Маскаева, кандидат педагогических наук, доцент,
Институт экономики и финансов Московского государственного университета путей
сообщения (МИИТ), г. Москва

Аннотация

Даётся обзор современных тенденций женского спорта, спорта девочек и женщин, оздоровительного и профессионального разных видов и уровней. Исторический экскурс свидетельствует об экспоненциальном нарастании разнообразия видов и типов спорта, в особенности женского. Значительно отстаёт управление спортом, в частности спонсорство. Спортсменка определённого типа конституции, характера, условий жизни, т.д., оказывается отстаёт по темпам нарастания мастерства в выбранном виде спорта и рано достигает максимума своих возможностей на определённом уровне перехода на следующий, оттесняемая от основной линии развития данного спорта.

Десинхрония максимумов физических нагрузок и биологических ритмов женщин являются предпосылками, нередко скрытыми, травматизма. Рассматриваются апробированные методы экспресс оценки здоровья для индивидуального прогноза здоровья.

Ключевые слова: женщины в спорте, история спорта, психобиология женщин, спортивный травматизм.

DOI: 10.5930/issn.1994-4683.2016.06.136.p163-171

**CURRENT TENDENCIES IN FEMALE SPORT: PREDICTION AND WARNING OF
NEGATIVE SEQUENCES**

Yuri Viktorovich Uryvaev, the doctor of medical sciences, professor,
Institute of Sociology Psychology and Social Relations
Moscow City Teacher Training University, Moscow,

Tatyana Yurievna Maskaeva, the candidate of pedagogical sciences, senior lecturer,
Institute of Economy and Finance of Moscow State University of Means of Communication),
Moscow

Annotation

The article has given the review of the current tendencies in the female sport, the sport of girls, teenagers, women, including the physical culture and health improving activity and different professional sports with levels variety. Brief excursus to the history of sport has revealed the exponential diversification of the sport types and subtypes, and in the female sport in particular. Sports management, especially sponsorship appeared to be left behind the diversification of the female sport. The sports woman with personal body composition, character, life conditions, etc. are turned out to have shorter pace of skills improving in chosen sport, being “early” in gaining her maximal abilities at the definite bifurcation of the certain level of achievements in sports, and too many of them hustled away from the sport mainstream. The desynchronized of the peaks of the exercises loads and female biological cycles are preconditions, frequently unconscious, to the injuries. The authors discuss the proven methods for the rapid assessment of health for the individual health prognosis.

Keywords: females in sport, history of sport, psychobiology of sportswomen, sport traumatism.

ВВЕДЕНИЕ

Современные спортсмены, по данным широкой печати, достаточно часто травмируются, нередко с тяжелыми увечьями и даже смертью. При этом обычно рассматриваются