

одна трансфузия содержала $5,5 \pm 0,8$ единиц ТК. Частота переливания КТ составила 1 раз в 3 дня или дважды в неделю. Только при соблюдении такой тактики трансфузионной заместительной терапии КТ достигалась ее высокая эффективность – ни у одного из 50 больных не развилось локального кровотечения. 19 больных с развившимися локальными кровотечениями (носовые, маточные, желудочно-кишечные) тромбоцитопенического генеза (уровень тромбоцитов $15 \pm 2,4 \times 10^9/\text{л}$) получили 177 трансфузий КТ. В среднем для достижения гемостаза при локальном кровотечении понадобилось 9 трансфузий КТ на одного реципиента, при этом переливались они ежедневно. Всего перелито в этой группе

больных 1220 единиц КТ, 1 трансфузия содержала $6,9 \pm 0,7$ единиц ТК.

Заключение. При начале проведения химиотерапии онкогематологическим больным необходимо планировать заместительную терапию КТ из расчета не менее 14 трансфузий на одного больного при профилактическом характере трансфузии и 9 трансфузий в целях купирования локального кровотечения. Частота переливания КТ с гемостатической целью при локальном кровотечении тромбоцитопенического генеза в 3 раза выше, чем при переливании КТ с профилактической целью. При любом характере трансфузии необходимо переливать за одну трансфузию не менее 1 терапевтической дозы, т.е. 6–8 единиц КТ.

Эффективность индукционной терапии больных *de novo* ОМЛ: результаты ретроспективного анализа данных 93 больных

С.В. Грицаев, И.С. Мартынкевич, И.И. Кострома, М.П. Иванова, А.Н. Сергеев, Л.С. Мартыненко, И.М. Запорева, Е.В. Петрова, С.А. Тиранова, Н.Ю. Цыбакова, А.А. Кузяева, В.Ю. Аксенова, К.М. Абдулкадыров
ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА, Санкт-Петербург

Введение. Достижение полной клинико-гематологической ремиссии (ПР) после индукционной терапии (ИТ) – важное условие длительной безрецидивной выживаемости больных ОМЛ. Предпринимаются разные попытки повышения частоты ПР после ИТ, включая увеличение дозы цитарабина (Ара-Ц) и антрациклинов, включение в схемы ИТ дополнительных цитостатиков, моноклональных антител, модуляторов апоптоза и гена множественной лекарственной резистентности. Цель работы – оценка эффективности первого и повторного курсов ИТ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 93 больных *de novo* ОМЛ с изученным кариотипом, за исключением острого промиелоцитарного лейкоза. Первой ИТ у всех больных была схема "7 + 3" с введением Ара-Ц по $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ 2 раза в день, даунорубицина по 45 или 60 $\text{мг}/\text{м}^2$ за 1 введение или идарубицина по 12 $\text{мг}/\text{м}^2$ за 1 введение. При отсутствии ответа проводили 2-ю ИТ по той же схеме, что и 1-ю, или использовали Ара-Ц в дозе $\geq 1 \text{ г}/\text{м}^2$ за 1 введение в виде монотерапии или комбинации с антрациклинами. Прогностический вариант кариотипа устанавливали по критериям European Leukemia Net. Мутационный статус генов *FLT3* и *NPM1* был использован для анализа результатов лечения больных только с нормальным кариотипом. Смерть в течение первых 28 дней расценивали как раннюю смерть из-за терапии. Полную ремиссию устанавливали по критериям IWG (2003 г.).

Результаты и обсуждение. Медиана возраста больных составила 48 лет (17–76 лет). Результаты 1-й ИТ были следующими: ПР была констатирована у 55 больных (59,1%), ответа не было у 31 больного (33,3%) и 7 больных умерли в ранние

сроки (7,5%). Медиана возраста больных с ПР, отсутствием ответа и ранней смертью составила 43, 52 и 56 лет соответственно; $p = 0,097$. Частота ПР у больных с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным кариотипом была 94,4%, 55% и 33,3% соответственно; $r = 0,377$; $p = 0,0001$. Ответа не было у 38,3% и 53,3% больных с промежуточным и неблагоприятным кариотипом соответственно; $r = 0,344$; $p = 0,0007$. Ранняя смерть была констатирована у 5,6%, 6,7% и 13,3% больных с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным кариотипом; $r = 0,083$; $p = 0,427$. Среди 26 больных с нормальным кариотипом, у которых был изучен мутационный статус, наибольшая частота ПР была у *FLT3-ITD* больных по сравнению с *FLT3-ITD*⁺ больными: 73,7% против 42,9%; $p = 0,150$. Результаты 2-й ИТ отслежены у 26 из 31 больного без ответа на 1-ю ИТ, из которых 19 больных имели промежуточный вариант и 7 больных неблагоприятный вариант кариотипа. Схема "7 + 3" была проведена 16 больным, высокодозный Ара-Ц получили 10 больных. Полная ремиссия достигнута у 2 (12,5%) и 1 (10%) больного при применении соответствующей схемы ИТ, т.е. ПР после проведения 2-й ИТ была получена у 3 (11,5%) больных, у которых кариотип соответствовал критериям промежуточного ELN варианта. Ни у одного больного с неблагоприятным кариотипом без ответа на 1-ю ИТ не было достигнуто ПР и после 2-й ИТ.

Заключение. При отсутствии ответа на 1-ю ИТ больным *de novo* ОМЛ с неблагоприятным кариотипом целесообразно проведение курса "7 + 3". Возможным условием повышения эффективности повторного курса ИТ может быть добавление к высокодозному Ара-Ц дополнительных цитостатиков, например, пуриновых аналогов.

Акустические методы мониторинга нарушений гемостаза

К.Г. Гурия², Д.А. Ивлев², С.Г. Узлова¹

¹ ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва; ²ГУ Московский физико-технический институт, Долгопрудный

Введение. Нарушения работы системы свертывания крови и системы фибринолиза представляют серьезную угрозу для развития многих клинических осложнений. Современные методы диагностики состояния системы свертывания крови (коагулологические тесты) требуют для своего проведения значительного времени (не менее 10–15 мин при использовании приборов оперативной диагностики). Существенным недостатком многих из используемых в клинической практике тестов является их инвазивность. В связи с этим исследования, направленные на поиск новых методов для оперативной неинвазивной диагностики процессов тромбообразования и фибринолиза, представляются актуальными. Разработка неинвазивных методов детектирования ранних этапов как тромбообразования, так и фибринолиза в реаль-

ном времени откроет новые возможности для оказания эффективной медицинской помощи.

Материалы и методы. Исследована возможность ультразвуковой диагностики начальных этапов тромбообразования и фибринолиза. С этой целью разработана экспериментальная установка, позволяющая моделировать *in vitro* свертывание крови в условии потока и наблюдать за процессом по оптическому и акустическому каналам. В результате экспериментов была обнаружена однозначная связь между появлением в потоке микросгустков и изменениями в ультразвуковом сигнале. Было установлено, что появление первичных микросгустков в потоке, вызванное свертыванием крови, сопровождается более чем 2-кратным увеличением интенсивности отраженного ультразвукового сигнала. Кроме

того удалось установить, что активация фибринолиза под действием фармпрепаратов, надежно регистрируется ультразвуковыми методами.

Заключение. Развитие методов ранней ультразвуковой диагностики тромботических состояний в дальнейшем может дополнить имеющиеся средства мониторинга тяжелых больных. Лабораторное использование ультразвукового ме-

тода контроля различных фаз фибринолитических процессов открывает широкие возможности для сравнительного исследования эффективности ряда фармакологических препаратов.

Работа выполнена при частичной поддержке гранта РФФИ № 07-04-01523-а.

Терапия Ph-положительного острого лимфобластного лейкоза: результаты Российского многоцентрового исследования – RALL-группа

Ю.Р. Давидян¹, Е.Н. Паровичникова¹, В.В. Троицкая¹, А.Н. Соколов¹, Л.А. Кузьмина¹, Е.В. Домрачева¹, А.В. Мисюрин¹, С.Н. Бондаренко², Т.С. Капорская³, Т.В. Рыльцова⁴, Е.В. Кондакова⁵, О.С. Самойлова⁶, В.Г. Савченко¹.

¹ ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России; ² Санкт-Петербургский государственный университет; ³ Областная клиническая больница, Иркутск; ⁴ Областная клиническая больница, Тула; ⁵ Областная клиническая больница, Сургут; ⁶ Областная клиническая больница, Нижний Новгород.

Введение. Биологические характеристики лейкемического процесса определяют клиническое течение заболевания. Частота острого лимфобластного лейкоза с транслокацией t(9;22) (Ph-положительного ОЛЛ) с возрастом значительно увеличивается. Обнаружение транслокации t(9;22) / химерного транскрипта Bcr/Abl свидетельствует о крайне неблагоприятном прогнозе, как в достижении ремиссии, так и ее продолжительности. Применение ингибиторов тирозинкиназ радикально изменило результаты терапии Ph-положительных ОЛЛ. С 2009 г. российской научно-исследовательской группой по изучению острых лейкозов было принято решение о комбинированном применении иматиниба в суточной дозе 600 мг на фоне программы химиотерапии ОЛЛ-2009.

Материалы и методы. С февраля 2010 г. по октябрь 2011 г. в исследование включены 16 больных (7 мужчин и 9 женщин) с Ph-положительным ОЛЛ из 6 центров Российской Федерации в возрасте от 19 до 68 лет (медиана возраста больных составила 45 лет). У всех больных было выполнено иммунофенотипическое исследование бластных клеток костного мозга. Ранний пре-B фенотип определен у 2 больных, общий пре-B – у 10 больных и пре-B – у 4 больных. У всех больных диагноз доказан на основании обнаружения Bcr-Abl при использовании метода флюоресцентной *in situ* гибридизации (FISH), а у 11 больных подтвержден молекулярно-биологическим методом (полимеразной цепной реакцией – ПЦР). Молекулярный мониторинг химерного транскрипта Bcr-Abl был выполнен у 8 больных. Молекулярная ремиссия была констатирована при полном отсутствии химерного транскрипта Bcr-Abl, определяемого методом ПЦР с чувствительностью 10⁻⁴.

Результаты и обсуждение. При цитогенетическом исследовании костного мозга у 4 (25%) больных были обнаружены дополнительные хромосомные aberrации. Информация по итогам предфазы была представлена о 14 больных, из которых у 6 больных ОЛЛ был нечувствительным к преднизолону. Клинико-гематологическая ремиссия достигнута у 87,5% взрослых больных с Ph-положительным ОЛЛ. У 3 из 8 больных,

кому выполнен молекулярный мониторинг химерного транскрипта Bcr-Abl, молекулярная ремиссия была достигнута уже через 1,5 мес терапии, еще у 1 больного молекулярная ремиссия достигнута через 2,5 мес терапии. У оставшихся 4 из 8 больных отмечался Ph-положительный ОЛЛ, резистентный к иматинибу. Таким образом, 50% больных достигали молекулярной ремиссии после 2,5 мес терапии ингибиторами тирозинкиназ. Рефрактерная форма ОЛЛ отмечена у 1 больного, во время индукции ремиссии умер 1 больной. Из 16 больных, включенных в исследование, 7 – сняты с протокола и переведены на другие режимы терапии. Еще у 3 больных протокол выполнялся с различными отклонениями и снижениями доз препаратов и интенсивности воздействия. Высокодозное химиотерапевтическое воздействие выполнено 8 больным: 3 больным – курсы высокодозной консолидации, 5 больным – трансплантация стволовых гемопоэтических клеток. У 4 из 16 больных была произведена смена иматиниба на дазатиниб: 2 больным – в связи с диагностикой молекулярного рецидива при сохранении клинико-гематологической ремиссии, 2 больным – с учетом персистенции транскрипта Bcr-Abl, несмотря на наличие клинико-гематологической ремиссии. На момент анализа живы 12 из 16 больных. У всех больных сохраняется клинико-гематологическая ремиссия. Рецидив не был зарегистрирован ни у одного больного. В ремиссии умер 1 больной на этапе консолидации. При длительности наблюдения 17 мес общая и безрецидивная выживаемость составили 75% и 92% соответственно.

Заключение. Одновременное использование ингибиторов тирозинкиназ на фоне химиотерапии по протоколу ОЛЛ-2009 продемонстрировало достаточную эффективность, но высокую токсичность и "низкую выполняемость". Очевидно, что для больных с Ph-положительным ОЛЛ необходимо снижение интенсивности цитостатического воздействия. Несмотря на достижения оптимистичных результатов, Российская исследовательская группа по лечению острых лейкозов приняла решение о необходимости разработки и создания нового низкотоксичного протокола лечения больных с Ph-положительным ОЛЛ.

Динамика морфологических проявлений дисмиелопоэза у больных миелодиспластическим синдромом на фоне эпигенетической терапии

В.Н. Двирнык, А.В. Кохно, Е.Н. Гласко, О.А. Дягилева, Э.Г. Гемджян, С.М. Куликов, Е.Н. Паровичникова

ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России;

Введение. Реактивация генов-онкосупрессоров у больных миелодиспластическим синдромом (МДС) при лечении ингибиторами ДНК-метилтрансфераз позволяет продолжить клеточную дифференцировку до зрелых клеточных элементов, при этом у больных, достигших клинико-гематологической ремиссии заболевания, наблюдается значительная редукция признаков дисмиелопоэза во всех клеточных линиях. Цель работы – изучение морфологических особенностей дисмиелопоэза у больных МДС на фоне терапии децитабином в динамике по данным аспиратов и трепанобиоптатов костного мозга.

Материалы и методы. Проанализировано 75 пунктов и 67 трепанобиоптатов КМ, а также показатели гемограмм у 11 больных первичным МДС (доля бластных клеток в КМ от 1,2% до 12,5%) и 2 больных с рецидивом острого миелобластного лейкоза (ОМЛ), развившимися из МДС (доля бластных клеток в КМ от 8,4% до 14,2%) непосредственно до лечения и в динамике после 2, 4, и 8 курсов децитабина. При статистической обработке данных различие между средними значениями показателей оценивалось с помощью парного критерия Стьюдента; результаты считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.