

Анализ случаев полинеоплазий (вторых опухолей) у больных хроническим миелолейкозом в рамках международного многоцентрового исследования OSP EUTOS (the European Outcome and Treatment Study for CML, Out Study Patient) в Российской Федерации

О.В. Лазарева¹, С.М. Куликов¹, Тищенко И.А.¹, Васильев Е.В.², Мартынова Е.В.², Виноградова Е.Ю.³, Ольховик Т.И.³, Карасева Н.В.⁴, Милюткина Г.И.⁵, Сендерова О.М.⁶, Ялунина Л.М.⁷, Самарина И.Н.⁸, Самойлова О.С.⁸, Лямкина А.С.⁹, Голубева М.Е.¹⁰, Мересий С.В.¹⁰, Бедерак Н.В.¹¹, Володичева Е.М.¹², Вольченко Н.Н.¹³, Захаров О.Д.¹⁴, Глонина Н.Н.¹⁵, Хорошко Н.Д.¹, Туркина А.Г.¹

¹ ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва; ² Областная клиническая больница, Красноярск; ³ Городская клиническая больница №7, Красноярск; ⁴ Городская больница №7, Комсомольск-на-Амуре; ⁵ Брянская областная больница №1; ⁶ Иркутская областная клиническая больница; ⁷ Кемеровская областная больница; ⁸ Больница скорой медицинской помощи г. Дзержинска, Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко, Нижний Новгород; ⁹ Новосибирский государственный медицинский университет, Городская клиническая больница №2, Городской гематологический центр, Новосибирск; ¹⁰ Клиническая медико-санитарная часть №1, Пермь;

¹¹ Центральная городская больница №7, Городской гематологический центр, Екатеринбург; ¹² Тульская областная больница;

¹³ Поликлиника №227, Москва; ¹⁴ Поликлиника №150, Москва; ¹⁵ Краевая клиническая больница №1 им. С.И. Сергеева, Хабаровск

Введение. Высокоэффективное лечение хронического миелолейкоза (ХМЛ) ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) дало надежду пациентам на увеличение выживаемости и улучшение качества жизни. Однако со временем это может привести к развитию таких отсроченных событий, как появление вторых опухолей (ВО или полинеоплазий). У некоторых пациентов отмечается развитие опухолей до диагностики ХМЛ. По данным литературы, частота полинеоплазий у больных ХМЛ варьирует от 1,02% (Kim D. et al., Blood 2009) до 4,02% (Verma D. et al. Blood 2008); схожая группа была проанализирована исследователями, входящими в GIMEMA (Gugliotta G. et al., Blood 2010). Цель работы – проанализировать частоту и характер выявленных случаев ВО у российских больных ХМЛ в рамках международного исследования.

Материалы и методы. Анализируемую когорту составили больные ХМЛ из 29 регионов Российской Федерации, включенные в международное исследование OSP EUTOS. Критерии включения: Ph/Vcr-Abl-положительный ХМЛ, диагностированный 2002–2006 гг., возраст больных старше 18 лет, терапия иматинибом (ИМ) начата не более 6 мес от момента диагностики ХМЛ. Группу составили 601 больной – 283 (47%) мужчины и 317 (53%) женщины в возрасте от 18 до 82 лет (медиана возраста 48 лет) без онкологического заболевания в анамнезе. До терапии ИТК проводили лечение: гидреа у 454 (76%) больных; миелосан у 4 (0,6%), химиотерапия – у 21 (3,5%), IFNα – у 37 (6%). Медиана наблюдения с начала проведения терапии ХМЛ ИТК составила 60 (1–112) мес. У 8 больных оказалось недостаточно данных для анализа показателей. В хронической фазе на момент

диагностики ХМЛ было 557 (93%), в фазе акселерации – 38 (6%), в бластном кризе – 6 (1%) больных.

Результаты и обсуждение. В ходе анализа данных выявлено 11 (1,83%) из 601 случаев ВО при ХМЛ (4 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 44 до 75 лет (медиана возраста на момент диагностики ХМЛ 59 лет). Оценка вероятности появления ВО, по методу расчета кумулятивной частоты (cumulative incidence) к 5 годам с момента диагностики ХМЛ составила 1,9% (CI 1,1–3,8%). Медиана времени выявления ВО после ХМЛ составила 37 мес (от 14 до 57 мес). Трехлетняя общая выживаемость этих больных составила 64%. Наиболее распространенные неоплазии: опухоль молочной железы (3 из 11 случаев) и опухоли пищеварительного тракта (3 из 11 случаев). В большинстве случаев отмечались хорошие результаты терапии ИМ – у 5 из 11 больных наблюдался большой (БМО) и полный молекулярный ответ, медиана времени достижения составила 56 (6–67) мес, у 3 из 11 – ПЦО. Летальность в когорте из 601 пациента составила 91 (15,1%), из них 4 (4,4%) в результате прогрессии ВО.

Заключение. Впервые представлена информация о частоте случаев ВО у больных ХМЛ, диагностированных 2002–2006 гг. по выборке исследования EUTOS в 29 регионах Российской Федерации. Смертность от ВО у больных ХМЛ занимает существенную долю (4,4%), и этот факт необходимо учитывать при анализе отдаленных результатов терапии. ВО у больных ХМЛ, по-видимому, не служит препятствием для достижения цитогенетических и молекулярных ответов на терапию. Является ли ВО фактором риска прогрессии основного заболевания, должно быть задачей для новых исследований в данной области.

Ассоциация антигенов HLA системы с приобретенной апластической анемией и миелодиспластическим синдромом у детей

Л.Л. Лебедева, Т.В. Пухликова, Т.А. Астрелина, А.А. Чумак, М.А. Масчан, М.В. Яковлева

ГБУЗ Банк стволовых клеток департамента здравоохранения города Москвы; ФГУ ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздравсоцразвития России

Введение. Апластическая анемия (АА) и миелодиспластический синдром (МДС) относятся к группе тяжелых заболеваний кроветворной системы, сопровождающихся угнетением костномозгового кроветворения. Несмотря на то, что этиология и патогенез приобретенной АА и МДС остаются достаточно противоречивыми, было доказано влияние индивидуальных иммуногенетических факторов на развитие этих заболеваний, в частности, ассоциация с определенным профилем HLA системы. Цель исследования – сравнить частоту встречаемости антигенов HLA системы I и II класса у детей, больных АА и МДС и контрольной группе; установить ассоциацию HLA-маркеры предрасположенности и протекции к этим заболеваниям.

Материалы и методы. Проведено HLA-генотипирование периферической крови 159 больных АА (90 мальчиков и 69 девочек в возрасте от 1 года до 18 лет, средний возраст 11,2 ± 4,3 года) и 39 детей с МДС (19 мальчиков и 20 девочек с МДС в возрасте от 1,5 до 17 лет, средний возраст 8,2 ± 4,8 года), находившихся на лечении в больницах г. Москвы. Контрольная группа была представлена 1700 образцами пуповинной крови условно здоровых детей. Все пациенты и контрольная группа относились к группе восточно-европейских славян. HLA-типирование проводили молекулярными методами:

SSO и SSP по локусам-A, B, C, DRB1, DQB1. Для выявления ассоциации между HLA и данными заболеваниями, проводили сравнение частоты встречаемости антигенов HLA системы I и II класса у детей с АА или МДС и контрольной группе. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Open Epi (версия 2.3 2009/20/05).

Результаты и обсуждение. У детей с АА выявлена высокая частота встречаемости DRB1*15 (OR = 2,29; CI 1,61–3,25; $p = 0,00002$), DQB1*06 (OR = 1,97; CI 1,32–2,95; $p = 0,001$), B*51 (OR = 1,77; CI 1,02–2,96; $p = 0,044$), и низкая частота встречаемости B*38 (OR = 0,15; CI 0,025–0,53; $p = 0,005$), DRB1*04 (OR = 0,44; CI 0,25–0,74; $p = 0,003$) по сравнению с контрольной группой. При этом в группе мальчиков с АА наблюдалось увеличение частоты встречаемости A*01 (OR = 1,86; CI 1,13–2,9; $p = 0,014$), B*08 (OR = 2,1; CI 1,2–3,56; $p = 0,0089$), B*40 (OR = 2,0; CI 1,08–3,81; $p = 0,028$), DRB1*03 (OR = 2,31; CI 1,398–3,74; $p = 0,00096$), DRB1*15 (OR = 2,26; CI 1,436–3,543; $p = 0,00042$), DQB1*06 (OR = 1,72; CI 1,04–2,843; $p = 0,04$) и снижение частоты встречаемости DRB1*04 (OR = 0,39; CI 0,174–0,786; $p = 0,014$) и DRB1*07 (OR = 0,47; CI 0,248–0,839; $p = 0,016$). В группе девочек с АА с наибольшей частотой встречались DRB1*15 (OR = 2,41; CI 1,424–4,075; $p = 0,001$) и DQB1*06 (OR = 2,53; CI 1,38–4,421; $p = 0,003$).

Была отмечена низкая частота встречаемости В*38 (OR = 0,01; CI 0,0001–0,57; $p = 0,042$), С*03 (OR = 0,16; CI 0,008–0,9; $p = 0,04$), DRB1*01 (OR = 0,26; CI 0,07–0,66; $p = 0,0089$). У детей, больных МДС, выявлена высокая частота встречаемости DRB1*14 (OR = 4,0; CI 1,36–10,3; $p = 0,008$), В*40 (OR = 2,88; CI 1,21–6,26; $p = 0,015$), А*11 (OR = 2,74; CI 1,25–5,66; $p = 0,011$), А*26 (OR = 2,59; CI 1,09–5,62; $p = 0,03$) и снижение частоты встречаемости DQB1*02 (OR = 0,33; CI 0,12–0,84; $p = 0,03$) по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Маркерами предрасположенности к развитию АА у детей являются группы аллелей DRB1*15, DQB1*06, В*51; для мальчиков являются А*01, В*08, В*40, DRB1*03; для девочек – DRB1*15 и DQB1*06. Маркерами протекции детей к развитию АА являются В*38, DRB1*04; для мальчиков – DRB1*07 и DRB1*04; для девочек – В*38, С*03, DRB1*01. Маркерами предрасположенности к развитию МДС у детей ассоциированы группы аллелей А*11, А*26, В*40, DRB1*14, а маркером протекции является DQB1*02.

Ранние маркеры и профилактика постпункционного синдрома у доноров костного мозга при спинальной и спинально-эпидуральной анестезии

О.К. Левченко, А.Ю. Буланов, Е.М. Шулуто, В.М. Городецкий

ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

Введение. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток костного мозга и периферических стволовых клеток является одним из ведущих методов лечения пациентов, страдающих гемобластомами. В последние годы эксфузию костного мозга выполняют преимущественно в условиях спинномозговой или спинально-эпидуральной анестезии. Одним из наиболее значимых осложнений регионарной анестезии является постпункционный синдром (ППС), – головная боль и явления менингизма, возникающие после люмбальной пункции. Эксфузия костного мозга – дозируемая и контролируемая кровопотеря, оперативное вмешательство с минимальной травматизацией, в связи с чем в послеоперационном периоде отсутствует необходимость обезболивания наркотическими анальгетиками, которые в ряде случаев маскируют постпункционную головную боль.

Материалы и методы. Представлен анализ факторов риска и возможные пути профилактики ППС у доноров костного мозга при спинальной или спинально-эпидуральной анестезии. В исследование включены 59 доноров костного мозга, которым в Гематологическом научном центре с 2005 г. по 2010 г. выполнена эксфузия костного мозга в условиях спинальной или спинально-эпидуральной анестезии. Люмбальную пункцию выполняли на уровне L4-L5, диаметр спинальной иглы 27G (при спинальной анестезии), 20G (при спинально-эпидуральной анестезии), анестетик – бупивакаин. Положение пациента на операционном столе во время эксфузии костного мозга – на животе. Во время анестезии проводили стандартный мониторинг показателей гемодинамики и объема кровопотери с опережающим возмещением растворами кристаллоидов и синтетических коллоидов. Ранний послеоперационный период – постельный режим. После завершения протокола по указанным параметрам сформированы две группы пациентов: контрольная группа – доноры костного мозга без осложнений ($n = 50$) и основная – доноры костного мозга с осложнением в виде ППС ($n = 9$). ППС осложнил послеоперационный период у 18% доноров (по данным литературы ППС развивается в 10–30% случаев). Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием стандартных программ BIOSTAT. Для оценки статистической значимости различий использовали t -критерий Стьюдента. Уровень статистической значимости принят $p = 0,05$.

Результаты и обсуждение. Оценивали различие групп по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), объему эксфузии костного мозга, дозам местного анестетика, показателям гемодинамической реакции на анестезию: артериальное давление (АД) систолическое, диастолическое, среднее,

ЧСС, вегетативный индекс Кердо. Выявлено, что ППС чаще возникает у доноров костного мозга женского пола и среднего возраста. Группы не различались по технике проведения анестезии: пункционные иглы диаметром 20G и 27G использовались с одинаковой частотой и доза бупивакаина была стандартной: $15,4 \pm 3,1$ мг и $14,6 \pm 1,4$ мг ($p = 0,418$). Не выявлено статистически значимых различий между основной и контрольной группами в показателях индекса массы тела: $26,3$ кг/м² и $24,5$ кг/м² ($p = 0,261$) и объеме эксфузии костного мозга: 1600 ± 422 мл и 1530 ± 610 мл ($p = 0,747$). Для выявления факторов риска развития ППС проанализированы показатели систолического, диастолического и среднего АД в двух группах. Установлено, что показатели АД в основной группе были ниже, чем в контрольной группе. Минимальное АД диаст., зафиксированное во время анестезии у доноров основной группы составило 48 ± 10 мм рт. ст., контрольной группы – 56 ± 10 мм рт. ст. ($p = 0,044$), минимальное АД средн. 61 ± 10 мм рт. ст. и 70 ± 10 мм рт. ст. ($p = 0,026$) соответственно. Изменения вегетативного тонуса во время анестезии оценивали с помощью вегетативного индекса (V.I.), или индекса Кердо: $VI = 100 \times (1 - \text{АД диаст.} / \text{ЧСС})$. При значениях индекса Кердо больше нуля – симпатикотония, меньше нуля – парасимпатикотония. При статистической обработке установлено, что у пациентов основной группы в ходе анестезии преобладает парасимпатикотония (средние значения V.I. через 1 ч от начала анестезии = $-2,07$), по сравнению с контрольной группой, в которой сохраняется симпатикотония (средние значения V.I. через 1 ч от начала анестезии = $40,7$).

Заключение. При возникновении артериальной гипотензии, парасимпатикотонии во время анестезии риск развития ППС у доноров костного мозга оценивают как высокий, что должно быть показанием к проведению профилактических мероприятий. Изучение доли коллоидных растворов в общем объеме инфузии у доноров костного мозга выявило следующую закономерность (статистическая значимость различий $p = 0,087$): в основной группе с развившимся ППС объем заместительной терапии коллоидами в процентах от общего объема инфузии оказался ниже ($26,3 \pm 9,6\%$), чем в контрольной группе ($34,1 \pm 12,1\%$). Учитывая полученные данные, а также наличие артериальной гипотензии и парасимпатикотонии в ходе анестезии у доноров с ППС рекомендуется профилактировать развитие этого синдрома инфузией коллоидных растворов в объеме не менее 40% от общего объема инфузии, причем оптимально введение коллоидных растворов в течение первых 30–40 мин от начала анестезии.

Использование репортерного гена человеческой деоксицитидинкиназы для мониторинга антигенспецифичных Т-клеток с помощью позитронно-эмиссионной томографии

Ю.Н. Ликарь^{1,2}, В.Б. Пономарев²

¹ФГБУ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздравсоцразвития России, Москва; ²Мемориальный Слоан-Кеттеринг Онкологический Центр, Нью-Йорк, США

Введение. Клиническое применение репортерных генов при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для неинвазивной оценки эффективности современной генной

и клеточной терапии будет расширяться в ближайшие несколько лет. Используемые репортерные гены не должны быть иммуногенны, влиять на жизнеспособность и функ-