

излечения при минимальном объеме химиолучевого воздействия и низкой частоте неудач – общая 3-летняя выживаемость в данной группе составила 95%, свободная от неудач лечения – 90%. В группе больных с ранними стадиями и с факторами риска неудач лечения не выявлено значимых различий между схемами ABVD и BEACOPP-стандартный по показателям общей (3-летняя выживаемость – 80% в каждой группе) и свободной от неудач выживаемости (76% и 52% соответственно; $p = 0,73$). Имеется тенденция к улучшению показателей общей выживаемости и выживаемости без неудач

лечения при терапии данных больных интенсифицированными вариантами BEACOPP, однако малочисленность группы не позволяет сделать вывод о преимуществе этих программ.

Заключение. Наибольшие различия в общей и свободной от неудач выживаемости отмечены у больных с распространенной ЛХ, получивших лечение BEACOPP-стандартным, по сравнению с интенсифицированными схемами BEACOPP. Общая 3-летняя выживаемость в первой группе равна 74%, во второй – 95% ($p < 0,01$), выживаемость, свободная от неудач – 55% и 72% соответственно ($p = 0,05$).

Особенности экспрессии антигенов CD38 и ZAP-70 как факторов прогноза при лечении В-клеточного хронического лимфолейкоза

Д.Г. Кисиличина¹, С.А. Луговская¹, М.Е. Почтарь¹, Е.В. Наумова¹, Е.А. Никитин², В.В. Долгов¹

¹ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздравсоцразвития России; ²ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

Введение. Среди многочисленных факторов прогноза В-клеточного хронического лимфолейкоза (В-ХЛЛ) все большее распространение приобретают иммунофенотипические характеристики опухолевых клеток, в частности параметры экспрессии молекул CD38 и ZAP-70, для которых показано значение в установлении варианта течения заболевания. Представляет интерес определение возможности использования данных маркеров в прогнозировании ответа на терапию при В-ХЛЛ, что послужило целью настоящей работы.

Материалы и методы. У 41 больного В-ХЛЛ (25 мужчин и 16 женщин в возрасте от 33 до 79 лет) при первичной диагностике проведено иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови, включающее определение экспрессии маркеров CD38 (пороговый уровень 20%) и ZAP-70 (метод соотношений MFI). Оценка ремиссии осуществлялась после окончания терапии по схеме FCR. В качестве современного критерия эффективности проводимого лечения использовались результаты диагностики минимальной резидуальной болезни (МРБ) высокочувствительным (выявление 0,01% и более опухолевых клеток от числа проанализированных клеток) методом многопараметрической лазерной проточной цитофлюориметрии на приборе FACSCanto II

("Becton & Dickinson", США) с использованием моноклональных антител производства BD и Beckman Coulter (США). МРБ исследовали в образцах периферической крови и костного мозга больных с полным клинико-гематологическим ответом. В соответствии с полученными данными выделены 2 группы больных – с отсутствием МРБ (молекулярная ремиссия) и с сохранением остаточного опухолевого клона.

Результаты и обсуждение. Среди 26 больных В-ХЛЛ, достигших молекулярной ремиссии, экспрессия опухолевыми клетками прогностически неблагоприятных маркеров CD38 и ZAP-70 наблюдалась у 7 (27%) и 12 (46%) больных соответственно. У остальных 15 больных, характеризовавшихся персистенцией остаточного опухолевого клона, экспрессия CD38 на клетках В-ХЛЛ определялась у 3 (20%), ZAP-70 – у 13 (87%) больных.

Заключение. Сравнение полученных результатов в двух группах больных не выявило достоверных отличий по уровню экспрессии CD38. При этом для маркера ZAP-70 обнаружена корреляция с показателем достижения молекулярной ремиссии, т.е. количество ZAP-70-положительных случаев было статистически значимо ($p < 0,01$) выше в группе больных, не достигших полной элиминации остаточного клона В-ХЛЛ.

Диагностика, лечение и качество жизни больных первичным миелофиброзом

Л.Г. Ковалева, Л.М. Мещерякова, О.В. Пороткова, Л.Ю. Колосова, Т.А. Балакина, М.Л. Маркова, О.А. Глинчикова, Т.В. Макарик, А.О. Абдулаев, Н.В. Казанская

ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

Введение. Для оценки эффективности терапии у 90 больных первичным миелофиброзом (ПМФ) использовали модифицированные критерии ответа при лечении миелофиброза, разработанные экспертами Международной рабочей группой по исследованию и лечению миелофиброза.

Материалы и методы. Сравнение эффективности интерферона (IFN α) при лечении больных ПМФ с учетом клинического варианта, показало, что достижение частичной ремиссии значимо чаще наблюдалось при тромбоцитемическом варианте ПМФ (69,1%), в то время как при классическом варианте доля частичных ремиссий составила 42,8%. Клиническое улучшение на терапию IFN α примерно в одинаковой доле случаев зафиксировано у больных классическим, анемическим и тромбоцитемическим вариантами 21,4%, 25% и 27,5% соответственно. Прогрессирование заболевания при лечении IFN α чаще встречалось при анемическом варианте ПМФ (75%) и реже – у 3,4% больных при тромбоцитемическом варианте болезни.

Результаты и обсуждение. Анализ эффективности цитостатической терапии у больных ПМФ с учетом клинического варианта заболевания не выявил статистически значимых различий ни для одного из клинических вариантов. Отмечается тенденция к меньшему прогрессированию у больных тромбоцитемическим вариантом ПМФ на фоне цитостатической терапии. При сравнении эффективности цитостатической терапии и терапии IFN α при лечении больных ПМФ, частичная ремиссия достигнута у 55,3% больных при лечении препаратами

IFN α и у 48,8% – при цитостатической терапии. Клиническое улучшение примерно одинаково встречалось при лечении, как цитостатическими средствами, так и IFN α 32,5% и 25,5% соответственно. Прогрессирование процесса чаще наблюдалось после цитостатического лечения (18,6%). Спленэктомия по особым показаниям с определенным успехом применена у 17 больных. При молекулярно-генетическом исследовании у 63 больных ПМФ мутация V617F гена *JAK2* обнаружена у 71,4% больных. Мутация V617F гена *JAK2* обнаружена у всех больных эритромиетическим вариантом заболевания. Достаточно часто (83,3%) мутация гена *JAK2V617F* встречалась при классическом варианте миелофиброза. Примерно с одинаковой частотой данная мутация обнаружена у больных тромбоцитемическим и анемическим вариантами заболевания 68,7% и 66,7% соответственно. При количественном анализе, наибольшая относительная концентрация мутантной формы V617F гена *JAK2* встречалась при классическом варианте заболевания и составляла 64,8%. При анемическом и тромбоцитемическом вариантах относительная концентрация мутантной формы V617F гена *JAK2* по отношению к нормальной составила 57,9% и 54%. При эритромиетическом и тромбоцитопеническом вариантах болезни выявлено 30% мутантной формы V617F гена *JAK2*. Возможно, количественное определение мутантной формы V617F гена *JAK2* может служить основанием для определения степени фиброза в костном мозге и селезенки при ПМФ, что требует дальнейшего изучения. Качество жизни больных ПМФ до начала цитостатической терапии и лечения

IFN α было значительно снижено (101 и 104 баллов при максимально возможных 176 баллах по опроснику FACT-LEU). Значимое улучшение качества жизни на фоне терапии IFN α в течение всего периода наблюдения получено за счет повышения эмоционального благополучия больных и дополнительных показателей (улучшение настроения, повышение положительных эмоций у пациентов, снижение чувства тревоги, меньше

стали беспокоить симптомы заболевания, такие как слабость, утомляемость; улучшение работоспособности).

Заключение. Качество жизни при цитостатической терапии улучшается в первые 6 мес лечения, оставаясь на уровне плато через 2 и 4 года наблюдения. Качество жизни больных первичным миелофиброзом выше при терапии IFN α , чем при цитостатическом воздействии.

Пути совершенствования терапии первичной иммунной тромбоцитопении

Л.Г. Ковалева, Е.И. Пустовая, Т.И. Сафонова, Е.Н. Колосова

ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России

Введение. Обобщен 23-летний опыт лечения более 1000 взрослых больных ИТП с целью установления эффективности современных методов лечения, определения преимущественных показаний к их применению и характеристики перспективных направлений терапии этого заболевания. Показанием к началу терапии ИТП служит только наличие выраженного геморрагического синдрома на коже и слизистых и различного рода кровотечения при тромбоцитопении ниже $10\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$ с учетом возраста. После установления диагноза в терапии нуждаются только 78% больных.

Материалы и методы. Глюкокортикостероиды (ГКС) – терапию 1-й линии – получали 99% больных, подлежащих лечению. Тактика назначения: 1 мг/1 кг массы тела в течение 2–3 нед с последующей постепенной отменой, независимо от эффекта, так как за это время купируется геморрагический синдром почти у всех больных. Ремиссии получены у 71% больных, однако длительность более 5 лет сохранялась только у 14% из них. Клинический ответ зарегистрирован у 10%. Первично резистентным к ГКС пациентам (19%) и лицам, по ургентным или специальным показаниям (необходимость хирургического вмешательства, беременность и роды, противопоказания для ГКС) – (12%), проводили лечение внутривенными иммуноглобулинами (ВИГ). Полная ремиссия – у 29%, неполная – у 39%, клинический ответ без повышения уровня тромбоцитов – у 18%, отсутствие стабильного эффекта в течение 1 мес – у 14%. Длительность эффекта ВИГ оказалась низкой – более 1 года всего у 27% больных. У большинства пациентов в среднем через 6–8 мес приходилось переходить

к другим видам терапии. Спленэктомия – 2-й линия терапии ИТП остается наиболее эффективным методом лечения: 80% ремиссий, из них длительностью более 5 лет у 32%. Постспленэктомическая повышенная склонность к инфекциям заболевания диктует необходимость вакцинации.

Результаты и обсуждение. 7-летний опыт изучения краткосрочной и долговременной терапии револейдом (таблетки) и энплеитом (раствор для подкожного введения) 66 больных (54 и 12 соответственно) продемонстрировал высокую (80–86%) эффективность агонистов тромбопоэтина (АТПО) для лечения резистентных к терапии 1–2-й линий форм ИТП. Препараты путем активизации тромбоцитопоэза обеспечивают дозозависимое увеличение содержания тромбоцитов уже к 15-му дню терапии у 81% пролеченных лиц. Положительный ответ на лечение позволил у всех больных полностью отменить альтернативное лечение и даже достигнуть ремиссий. У 3 наших пациентов длительность ремиссий составляет от 8 мес до 3,5 лет. Побочные действия в виде головной боли, назофарингита и чувство усталости у энплеита и в виде гепатобилиарных событий слабой степени выраженности, появления белка в моче, иногда креатинемии у револейда были клинически незначимыми, и лишь у 3 из всех больных послужили причиной прерывания приема препарата.

Заключение. Эти новые препараты у пациентов с тяжелыми и рефрактерными формами ИТП способствуют нормализации качества жизни, восстановлению их медико-социального статуса, снятию угрозы тяжелых опасных для жизни кровотечений, что и является целью терапии ИТП.

Метод биочипов (microarray) в диагностике хромосомных aberrаций у больных гемобластозами

И.Б. Ковынев, Т.И. Поспелова, Р.В. Тарновский, Н.В. Тамкович, А.В. Мишенин, О.В. Березина

ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России; Городской гематологический центр, МБУЗ Городская клиническая больница №2; Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск

Введение. В настоящее время microarray технологии находят применение в различных областях практической медицины. В частности, в онкогематологии данный метод позволяет одновременно выявлять широкий спектр клинически значимых генетических аномалий для определения прогноза и тактики лечения пациентов с гемобластозами (ГБ). Цель нашего исследования – с помощью метода геночипирования определить наиболее характерные профили экспрессии химерных генов у больных бластными формами гемобластозов.

Материалы и методы. На базе Городского гематологического центра Новосибирска обследовано 47 пациентов с бластными формами ГБ: 38 больных острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), 9 – острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Средний возраст больных составил $48 \pm 26,3$ лет. Все пациенты с впервые выявленным заболеванием были разделены на две прогностические группы. Критериями включения в группу неблагоприятного прогноза были: возраст (для ОМЛ старше 60, для ОЛЛ старше 15 лет), наличие множественных хромосомных aberrаций (в том числе Ph-позитивный ОЛЛ), наличие нейрорлейкемии (для ОЛЛ), гиперлейкоцитоз (более $30 \times 10^9/\text{л}$). Таким образом, в группу с благоприятным прогнозом вошли 18 (38,3%), с неблагоприятным прогнозом – 29 (61,7%). В обеих группах с помощью метода геночипирования анализ 96 образцов РНК костного мозга и периферической крови. Использовали тест-системы

(матричные молекулярные биочипы) "ЛК-БИОЧИП" разработанные в институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН (Москва). На поверхности биочипов были иммобилизованы олигонуклеотиды, комплементарные участкам последовательностей матричной РНК, экспрессирующих химерные гены *AML/ETO*, *E2A/PBX*, *BCR/ABL*, *PML/RARA*, *CBFB/MYH11*, *TEL/AML*, *MLL* (общий), появляющиеся как результат хромосомных aberrаций *t(8;21)*, *t(1;19)*, *t(9;22)*, *t(15;17)*, *inv16*, *t(12;21)*. Полученные данные об экспрессии указанных генов сопоставляли с эффективностью программной полихимиотерапии и прогнозом заболевания.

Результаты и обсуждение. Генетические мутации в клетках костного мозга и периферической крови были выявлены в обеих группах: в группе неблагоприятного прогноза у 20 (42,5%) больных, из них у 16 (80%) больных удалось добиться ремиссии на фоне проводимой химиотерапии, в группе с благоприятным прогнозом мутации выявлены у 9 (19,1%), из них у 8 (88%) получена полная ремиссия. В группе благоприятного прогноза наиболее часто встречались одиночные хромосомные aberrации, приводящие к повышенной экспрессии химерных генов – *AML/ETO* (у 8 больных ОМЛ) и *MLL* (у 1 – ОЛЛ). В группе больных с неблагоприятным прогнозом заболевания, в отличие от предыдущей группы, с частотой 22,5% отмечено наличие множественных генетических aberrаций с наиболее характерным профилем аномальных генов: *MLL*, *AML/ETO*,