

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. Давидян<sup>1</sup>, Е.Н. Паровичникова<sup>1</sup>, В.В. Троицкая<sup>1</sup>, А.Н. Соколов<sup>1</sup>, Л.А. Кузьмина<sup>1</sup>, Е.В. Домрачева<sup>1</sup>, А.В. Мисюрин<sup>1</sup>, С.Н. Бондаренко<sup>2</sup>, Т.С. Капорская<sup>3</sup>, Т.В. Рыльцова<sup>4</sup>, Е.В. Кондакова<sup>5</sup>, О.С. Самойлова<sup>6</sup>, В.Г. Савченко<sup>1</sup>.

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

**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  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В результате терапии полная ремиссия была достигнута у 6 больных. Диспластические изменения кроветворных клеток были обнаружены при исследовании как пунктатов, так и трепанобиоптатов костного мозга. В эритроидном ряду мы наблюдали (по результатам двух видов исследования) значительную редукцию диспластических проявлений вплоть до полного их исчезновения у больных, у которых гипометилирующая терапия была эффективна. Несмотря на сохраняющееся расширение красного ростка обнаруживались (по данным трепанобиопсии) в ремиссии лишь единичные формы эритрокариоцитов с мегалобластическим оттенком. Восстановление нормального гранулоцитопоза происходит у большинства больных, положительно ответивших на лечение. Признаки дисгранулоцитопоза у преобладающего ( $p = 0,04$ ) числа больных в пунктатах на фоне терапии не обнаруживались или были слабо выражены, в трепанобиоптатах на фоне лечения единичные атипично локализованные предшественники гемопоэза (АЛПГ) выявлялись у 2 больных перед трансформацией в ОМЛ, у 1 больной (в течение ремиссии) периодически наблюдались мелкие единичные

группы АЛПГ. Диспластические изменения в клетках мегакариоцитарного ряда статистически значимо ( $p = 0,05$ ) чаще определяли при анализе трепанобиоптатов; оценить степень дисплазии в пунктатах было затруднительно, поскольку на фоне лечения у многих больных количество мегакариоцитов в пунктатах костного мозга было снижено или полностью отсутствовало. По данным трепанобиоптатов отмечено статистически значимое ( $p = 0,05$ ) значительное уменьшение диспластических форм у большинства больных, положительно ответивших на лечение.

**Заключение.** В этом исследовании показано, что гипометилирующий препарат децитабин, примененный у больных МДС, обладает (по результатам двух видов исследования) дифференцирующим воздействием с выраженным снижением проявлений дисмиелопоэза во всех клеточных линиях у больных, у которых достигнута ремиссия заболевания. Это отражает уменьшение количества клеток патологического клона в трех ростках кроветворения. Отметим, что оценка особенностей кроветворной ткани должна проводиться при совокупном анализе данных аспирата и трепанобиоптата костного мозга.

### Крупноклеточная трансформация селезеночной В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны

УЛ. Джулакян, А.У. Магомедова, С.К. Кравченко, В.В. Рыжко, А.В. Гржимоловский, И.Б. Капланская, А.М. Ковригина, Р.С. Самойлова  
ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

**Введение.** Селезеночная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны (СЛКМЗ) характеризуется сплено-мегаалией, поражением костного мозга, иммунофенотипически характеризуется экспрессией панВ-клеточных антигенов (CD20, CD19, CD79a), отсутствием экспрессии дифференциально-диагностических маркеров, таких как CD10, CD5, CD23, CD103, CyclinD1. Часто имеет относительно благоприятное течение. Цель нашего исследования – изучение частоты встречаемости крупноклеточной трансформации у больных СЛКМЗ, особенности течения и подходы к лечению.

**Материалы и методы.** С января 2000 г. по февраль 2012 г. в Гематологическом научном центре наблюдались 122 больных СЛКМЗ, из которых у 11 (9%) были отмечены иммуноморфологические признаки крупноклеточной трансформации. Диагноз СЛКМЗ был установлен на основании клинических (изолированная сплено-мегаалия, очаговое поражение костного мозга, лимфоцитоз в периферической крови) и иммуноморфологических данных. Крупноклеточная трансформация была диагностирована при гистологическом исследовании удаленной селезенки ( $n = 8$ ) и в среднем через 21,7 мес (3–51 мес) после спленэктомии на момент прогрессии при гистологическом исследовании периферического лимфатического узла ( $n = 3$ ). Средний возраст больных составил 56,7 года (33–77 лет). У всех больных была IV стадия заболевания и В-симптомы. Анемия отмечена у 9 больных, лейкопения – у 5, лейкоцитоз – у 3, тромбоцитопения – у 9 больных. Повышение содержания ЛДГ было отмечено во всех случаях, а М-компонент у 6 больных.

**Результаты и обсуждение.** Гистологическое исследование трепанобиоптата выявило очаговую лимфоидную инфильтрацию клетками мелких и среднего размеров, что со-

провождалось уменьшением количества клеток нормального гемопоэза. Признаков крупноклеточной трансформации – наличие пластов крупных клеток, обилие фигур митозов в трепанобиоптатах не было обнаружено. У 8 больных крупноклеточная трансформация была диагностирована на момент спленэктомии. При гистологическом исследовании селезенки выявлялась стертость рисунка строения селезенки, сохранялись нодулярные разрастания. В клеточном составе преобладали пласты крупных лимфоидных клеток с омоложенной структурой хроматина ядра и выраженным полиморфизмом нуклеол. После спленэктомии в среднем через 21,7 мес (3–51 мес) у 3 больных развилась прогрессия заболевания, что проявлялось массивной лимфаденопатией. При гистологическом исследовании биопсированных лимфатических узлов, обнаружена диффузная инфильтрация крупными клетками, обилие фигур митозов. По данным иммунофенотипического исследования отмечалась экспрессия активационных маркеров (CD71, CD38). В большинстве случаев отмечена не характерная для этой нозологии высокая пролиферативная активность (12–20%). Все больные с крупноклеточной трансформацией получили химиотерапию по программе СНОР-21 (у 4 больных с добавлением ритуксимаба). Полная ремиссия продолжительностью в среднем 36,3 мес (20–70 мес) получена у 7 (63,6%) больных, частичный ответ – у 2 больных. Двое больных умерли от прогрессии заболевания и инфекционных осложнений.

**Заключение.** Крупноклеточная трансформация СЛКМЗ может быть диагностирована как на момент спленэктомии, так и после спленэктомии в прогрессии опухоли. Проведение химиотерапии по программе СНОР-21 приводит к полной ремиссии у 63,6% больных на сроках до 3 лет.

### Значение тимидинкиназы при хроническом лимфолейкозе

Т.П. Загоскина, Е.Н. Зотина, М.Г. Крюкова, М.М. Куликова, В.И. Шардаков  
ФГБУН Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России

**Введение.** Особенности онкогематологических заболеваний зависят от пролиферативной активности опухолевых клеток. К сожалению, при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) пролиферативный компонент до последнего времени в полной мере недооценивался. Одним из факторов, отражающих пролиферативную активность опухоли и характеризующих биохимические свойства клеток, является тимидинкиназа. Цель настоящего исследования – оценка содержания тими-

динкиназы в сыворотке крови больных ХЛЛ в зависимости от особенностей клинического течения заболевания.

**Материалы и методы.** В исследование включено 229 больных ХЛЛ, из них 66% мужчины и 34% – женщины, в стадии А – 43% больных, в стадии В – 44%, в стадии С – 13%. Активность тимидинкиназы в сыворотке крови больных определяли радиоферментным методом. Исследование выполняли в момент постановки диагноза до начала специфической те-