

(8 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 21 до 70 лет (медиана 31 год). В группе больных с диагнозом диффузной В-ККЛ с первичным вовлечением лимфатических узлов средостения и первичной медиастиальной В-ККЛ III и IV стадия заболевания не диагностирована ни в одном случае. II стадия констатирована у 5 (21%) больных с диагнозом первичной медиастиальной В-ККЛ и у 3 (17%) – диффузной В-ККЛ, IIE – у 19 (79%) больных первичной медиастиальной В-ККЛ и 15 (83%) – диффузной В-ККЛ. У 20 (83%) из 24 больных первичной медиастиальной В-ККЛ и у 15 (83%) из 18 больных с диагнозом диффузной В-ККЛ размер опухоли превышал 7,5 см и имелись признаки прорастания в смежные структуры. Всем 42 больным проведено лечение по программе m-NHL-BFM-90. Остаточное образование после проведенного лечения определялось у 22 (92%) из 24 больных первичной медиастиальной В-ККЛ и у 16 (89%) из 18 больных диффузной В-ККЛ. Позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) выполнили у 16 (67%) из 24 больным первичной медиастиальной В-ККЛ и

у 11 (61%) из 18 больных диффузной В-ККЛ с первичным вовлечением медиастиальных лимфатических узлов.

Результаты и обсуждение. Общая 4-летняя выживаемость у больных диффузной В-ККЛ и первичной медиастиальной В-ККЛ равна 94% и 82% соответственно; 4-летняя бессобытийная выживаемость в группе больных диффузной В-ККЛ с первичным вовлечением медиастиальных лимфатических узлов равна 89%, в группе больных первичной медиастиальной В-ККЛ – 74%. По бессобытийной выживаемости исследуемые группы различаются статистически значимо ($p = 0,05$); летальность составила 2,4%.

Заключение. При наличии исходно опухоли размером более 7,5 см, остаточное образование после лечения определяется у 92% больных первичной медиастиальной В-ККЛ и у 89% больных диффузной В-ККЛ. По данным ПЭТ ложноположительных результатов не было, а ложноположительные составили 83% первичной медиастиальной В-ККЛ и 90% диффузной В-ККЛ.

Российский опыт лечения больных рассеянным склерозом высокодозной иммуносупрессивной терапией с аутотрансплантацией стволовых кроветворных клеток

В.Я. Мельниченко¹, В.А. Россиев², Б.В. Афанасьев³, О.А. Рукавицин¹, С.В. Макаров², [А.А. Новик¹], Д.А. Федоренко¹, С.В. Шаманский¹, Т.И. Ионова¹, И.А. Лисуков⁴, А.Д. Кулагин⁴, К.А. Курбатова¹, А.Г. Ефремов², Н.А. Осипова³

Российская кооперативная группа клеточной терапии, ¹Москва; ²Самара; ³Санкт-Петербург; ⁴Новосибирск

Введение. За последние десятилетия возрос интерес к лечению больных рассеянным склерозом (РС) методом высокодозной иммуносупрессивной терапии с последующей ауто-трансплантацией стволовых кроветворных (CD34⁺) клеток (ВИСТ АТ). Саногенетические механизмы связаны с эрадикацией пула аутореактивных лимфоцитов и репрограммированием (функциональная переустановка) иммунной системы. Целью работы явилась оценка безопасности и клинических результатов ВИСТ АТ у 191 больного РС с длительность наблюдения от 6 мес до 11 лет.

Материалы и методы. Среди пациентов было 78 мужчин и 113 женщин в возрасте от 17 до 55 лет с различным течением РС и длительностью заболевания от 2 до 27 лет, показателями по шкале EDSS от 1,5 до 8,5 баллов (медиана 4,5 балла). Предтрансплантационное кондиционирование проводили по стандартному протоколу BEAM у 182 больных, у 9 человек применялась флюора + мелфалан.

Результаты и обсуждение. С вторично прогрессирующим течением наблюдалось 84 больных, с первично прогрессирующим – 28, ремитирующим – 74 и прогрессивно ремитирующим – 5. В среднем период наблюдения составил

36,5 мес, показавший эффективность проведенного лечения у 121 больного, из них у 79% больных в результате длительного периода наблюдения отмечен регресс неврологического дефицита или стабилизация неврологических функций, однако у 26 (21%) больных отмечено дальнейшее прогрессирование симптомов в различный период после ВИСТ АТ. Среди 42 больных с ремитирующим течением заболевания у 36 (86%) наблюдаемых в течении 35,7 мес (медиана) сохранялось клиническое улучшение, у 41 больного в течение года после лечения обострений не выявлено. Среди 79 больных с прогрессивно-ремитирующим типом течения РС при длительности наблюдения в среднем 37 мес (медиана) клинический результат сохранялся у 59 (75%) больных. От сепсиса в период кондиционирования умерла 1 больная.

Заключение. Применение ВИСТ АТ безопасно и может использоваться как при ремитирующем, так и прогрессирующем течении заболевания. Противопоказанием к использованию метода являются: декомпенсация соматической патологии; терминальная стадия болезни; длительный период заболевания с невозможностью к самообслуживанию, являющийся свидетельством грубого атрофического процесса в ЦНС.

Эффективность иммуномодулирующих противоопухолевых программ терапии у больных множественной миеломой, резистентных к бортезомибсодержащим протоколам

Т.А. Митина, А.К. Голенков, Т.Д. Луцкая, Л.Л. Высоцкая, Е.В. Катаева, Г.А. Дудина, Ю.Б. Черных, Е.В. Трифонова, И.В. Буравцова, К.В. Седов

МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Введение. Цель исследования – оценить эффективность программы RVP у больных множественной миеломой (ММ), резистентных к бортезомибсодержащему лечению.

Материалы и методы. Наблюдали 20 больных ММ, резистентных к бортезомибсодержащему лечению (14 мужчин и 6 женщин), средний возраст по группе 57,6 года. Средний стаж болезни 41,6 мес. Среднее количество предшествующих курсов ПХТ – 12,3. Ранее проводимую бортезомибсодержащая терапия проводили по протоколам VMP, VMCP, велкейд в режим монотерапии, VD, VMPT, у 1 больной в анамнезе пересадка аутологичных стволовых клеток. В стадии прогрессии заболевания находились 52% больных. Распределение по изотипу опухолевого белка: IgG 64%, IgA 19,7%, изолированная VJ протеинурия 16,3%, по легким цепям выявлено преобладание κ-типа. У 42% больных отмечено осложненное течение заболевания: хроническая почечная недостаточность (ХПН) 2–4 стадии выявлена у 21%,

системный амилоидоз – у 5%, видимые опухоли – у 10%, миеломное поражение печени и селезенки – у 5% больных. Больным проводили терапию по протоколу RVP: ревлид 25 мг р.о. ежедневно в течение 14 дней, велкейд 1,3 мг/м² внутривенно струйно в 1-й, 4-й, 8-й и 11-й дни, преднизолон 60 мг/м² р.о. с 1-го по 4-й дни. Межкурсовой интервал 4 нед. Всем больным проводили тромбопрофилактика тромбо-ас-сом 100 мг в сутки.

Результаты и обсуждение. На фоне проводимых курсов RVP у 1 больного развилась тромбоэмболия легочной артерии (2 курс лечения), состояние полностью купировалось с применением тромболитической терапии актилизе, впоследствии этому больному было продолжено лечение по протоколу RVP. У 2 (10%) больных были отмечены кожные реакции в виде крапивницы, в связи с чем проводилась терапия антигистаминными препаратами. От прогрессии заболевания умерли 15% больных. У 30% больных отмечена стабилизация

заболевания. Объективный ответ на терапию достигнут у 11 (55%) больных, причем полный ответ был получен у 1 (5%), очень хороший частичный ответ – у 5 (25%), частичный ответ – у 5 (25%) больных.

BCR-ABL-зависимая резистентность к терапии иматинибом у больных хроническим миелолейкозом

С.В. Морданов¹, А.Н. Зельцер¹, О.А. Устаева¹, Ю.В. Шатохин¹, Е.В. Бурнашева¹, С.И. Куцев^{2,3}

¹ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России, Ростов-на-Дону;

²ФГБУ Медико-генетический научный центр РАМН; ³ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России, Москва

Введение. К BCR-ABL-зависимым механизмам резистентности к терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) ингибиторами тирозинкиназ, приводящим к изменению состояния BCR-ABL тирозинкиназы, относят амплификацию и мутации гена *BCR-ABL*. Роль мутаций гена *BCR-ABL* в развитии первичной и вторичной резистентности хорошо изучена. Однако, исследования амплификации гена *BCR-ABL*, а также клиническое значение сочетания мутаций и амплификации гена *BCR-ABL* практически не исследовано. Целью данного исследования явилось изучение мутаций и амплификации гена *BCR-ABL* у больных ХМЛ с отсутствием ответа или утратой достигнутого ответа на терапию иматинибом.

Материалы и методы. Для анализа амплификации гена *BCR-ABL* методом флюоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) исследовали образцы костного мозга 174 больных ХМЛ, получавших иматиниб в дозе 400–800 мг/сут, из них в соответствии с критериями ELN (M. Vassaran et al., 2009) у 51 больного – оптимальный или субоптимальный ответом, у 86 – неудача терапии, у 37 – утрата достигнутого ответа. Определение нуклеотидной последовательности киназного домена гена *BCR/ABL* методом прямого ДНК секвенирования киназного домена гена *BCR-ABL* выполнено у 104 больных, из них 68 – с неудачей терапии, 36 – с утратой достигнутого ответа.

Результаты и обсуждение. Мутации киназного домена гена *BCR/ABL* были выявлены у 42 (40,4%) из 104 больных. При этом мутации обнаружены у 28 (35,0%) из 79 больных в хронической фазе ХМЛ, у 14 (58,3%) из 24 человек – в фазе акселерации. Мутации выявлены у 23 (33,8%) из 68 больных ХМЛ с первичной резистентностью, у 19 (52,8%) из 36 – с вторичной резистентностью. Вероятность достижения пол-

Заключение. Применение программы RVP у больных ММ, резистентной к ранее проводимой бортезомибосодержащей терапии, показало хорошую клинико-гематологическую эффективность в лечении этой тяжелой категории больных.

ного цитогенетического ответа (ПЦО) к 60-му мес терапии иматинибом у больных с мутациями гена *BCR-ABL* составляет 22,6% против 81,6% ($p < 0,0001$). Анализ амплификации гена *BCR-ABL* методом FISH не выявил дополнительные копии гена ни в одном случае в группе больных с оптимальным или субоптимальным ответом. Дополнительные копии гена *BCR-ABL* (от 1 до 7) выявлены у 44 (35,7%) из 123 больных с резистентностью к терапии иматинибом. При этом амплификация гена *BCR-ABL* обнаружена у 32 (37,2%) больных с первичной резистентностью и у 12 (32,4%) со вторичной резистентностью. Вероятность достижения ПЦО у больных с амплификацией гена *BCR-ABL* к 60-му мес терапии иматинибом составляет 31,6% против 63,8% ($p < 0,0001$). Более того, вероятность достижения ПЦО не отличается у больных с низким содержанием клона клеток с амплификацией (Q1–Q2, 1–6% клеток костного мозга с амплификацией) и с высокой долей клеток костного мозга с амплификацией (Q3–Q4, 7–72% клеток костного мозга с амплификацией; $p = 0,86454$). Сочетание мутации киназного домена гена *BCR-ABL* и амплификации гена *BCR-ABL* наблюдается не более чем у 3% больных ($r = -0,4467$; $p = 0,0024$).

Заключение. Мутации и амплификация гена *BCR-ABL* являются наиболее значимыми механизмами первичной и вторичной резистентности к терапии иматинибом. У пациентов с рецидивом ХМЛ частота мутаций почти в 2 раза выше, чем у больных с первичной резистентностью. Амплификации гена *BCR-ABL*, в частности появление низкопроцентных клонов клеток с амплификацией, обнаруживается у резистентных больных с такой же частотой, что и мутации в этом гене. Сочетание мутации и амплификации гена *BCR-ABL* по нашим данным является исключительно редким событием.

Роль мутации V617F гена *Jak2* в диагностике Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний при венозных тромбозах портальной системы

М.В. Нарейко, Н.Д. Хорошко, М.А. Соколова, Е.А. Семенова, Т.И. Соловьева, А.В. Мисюрин, Е.Б. Орел, Е.А. Киценко

ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

Введение. Цель исследования – определение мутации V617F в гене *Jak2* как основного маркера латентного течения миелопролиферативного заболевания (МПЗ) протекающего с тромбозами вен портальной системы в дебюте заболевания.

Материалы и методы. За период с 1994 г. по 2011 г. обследованы 30 больных в возрасте 17–64 лет (средний возраст 30,5 года): в 1-й группе было 23 больных с внепеченочным тромбозом (портальной, селезеночной вен, мезентериальных вен) и во 2-й группе – 7 больных с тромбозами печеночных вен (синдром Бадда–Киари). Ни у кого из них не выявлено миелопролиферативное заболевание до развития острого тромбоза. Скрининг больных производили в среднем в течение 6 мес от констатации тромбоза (1–12 мес). Спленомегалию выявили у 8 (27%) из 30 больных. Выделенную из гранулоцитов крови ДНК проанализировали на мутацию V617F гена *Jak2* у 28 больных. Исходно были исключены больные с циррозом и вирусными гепатитами. Отсутствовали больные с предрасполагающими факторами к развитию тромбозов (предшествующие абдоминальные операции, воспалительные процессы в кишечнике, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, применение контрацепции). Всем больным выполнен скрининг на тромбофилию по следующим параметрам: мутация фактора

Лейдена, мутация G20210A гена протромбина, протеина С, S, волчаночный антикоагулянт, АТ к кардиолипину, гипергомоцистеинемия. У 27 больных провели гистологическое исследование костного мозга, у 6 – трепанобиопсию выполнили в динамике через 2–19 лет. Биоптаты фиксированы в 10% забуференном формалине, залиты парафином, впоследствии изготовлены срезы толщиной 3–5 микрон. Окраска гематоксилином и эозином.

Результаты и обсуждение. Обе группы были сходны по показателям числа клеток периферической крови, обычным факторам риска развития тромбоза в системе гемостаза. Средняя концентрация гемоглобина у всех больных составила 127 г/л (85–191 г/л), среднее число эритроцитов $5,3 \times 10^{12}/л$, среднее число лейкоцитов $11,3 \times 10^9/л$ ($5,3–17,3 \times 10^9/л$), среднее число тромбоцитов $434 \times 10^9/л$ ($103–1239 \times 10^9/л$). Мутацию V617F гена *Jak* выявили у 23 (82%) из 28 обследованных. Пропорция больных не менее чем с одной аномалией при скрининге на тромбофилию была одинаковой у больных с мутацией *Jak2*V617F (43%) и без нее (40%).

Биопсию костного мозга выполнили у 27 больных в обеих исследуемых группах. Подтверждение МПЗ по данным биопсии костного мозга получено у 5 (71%) из 7 больных с