

ТКМ общая 5-летняя выживаемость не превышает 25%, что заставляет искать новые стратегии лечения. Так, при лечении ОЛЛ с перестройкой гена *MLL* у детей применение полностью транс-ретиноевой кислоты в сочетании со стандартной ПХТ позволило увеличить 2-летнюю бессобытийную выживаемость до 85% [Fechina et al., Haematologica, 2008]. Для всех острых лейкозов доказано, что обнаруженные маркеры минимальной резидуальной болезни определяют высокую вероятность развития рецидива заболевания и требует изменения терапевтической тактики. Чаще всего это модификация цитостатического воздействия и последующая трансплантация костного мозга. Для ОЛЛ с транслокацией (4;11) тактика терапии молекулярных рецидивов не разработана.

Материалы и методы. В ГНЦ с 2000 г. проводится пилотное исследование по лечению молекулярных рецидивов острых миелоидных лейкозов (PML/RARA, AML/ETO, CBF/MYH11) с помощью иммуномодулирующих препаратов (интерферон- α в сочетании с ATRA и интерлейкином-2). Повторные молекулярные ремиссии были получены у 12 из 18 включенных в исследование больных.

Результаты и обсуждение. Указанная программа была впервые использована в лечении молекулярного рецидива ОЛЛ с t(4;11) (q21;q23).

Больной Н., 25 лет, в августе 2009 г. на сроке беременности 11–12 нед был установлен диагноз пре-В острого лимфобластного лейкоза, протекающего с гиперлейкоцитозом (лейкоциты $556 \times 10^9/\text{л}$), гепатоспленомегалией, увеличением периферических лимфатических узлов. При стандартном цитогенетическом исследовании выявлен кариотип 46 XX t(4;11) (q21;q23) [20]. При молекулярном исследовании методом полимеразной цепной реакции в режиме

реального времени (ПЦР-РВ) обнаружена экспрессия гена *MLL*-AF4. 31.08.2009 выполнено прерывание беременности по медицинским показаниям. С 29.08.2009 по 17.01.2012 проведена ПХТ в соответствии с протоколом ОЛЛ-2009. В ноябре 2009 г. после I фазы индукционной химиотерапии достигнута клиничко-гематологическая ремиссия заболевания. Однако молекулярная ремиссия зафиксирована только в октябре 2010 г., через 13 мес от начала лечения. В декабре 2011 г. на фоне сохраняющейся клиничко-гематологической и цитогенетической ремиссии методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) t(4;11) не обнаружена, вновь выявлена экспрессия гена *MLL*-AF4 – 0,027%. В январе 2012 г. при исследовании в динамике экспрессия гена увеличилась до 0,22%, что позволило диагностировать первый поздний молекулярный рецидив ОЛЛ. Учитывая невозможность выполнения алло-ТГСКК (сибирский нет, в международном регистре найдено только 3 потенциальных неродственных донора), начата комбинированная противорецидивная терапия с включением третиноина, интерферона- α и интерлейкина-2. С января по апрель 2012г. проведено три блока терапии: ИЛ-2 внутривенно (в 1–5-е дни; суммарная доза на курс 10–24 млн ЕД), ATRA 45 мг/м² в сутки (9–23-е дни), интерферон- α 3 млн ЕД подкожно через день (9–23-е дни). Интервал между курсами 10–14 дней. В феврале 2012 г. после первого блока лечения достигнута вторая молекулярная ремиссия заболевания, которая сохраняется по настоящее время. Проводимая терапия продолжена. Общий срок наблюдения за больной составляет 32 мес.

Заключение. Данное клиническое наблюдение демонстрирует возможность успешного применения нецитостатических препаратов в лечении молекулярных рецидивов ОЛЛ, t(4;11).

Сонографические признаки острой дыхательной недостаточности различной этиологии

Т.С. Шахбанова^{1,2}, О.В. Голощапов², А.Г. Волкова², С.А. Андреев², Р.С. Кузьмин², М.А. Мосунов², Б.В. Афанасьев^{2,3}

¹Кафедра рентгенологии и радиационной медицины; ²Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой; ³Кафедра гематологии, трансфузиологии и трансплантологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Введение. Цель исследования – определение специфичности и чувствительности, преимуществ и недостатки применения ультразвукового исследования легких в неотложной медицине для выявления заболеваний легких и сердечно-сосудистой системы, проявляющихся симптомами острой дыхательной недостаточности.

Материалы и методы. На базе Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой СПбГМУ была применена методика ультразвукового исследования легких, разработанная Д. Лихтенштейном, при острой дыхательной недостаточности у детей и взрослых, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии. Было обследовано 40 больных с остро возникшей одышкой и снижением сатурации (SpO₂).

Результаты и обсуждение. Проводимое ультразвуковое исследование (УЗИ) при острой дыхательной недостаточности показало свою быстроту, мобильность, высокую чувствительность и специфичность. Занимало не более 3–5 мин,

на основании результатов УЗИ легких выявлены следующие состояния, вызывающие острую дыхательную недостаточность: интерстициальный (чувствительность 97,5%, специфичность 95%) и альвеолярный (чувствительность 100%, специфичность 100%) отеки легких, выпот в плевральную полость (100%), пневмоторакс (чувствительность 75%, специфичность 100%). У 55,7% обследованных первично больных имелось сочетание нескольких патологических состояний. К недостаткам метода отнесены: трудности интерпретации результатов при выраженной подкожной эмфиземе, сложности в поиске ограниченных форм пневмоторакса.

Заключение. Ультразвуковой датчик был использован в качестве сонографического стетоскопа для легких. Данный вид обследования удобен для больного, высокочувствителен и высокоспецифичен, может быть широко внедрен в практику и освоен врачами многих специальностей для быстрой, своевременной диагностики ряда причин острой дыхательной недостаточности.

Эпштейн–Барр-вирусная инфекция у детей и подростков, больных острыми лейкозами после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: факторы риска, влияние на частоту осложнений и исход

С.Н. Ширяев, А.С. Боровкова, С.В. Разумова, Н.В. Станчева, А.А. Рац, В.Н. Вавилов, Л.С. Зубаровская, А.Б. Чухловин

Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Введение. Эпштейн–Барр ассоциированный лимфопролиферативный синдром (ЭБВ-ЛПС) является редким, но потенциально фатальным осложнением после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Одним из наиболее релевантных факторов риска развития ЭБВ-ЛПС является реактивация ЭБВ-инфекции. Повышение ЭБВ-вирусной нагрузки является показани-

ем для назначения превентивной терапии ЭБВ-инфекции в группах высокого риска. Цель работы – оценка факторов риска реактивации и влияния ЭБВ-инфекции на течение и исход алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включены дети и подростки (160 пациентов в возрасте до 21 года) с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и острым миелобластным

лейкозом (ОМЛ), которым выполнены совместимые родственные и неродственные алло-ТГСК с миелобластивными режимами (МАК; $n = 95$) и режимами кондиционирования со сниженной интенсивностью доз (РИК; $n = 65$). Мониторинг ЭБВ-виремии осуществлялся с помощью качественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в периферических мононуклеарах. Исследование проводили еженедельно со дня +1 до дня +100, при наличии реактивации ЭБВ к дню +100, еженедельное тестирование продолжали до получения отрицательного результата ПЦР.

Результаты и обсуждение. В многофакторном анализе определены факторы риска реактивации в различные периоды после алло-ТГСК. На первом месяце после алло-ТГСК (дни от 0 до +30) отмечали увеличение риска реактивации ЭБВ до приживления ГСК донора (ОР 36,06; 95% ДИ 10,69–121,68; $p = 0,00001$), уменьшение риска реактивации при использовании костного мозга в качестве источника ГСК (ОР 0,2; 95% ДИ 0,07–0,53; $p = 0,001$), в однофакторном анализе обнаружено увеличение риска реактивации при увеличении количества ядросодержащих клеток в трансплантате (ОР 1,42; 95% ДИ 1,01–1,97; $p = 0,04$), тенденция к увеличению риска реактивации ЭБВ у больных ОЛЛ (ОР 2,22; 95% ДИ 0,87–5,65; $p = 0,094$). Не обнаружено

статистически значимых факторов риска реактивации ЭБВ на 2-м месяце (дни от +31 до +60) после алло-ТГСК. На 3-м месяце отмечали статистически значимое уменьшение риска реактивации ЭБВ при использовании РИК (ОР 0,19; 95% ДИ 0,04–0,85; $p = 0,03$), увеличение риска при частичной НЛА-совместимости реципиента и донора (ОР 6,41; 95% ДИ 1,51–27,28; $p = 0,01$). В многофакторном анализе обнаружена тенденция к повышению риска фатальных инфекционных осложнений при реактивации ЭБВ на 3-м месяце после алло-ТГСК (дни от +61 до +90): ОР 6,77; 95% ДИ 0,74–61,7; $p = 0,09$. Не обнаружено сопряженности реактивации ЭБВ и острой и хронической реакции "трансплантат против хозяина", статистически значимого влияния реактивации ЭБВ на общую, бессобытийную выживаемость, трансплантационную летальность.

Заключение. Учитывая известную сопряженность ЭБВ-виремии и ЭБВ-ЛПС, больные группы риска по реактивации ЭБВ-инфекции нуждаются в тщательном мониторинге и при необходимости превентивной терапии для предотвращения ЭБВ-ЛПС. Реактивация ЭБВ на 3-м месяце посттрансплантационного периода может быть маркером замедленного иммунного восстановления и риском фатальных инфекционных осложнений.

Частота встречаемости гипергомоцистеинемии у больных хроническими миелопролиферативными заболеваниями и множественной миеломой

В.М. Шмелева, К.М. Абдулкадыров, С.С. Бессмельцев, Т.Б. Замотина, В.Ю. Удальева

ФГУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург

Введение. Развитие тромбозов при хронических миело-пролиферативных заболеваниях (ХМПЗ) и множественной миеломе (ММ) в значительной степени определяет жизненный прогноз больных. Данные о роли гипергомоцистеинемии (ГГЦ) в развитии тромбозов при ХМПЗ и ММ ограничены и противоречивы. Цель работы – изучение частоты встречаемости ГГЦ у больных ХМПЗ и ММ с наличием тромботических осложнений в анамнезе и без таковых.

Материалы и методы. Обследован 181 больной: 100 больных ММ, 61 – истинной полицитемией (ИП), 13 – эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) и 7 – первичным миелофиброзом (МФ), контрольная группа ($n = 200$), а также группы сравнения больных негематологическими заболеваниями с венозными ($n = 447$) и артериальными ($n = 110$) тромбозами в анамнезе. Уровень гомотеина (ГЦ) в плазме определяли иммуноферментным методом (Axis Shield Diagnostics Ltd). Значения ГЦ выше 13,5 мкмоль/л (90% процентиль в контроле) расценивали как ГГЦ.

Результаты и обсуждение. Средний уровень ГЦ составил $18,2 \pm 17,7$ мкмоль/л у больных ММ, $12,6 \pm 6,9$ мкмоль/л у больных ИП, $13,3 \pm 9,6$ мкмоль/л у больных ЭТ и $12,4 \pm 4,6$ мкмоль/л у больных МФ, что статистически значимо

($p < 0,05$) выше соответствующего показателя в контрольной группе ($9,3 \pm 3,9$ мкмоль/л). Частота встречаемости ГГЦ у больных также статистически значимо превышала таковую в контрольной группе (39% при ММ, 29,5% при ИП, 30% при ЭТ и 28% при МФ против 8,8%; $p < 0,001$). Тяжелая ГГЦ (выше 70 мкмоль/л) выявлена только у 8% больных ММ. Тромботические осложнения в анамнезе отмечены у 9,8% больных ХМПЗ и 4% больных ММ. ГГЦ чаще выявляли у больных с тромботическими осложнениями (75% против 25%; $p < 0,05$). Средний уровень ГЦ у больных ХМПЗ с тромботическими осложнениями в артериальном русле составил $16,8 \pm 2,6$ мкмоль/л, в венозном русле – $20,4 \pm 12$ мкмоль/л, что статистически значимо ($p = 0,0004$) выше показателя ГЦ у больных ХМПЗ без тромботических осложнений ($9,6 \pm 5,9$ мкмоль/л). ГГЦ выявили у 100% больных ХМПЗ с артериальными и 60% больных с венозным тромбозом в анамнезе (против 52% и 40% в группах негематологических больных соответственно).

Заключение. Полученные результаты позволяют предполагать, что своевременная диагностика ГГЦ при ХМПЗ и ММ может способствовать улучшению профилактики тромботических осложнений при данных заболеваниях.

Экспрессия гена *WT1* для мониторинга минимальной резидуальной болезни и оценки риска рецидива у больных острым лейкозом

И.В. Шмунк¹, О.В. Коробицына², Е.П. Конева¹, Т.А. Сулова¹, М.Н. Захарова², М.О. Киселева², М.А. Любченко², Ю.А. Маркова², А.В. Коробкин²

¹Лаборатория иммуногенетики, Челябинская областная станция переливания крови; ²Отделение гематологии, Челябинская областная клиническая больница

Введение. Ген *WT1* (Wilm's tumor 1) кодирует фактор транскрипции, вовлеченный в нормальное кроветворение, и гиперэкспрессируется в большинстве случаев острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). Цель работы – оценить полезность *WT1* как маркера минимальной резидуальной болезни (МРБ) у взрослых больных острыми лейкозами (ОЛ).

Материалы и методы. Экспрессию *WT1* оценивали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией в режиме реального времени, в соответствии с протоколом программы Europe Against Cancer. В качестве контрольного гена использовали b-GUS. Исследовали об-

разцы костного мозга: в дебюте у 109 больных ОМЛ, 16 – острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ), 45 – острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ); в ходе лечения 337 образцов больных ОМЛ + ОПЛ, 136 образцов больных ОЛЛ.

Результаты и обсуждение. Медиана уровня экспрессии *WT1* в дебюте составила: m_n (ОМЛ) = 662 (интервал 2,4–16 283), m_n (ОПЛ) = 3968 (1236–8103), m_n (ОЛЛ) = 1134 (1,5–18 986). Медиана уровня *WT1* в ремиссии: m_r (ОМЛ) = 4,8 (4,6–23), m_r (ОПЛ) = 4,2 (1,9–16,2), m_r (ОЛЛ) = 6,3 (3,4–19,5). В дебюте 92% больных ОМЛ и 60% – ОЛЛ показали высокую экспрессию *WT1*, а именно более чем в 10 раз в срав-