

Ранняя спленэктомия в комплексном лечении при зрелоклеточных лимфопролиферативных заболеваниях, протекающих со спленомегалией и цитопеническими осложнениями у больных старших возрастных групп

В.С. Галузяк¹, С.Р. Караюлян¹, В.В. Рыжко², Л.Д. Гриншпун², Э.Г. Гемджян¹

¹ ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва; ² Кафедра гематологии и интенсивной терапии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва

Введение. Цель работы – определение оптимального времени выполнения спленэктомии (СЭ) в комплексном лечении больных зрелоклеточными лимфомами селезенки (ЗЛС) и хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ).

Материалы и методы. В исследование включено 38 больных ЗЛС и 30 ХЛЛ в возрасте от 61 до 87 лет (медиана возраста 69 лет). У всех больных была IV стадия заболевания, селезенки размером (по результатам УЗИ) от 12 x 6 см до 37 x 19 см, и массой от 270 г до 5500 г. Спленэктомию выполняли с целью купирования аутоиммунного гемолиза, геморрагического синдрома и коррекции цитопении (при концентрации гемоглобина 35–99 г/л и количестве тромбоцитов 34–98 x 10⁹/л). Больным в группе А консервативную терапию (кортикостероидами, цитостатиками) до СЭ не проводили, в группе Б терапию до операции проводили в течение короткого времени (не более 2 мес) только для купирования цитопенического криза, в группе В – в течение длительного времени (более 2 мес до операции) в связи с рецидивами цитопенических кризов.

Результаты и обсуждение. Клинико-статистический анализ показал, что наиболее весомым фактором способным

достоверно ($p = 0,01$) уменьшать выживаемость и снижать качество жизни (КЖ) больных в отдаленном послеоперационном периоде после СЭ является предшествующая операции длительная (более 2 мес) консервативная терапия. Различия результатов в группе А и в группе Б статистически незначимо ($p = 0,21$). Общая продолжительность наблюдения от начала заболевания (продолжительность жизни) в группах А, Б и В были равны. Выживаемость в отдаленном послеоперационном периоде после СЭ в группе А была в 2–5 раз выше, чем в группе Б, при этом больные в группе А имели более высокое качество жизни, чем в группе Б.

Заключение. При равной общей продолжительности жизни от начала заболевания, СЭ с целью коррекции цитопении, выполненная до начала иммуносупрессивной терапии (или после короткого курса пульс-терапии), обеспечивает больным ЗЛС и ХЛЛ значительно более продолжительный период жизни с более высоким ее качеством, чем при выполнении СЭ после продолжительной, упорной консервативной терапии рецидивирующего цитопенического синдрома.

Применение рекомбинантного эритропоэтина в лечении промежуточной β -талассемии

А.Б. Гасанова, З.Х. Алимирзоева, Т.А. Мамедова, Ч.Д. Асадов

НИИ гематологии и переливания крови им. Б.А. Эйвазова, Баку, Азербайджан

Введение. Известно, что в основе патофизиологии талассемии лежит дисбаланс синтеза глобиновых цепей. В случае промежуточной талассемии дисбаланс является большим, чем при малой β -талассемии и меньшим, нежели при большой β -талассемии. За клинические последствия промежуточной талассемии ответственны три основных фактора: неэффективный эритропоэз, хроническая анемия и перегрузка железом. Тяжесть клинических проявлений зависит в первую очередь от основных молекулярных дефектов. α -Цепи являются высоконестабильными и преципитируются в эритроидных предшественниках в костном мозге, приводя к нарушениям в мембране и разрушению клеток. Высокое количество фетального гемоглобина (HbF) является дополнительным стимулом для эритропоэза из-за его высокого сродства к кислороду. Высокий уровень HbF при промежуточной талассемии приводит к благоприятным результатам, так как увеличение синтеза γ -цепей компенсирует замедление производства β -цепей, уменьшая неэффективный эритропоэз. Таким образом, повышение синтеза HbF может способствовать облегчению анемии и, соответственно, улучшению клинического состояния больных промежуточной талассемии. Известно, что одним из стимуляторов синтеза HbF является рекомбинантный эритропоэтин (рЭПО). Целью исследования – оценка эффективности применения рЭПО в комплексной терапии промежуточной β -талассемии.

Материалы и методы. Всего было обследовано 58 больных промежуточной β -талассемией, которые в течение 2–4 мес получали рЭПО (препарат Эпрекс) в дозе 10 000 МЕ 3 раза в неделю в виде подкожных инъекций. У всех обследованных были проведены исследование гематологических показателей (гемоглобин, гематокрит, эритроциты, индексы

красной крови – MCV, MCH, MCHC) на анализаторе Sysmex XT2000i (Япония). Кроме того, во всех случаях проводили определение фракций гемоглобина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на аппарате Variant II ("Bio-Rad", США). Также проводили исследование содержания сывороточного эритропоэтина (сЭПО) иммунохемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе Immulite ("DPC", США) и определение концентрации сывороточного ферритина методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем.

Результаты и обсуждение. Результаты проведенных исследований показали, что в период лечения рЭПО у всех больных промежуточной талассемией отмечено повышение концентрации гемоглобина в различной степени: у 39 (67,3%) больных более, чем на 20 г/л; у 16 (27,5%) – на 10–20 г/л; у 3 (5,2%) – менее, чем на 10 г/л. У больных также отмечено увеличение содержания фетального гемоглобина. Повышение содержания в крови сывороточного ферритина не наблюдалось. Исходное содержание сЭПО у больных составило 194,5 ± 159,9 мМЕ/мл, что выше нормы (12,3 ± 6,7 мМЕ/мл). В период лечения рЭПО не было необходимости в проведении гемотрансфузионной и железохелаторной терапии.

Заключение. В результате проведенных исследований можно сделать заключение, что применение рЭПО в комплексной терапии больных промежуточной β -талассемией приводит к уменьшению потребности в гемотрансфузиях и, следовательно, предотвращению возможных тяжелых осложнений переливания крови (аллоиммунизация, гиперспленизм, перегрузка железом, заражение трансмиссивными инфекциями), улучшению качества жизни больных и повышению их трудоспособности.

Характеристика цитогенетического ответа в зависимости от средней суточной дозы иматиниба у неселективной группы больных хроническим миелолейкозом в широкой клинической практике

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

МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Введение. Цель работы – изучение эффективности лечения иматинибом (ИМ) неселективной группы больных хрониче-

ским миелолейкозом (ХМЛ) в зависимости от средней суточной дозы (ССД) препарата в широкой клинической практике.

Материалы и методы. В научную оценку включена неселективная группа из 44 больных ХМЛ в ранней хронической фазе (РХФ), получающих ИМ в условиях широкой клинической практики. Длительность заболевания не более 12 мес. Все больные имели предшествующую терапию гидроксикарбамидом в течение 1–5 мес (медиана 2,7 мес). Рекомендуемая доза ИМ на момент начала терапии была 400 мг в сутки. Нами проанализирована зависимость степени цитогенетического ответа (ЦО) в течение 18 мес лечения ИМ по 3 временным точкам цитогенетического мониторинга (6, 12 и 18 мес) от ССД, определяемой количеством реально принятых капсул препарата в сутки. После каждого 6-месячного этапа мониторинга по показаниям рекомендовалась эскалация дозы ИМ до 600 и 800 мг в сутки.

Результаты и обсуждение. У 44 больных в РХФ средняя получаемая реальная доза ИМ за первые 6 мес лечения составила 317,8 мг/сут. Из общей группы больных были выделены 2 подгруппы по принципу получения большей или меньшей дозы относительно общей средней суточной дозы 317,8 мг. В 1-й подгруппе из 30 больных ССД препарата оказалась больше, чем 317,8 мг и составила 372,5 мг. У большинства – 22 (73,3%) больных был достигнут большой ЦО (БЦО): полный ЦО (ПЦО) – у 9 (30%) больных, частичный ЦО (ЧЦО) – у 13 (43,3%). У 6 (20%) больных отмечен минимальный ЦО (МЦО), у 2 (6,7%) – отсутствие ЦО (НЦО). Во 2-й подгруппе из 14 больных со ССД меньше 317,8 мг (200,5 мг) не было

ЦО у 64,3% больных, а МЦО установлен у 35,7%. Повышение дозы до 600 мг/сут было рекомендовано 19 больным. Однако, факт коррекции дозы, зафиксированный в медицинских документах, не соответствовал реально получаемой дозе ИМ, составившей к 12 месяцам 425,2 мг/сут. Из 28 больных на большей дозе относительно 425,2 мг (517,6 мг) у 7 (63,6%) из 11 больных достигнут БЦО (у 18,2% ПЦО и у 45,4% ЧЦО). У 4 (36,4%) больных зафиксирован МЦО + НЦО. Во 2-й подгруппе из 17 больных, где ССД была меньше, чем 425,2 мг (369,7 мг) наблюдался БЦО у 14 (82,3%) больных (64,7% ПЦО и 17,7% ЧЦО). Коррекция дозы ИМ до 800 мг/сут рекомендована 4 больным. После 18 мес лечения ССД была определена у 17 больных и составила 411,8 мг. На большей дозе относительно 411,8 мг (519,3 мг) получены: ПЦО у 2 (33,3%) из 6 больных, ЧЦО – у 2 (33,3%), БЦО – 66,6%. На меньшей дозе ИМ 353,2 мг/сутки отмечены: ПЦО – у 6 (54,5%) из 11, ЧЦО – у 2 (18,2%), БЦО составил 72,7%. У 2 (18,2%) был МЦО, у – 1 (9,1%) ответа не было.

Заключение. В процессе исследования зависимости степени ЦО от реальной дозы ИМ в течение 18 мес наблюдения в широкой клинической практике определились 2 категории больных ХМЛ: чувствительных к принимаемой дозе и нечувствительных к этой же дозе препарата. Анализ значений кумулятивной дозы ИМ за 18 мес лечения и вариабельности ЦО выявил прямую зависимость между этими показателями.

Экспрессия генов факторов роста эндотелия сосудов и их рецепторов при различных вариантах течения множественной миеломы

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

ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; НИИ канцерогенеза ГУ Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, Москва

Введение. Цель работы – установление значения активности ангиогенеза, оцениваемой по экспрессии генов факторов роста эндотелия сосудов *VEGF-A*, *VEGF-C* и *VEGF-D* и их рецепторов *VEGFR1*, *VEGFR1s*, *VEGFR2*, *VEGFR3* в мононуклеарной фракции аспиратов костного мозга с преобладанием опухолевых плазматических клеток при различных вариантах течения ММ. Сопоставить экспрессию с цитологическими и клиническими характеристиками больных ММ.

Материалы и методы. Обследованы 33 больных с III стадией ММ (14 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 37 до 75 лет. Экспрессию мРНК генов, кодирующих факторы роста эндотелия сосудов *VEGF-A*, *VEGF-C*, *VEGF-D* и рецепторы *VEGFR1*, *VEGFR1s*, *VEGFR2* и *VEGFR3* определяли методом ОТ-ПЦР, анализировали с помощью электрофореза, оценивали визуально в соответствии с расположением полос маркерной ДНК. Проводили цитологическую оценку аспирата костного мозга, окрашенного по Нохту, подсчет количества кластеров плазматических клеток (клеточная структура, содержащая от трех плазматических клеток) и количества сосудов в 1 поле зрения. Мононуклеарная фракция костного мозга содержала от 74,2% до 93,6% опухолевых плазматических клеток. Характеристику распространенности остеолитических зон получали при суммировании баллов исследованных рентгенологических зон. Статистическую обработку проводили определением статистической значимости методом непарных разностей. Общую выживаемость больных оценивали с помощью теста Wilcoxon–Gehan, при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Мононуклеарная фракция

костного мозга с преимущественным содержанием опухолевых плазматических клеток у больных ММ характеризуются различной степенью экспрессии генов факторов роста эндотелия сосудов и их рецепторов. Экспрессия гена фактора роста *VEGF-A* установлена у 24 (72,7%) больных, *VEGF-C* – у 13 (39%), *VEGF-D* – у 7 (21,2%), *VEGFR1* – у 25 (75,7%), *VEGFR2* – у 3 (9%), *VEGFR3* – у 25 (75,7%). У 27 (81,8%) больных выявлена высокая экспрессия растворимой формы молекулы гена *VEGFR1s*. По экспрессии генов факторов роста эндотелия сосудов и их рецепторов у больных ММ выделены две группы больных: с высокой и низкой экспрессией генов *VEGF* и их рецепторов. В группе с наличием экспрессии генов факторов роста эндотелия сосудов и их рецепторов количество кластеров и эндотелия сосудов в аспиратах костного мозга больных ММ выше, чем в группе с низкой экспрессией или ее отсутствием. Остеодеструктивный процесс в костях скелета больных ММ в группе с наличием экспрессии генов факторов роста эндотелия сосудов и их рецепторов был выше, чем в группе с низкой экспрессией. В группе с низкой экспрессией генов факторов роста эндотелия сосудов и их рецепторов медиана выживаемости была выше, чем в группе с наличием экспрессии и составляла 67 и 29 мес соответственно.

Заключение. Введение новой оценочной категории в описательную часть миелограммы при ММ (подсчет кластеров опухолевых плазматических клеток и эндотелия сосудов) позволяет определить прогноз заболевания и может быть рекомендована к применению в широкой клинической практике (патент на изобретение № 2436085 от 10.12.2011).

Роль кальпротектина в диагностике и мониторинге реакции "трансплантат против хозяина" с поражением кишечника

О.В. Голощапов¹, Л.С. Зубаровская^{1,2}, Р.В. Клементьева¹, И.В. Казанцев^{1,2}, Н.В. Станчева^{1,2}, Т.А. Быкова^{1,2}, Б.В. Афанасьев^{1,2}

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

Введение. Цель исследования – определение диагностической ценности фекального кальпротектина, как биомаркера реакции "трансплантат против хозяина" (РТПХ) пи-

щеварительного тракта после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТСКК).

Материалы и методы. Обследовано 96 больных после