

**КЛИРЕНС МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ  
ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ НА ПРОТОКОЛЕ ОЛЛ-2009**

Е.Н. Паровичникова, Е.С. Маврина, В.Л. Сурин, Ю.Р. Давидян, Е.В. Домрачева, В.Г. Савченко

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

**Резюме.** Самостоятельным неблагоприятным фактором развития рецидива у взрослых больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) является выявление остаточной опухолевой массы на постиндукционных этапах терапии. Использование дополнительных молекулярных маркеров, а именно, реаранжировок генов тяжелых цепей иммуноглобулинов IgH и T-клеточных рецепторов (TCR), позволяет проводить мониторинг минимальной резидуальной болезни с высокой чувствительностью. Проводилась детекция клональных перестроек IgH и TCR у 26 больных с впервые диагностированным ОЛЛ. У 22 (85%) из 26 больных было выявлено 42 клональных перестройки. У 15 из 22 больных проведена высокодозная консолидирующая полихимиотерапия. Результаты мониторинга минимальной резидуальной болезни (МРБ) оценены у 12 больных. На 70-й день терапии у 9 больных определялась МРБ, на 133-й день терапии у 7 из 12 больных отсутствовала молекулярная ремиссия. После проведения высокодозной консолидирующей химиотерапии (161-й день) только 6 больных находились в молекулярной ремиссии. Несмотря на малое число больных, вошедших в исследование, можно сделать следующий вывод, что интенсификация лечения на поздних этапах терапии не привела к существенной редукции опухолевого клона. Необходимо проводить оценку минимальной резидуальной болезни МРБ статуса на более поздних этапах терапии, на 52-й неделе.

**Ключевые слова:** острый лимфобластный лейкоз, мониторинг минимальной резидуальной болезни, реаранжировки генов IgH и T-клеточных рецепторов

**MINIMUM RESIDUAL DISEASE CLEARANCE IN ADULT PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA RECEIVING TREATMENT BY ALL-2009 PROTOCOL**

E.N. Parovichnikova, E.S. Mavrina, V.L. Surin, Yu.R. Davidiyan, E.V. Domracheva, V.G. Savchenko

Hematology Research Center, Moscow, Russia

**Summary.** Detection of residual tumor at the postinduction stages of therapy is an independent unfavorable factor of relapse development in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. Use of additional molecular markers, such as rearrangement of the IgH heavy chain and T-cell receptor (TCR) genes, allows high sensitivity monitoring of the minimum residual disease (MRD). The IgH and TCR clonal restructuring was studied in 26 patients with *de novo* ALL. Forty-two clonal restructurings were detected in 22 (85%) of 26 patients. High-dose consolidating chemotherapy was carried out in 15 of 22 patients. The results of MRD monitoring were evaluated in 12 patients. On day 70 of therapy MRD was detected in 9 patients. On day 133 7 of 12 patients developed no molecular remission. Only 6 patients were in molecular remission after high-dose consolidating chemotherapy (day 161). Despite the little number of patients in the study, we conclude that treatment intensification at late stages of therapy did not lead to an appreciable reduction of the tumor clone. The MRD status is to be evaluated at later stages of therapy, during week 52.

**Key words:** acute lymphoblastic leukemia, minimum residual disease monitoring, IgH and TCR gene rearrangements

Несмотря на достигнутые успехи в лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у взрослых (морфологические ремиссии достигаются практически у 90% больных), получить столь же значительные результаты по долгосрочной выживаемости, какие достигнуты при лечении ОЛЛ у детей, до настоящего времени не увенчались успехом. Риск развития рецидива остается высоким (40—50%) [1, 2]. Эффективность лечения зависит от адекватности химиотерапевтического воздействия, которая в свою очередь определяется биологическими характеристиками опухолевого процесса. К таким характеристикам относят возраст больного, количество лейкоцитов и уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в периферической крови на момент диагностики заболевания,

иммунологический вариант бластных клеток, кариотип, время достижения полной ремиссии (ПР) [3]. Однако использование перечисленных выше факторов неблагоприятного прогноза не всегда позволяет с уверенностью отнести больного к той или иной группе риска. Наличие морфологической ремиссии у больного ОЛЛ (менее 5% бластных клеток в пунктате костного мозга) не всегда свидетельствует о полной редукции опухолевого клона. Обнаружение минимальной резидуальной болезни (МРБ) основано на выявлении особых фенотипических и генотипических характеристик лейкозных клеток, которые позволяют отличить их от нормальных гемопоэтических клеток-предшественников [4—6]. В настоящее время существует несколько методов, широко используемых для детекции и МРБ, а именно проточная цитофлуориметрия, флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH), ПЦР-амплификация химерных онкогенов и реаранжировок генов IgH и T-клеточных рецепторов (TCR) [7]. Использование для мониторинга нескольких опухолевых маркеров существенно повышает его надежность и во многом

**Для корреспонденции:**

Маврина Елена Сергеевна, аспирант отделения химиотерапии гемобластозов и аплазий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России. Адрес: 125167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4а. Телефон: +7(495)612-45-92. E-mail: mavrina.ale@yandex.ru

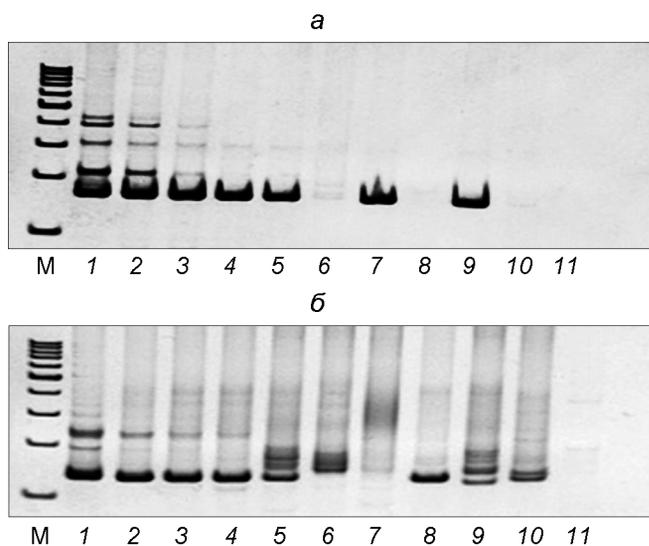


Рис. 1. Мониторинг МРБ у больного Р16. Различный клиренс опухолевых маркеров IgH (а) и TCRG (б) на разных этапах терапии по протоколу ОЛЛ-2009.

а — мониторинг МРБ IgH (VDJ); б — мониторинг МРБ TCRG. м — маркер длин; 1 — первичный образец ДНК; 2–6 — разведение первичной ДНК  $10^{-1}$ – $10^{-5}$ ; 7 — образец ДНК на 70-й день терапии; 8 — образец ДНК на 133-й день терапии; 9 — образец ДНК на 161-й день терапии (после 4, 5 курсов консолидации); 10 — отрицательный контроль; 11 — контроль без ДНК.

На момент завершения двух фаз индукционной и трех фаз консолидирующей терапии, на 133-й день, отсутствует клональная перестройка IgH (рис. а, образец 8) и сохраняется реаранжировка TCRG (б, образец 8). После завершения высокодозной консолидации отмечен феномен инверсии МРБ: определяется остаточный лейкоэмический клон по реаранжировке IgH (а, образец 9) и отсутствует перестройка TCRG (б, образец 9). Поликлональная природа ложноположительного сигнала в отрицательном контроле (б, образец 10) показана с помощью секвенирования.

позволяет избежать ложноотрицательных результатов. Многочисленные исследования, посвященные мониторингу МРБ как у детей, так и у взрослых, показали, что наличие МРБ является независимым неблагоприятным прогностическим фактором развития рецидива [2, 7–10].

Анализ итогов собственных клинических исследований по лечению ОЛЛ взрослых, а также данные литературы послужили основой для разработки и создания единого для всех возрастов протокола лечения ОЛЛ взрослых. Пилотное исследование ОЛЛ-2009 стартовало в ФГБУ ГНЦ в апреле 2009 г.

Данная работа посвящена анализу влияния поздней консолидации на клиренс остаточной опухоли у взрослых больных ОЛЛ.

#### Материалы и методы

Протокол лечения ОЛЛ-2009 [11] основан на принципе непрерывного химиотерапевтического воздействия и коррекции доз цитостатических препаратов в зависимости от глубины миелосупрессии. Мониторинг МРБ выполняется на 70, 133 и 161-й дни терапии после завершения высокодозной консолидирующей химиотерапии. Наличие маркеров МРБ на 133-й день терапии является прогностически значимым, однако не влияющим на стратификацию больных в данном пилотном исследовании.

К настоящему времени детекция клональных перестроек IgH (DJ, VDJ), TCRG выполнена у 26 взрослых больных

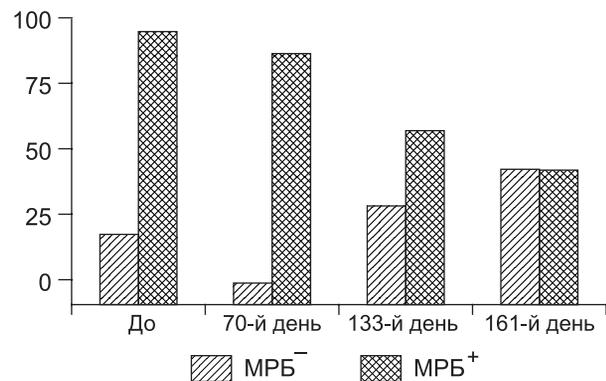


Рис. 2. Мониторинг МРБ больных ОЛЛ на разных этапах лечения по протоколу ОЛЛ-2009.

(18 мужчин, 8 женщин) с впервые установленным диагнозом ОЛЛ. Медиана возраста составила 26 лет (16–58 лет). У 16 из 26 больных диагностирован В-ОЛЛ, у 9 — Т-ОЛЛ и у 1 больного был установлен билинейный Т-В-ОЛЛ. На момент диагностики заболевания у 11 больных наблюдался гиперлейкоцитоз (количество лейкоцитов для В-ОЛЛ более  $30 \cdot 10^9/\text{л}$ , для Т-ОЛЛ — более  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ ) и у 14 — различные хромосомные поломки. Таким образом, учитывая все факторы неблагоприятного прогноза, все больные были отнесены к группе высокого риска.

Детекцию проводили методом ПЦР с использованием семейств-специфичных праймеров. Анализ полученных фрагментов выполняли при помощи электрофореза в 6% акриламидном геле, визуализацию ПЦР-фрагментов осуществляли в ультрафиолетовом свете после окрашивания геля бромистым этидием. Нуклеотидную последовательность полученных фрагментов определяли методом секвенирования продуктов ПЦР. На основании полученных нуклеотидных последовательностей клонально перестроенных регионов (V-D-J в IgH и V-J в TCRG) проводили подбор индивидуальных пациент-специфичных праймеров для мониторинга. Определение уровня МРБ выполняли с помощью полуколичественной двухраундовой ПЦР.

#### Результаты и обсуждение

У 22 (85%) из 26 больных выявлено 42 клональные перестройки (15 VDJ, 6 DJ, 21 TCRG; табл. 1). У 4 из 26 больных не обнаружено ни одного молекулярного маркера. Практически у всех больных В-ОЛЛ, у которых поиск молекулярного маркера дал положительный результат (у 11 из 16), были обнаружены полные IgH реаранжировки (VDJ). Неполные реаранжировки IgH (DJ) выявлены у 5 больных (4 больных В-ОЛЛ и 1 — Т-ОЛЛ), при этом, у больного Т-ОЛЛ это была единственная перестройка. Клональные реаранжировки TCRG обнаруживали как у больных Т-ОЛЛ (у 7 из 9), так и у больных В-ОЛЛ (у 5 из 16). У 10 из 22 больных был выявлен 1 молекулярный маркер и у 12 больных — 2 и более (у 6 больных — 2 маркера, у 4 — 3 маркера и у 2 больных — 4 маркера).

У 7 из 22 больных с выявленными в дебюте заболевания реаранжировками высокодозную консолидирующую химиотерапию не проводили по разным причинам. У 2 больных выполнена трансплантация аутологичного костного мозга после 3 курсов консолидации, у 2 больных — преждевременно заверше-

Таблица 1

## Выявленные клональные перестройки у взрослых больных ОЛЛ

Больной	Вариант ОЛЛ	IgH VDJ	IgH DJ	TCRG
P1	Пре-В-ОЛЛ	IgHV3-9/D3-9/J6		TCRGV3/J1,2 TCRGV9/J1,2
P2	Пре-В-ОЛЛ	IgHV3-49/D4-4/J4 IgHV3-11/J5	IgHD1-26/J3 IgHD3-22(-CD)/J4	
P3	Т-ОЛЛ			TCRGV2/J1,2 TCRGV10/J1,2
P4	Т-ОЛЛ			TCRGV4/JP2 TCRGV10/J1,2
P5	Common-В-ОЛЛ	IgHV3-30-3/D2-15/J4		
P6	В1-ОЛЛ			
P7	Пре-В-ОЛЛ	IgHV2-5/D3-3/J4 IgHV5-a/D6-6/J4	IgHD6-6/J4	
P8	В-Т-ОЛЛ			
P9	Common-В-ОЛЛ	IgHV3-11/J6		
P10	Common-про-В-ОЛЛ	IgHV3-15/D3-3/J5		
P11	В-ОЛЛ		IgHD3-22/J4	
P12	Пре-Т-ОЛЛ		IgHD7-27/J3	
P13	В-ОЛЛ	IgHV1-2/D2-2/J4 IgHV3-9/D3-9/J6		
P14	Пре-Т-ОЛЛ			TCRGV4/J1,2
P15	Про-Т-ОЛЛ			TCRGV8/J1,2
P16	Common-В-ОЛЛ	IgHV4-34/D2-15/J4(5)	IgHD6-13/J5	TCRGV4/J1,2
P17	Common-В-ОЛЛ			
P18	Пре-Т-ОЛЛ			TCRGV2/JP2 TCRGV2/JP2
P19	В-ОЛЛ	IgHV3-33/D2-8/J6		
P20	Про-Т-ОЛЛ	IgHV3-13/D3-9/J4		
P21	Common-В-ОЛЛ	IgHV3-33/D1-26/J4		TCRGV2/JP1 TCRGV2/J1,2
P22	Пре-В-ОЛЛ			TCRGV2/J1,2 TCRGV9/J1,2
P23	Tcort-ОЛЛ			TCRGV3/J1,2 TCRGV4/J1,2
P24	Т-ОЛЛ			TCRGV10/J1,2
P25	Ph+ОЛЛ			
P26	Пре-В-ОЛЛ	IgHV6-1/D2-2/J4(5)		TCRGV9/J1,2 TCRGV9/J1,2 TCRGV10/J1,2

на терапия по протоколу ОЛЛ-2009 в связи с развившимися тяжелыми инфекционными осложнениями; у 1 больного был констатирован ранний, резистентный к проводимой химиотерапии рецидив, 1 больной получал химиотерапию по протоколу лечения пожилых больных, 1 больной умер после 4-го курса консолидации из-за тяжелых инфекционных осложнений.

Оставшимся 15 больным провели высокодозную химиотерапию. Из-за тяжелых инфекционных осложнений 1 больной из 15 умер после 4-го консолидирующего курса. Оценить результаты лечения удалось только у 12 из 14 больных. Во время исследования возникли трудности с проведением мониторинга МРБ по реаранжировкам TCRG, связанные с наличием ложноположительных сигналов. Возможно, источником этих сигналов служат аналогично перестроенные гены нормальных лимфоцитов. Такие совпадения вполне вероятны, поскольку при мониторинге МРБ в образцах костного мозга преобладают нормальные клетки, герминальное разнообразие генов *TCRG* значительно меньше по сравнению с таковым у генов *IgH*, а используемый при создании пациент-специфичного праймера спейсерный фрагмент между V- и J-сегментами перестроенного гена либо слишком мал (1—3 нуклеотида), либо отсутствует вовсе. Мы не смогли уверенно оценить полученные результаты мониторинга МРБ у 2 больных, у которых в качестве индивидуальных клональных маркеров были только реаранжировки TCRG (оба больных Т-ОЛЛ). У 4 больных (3 больных В-ОЛЛ, 1 — Т-ОЛЛ) оценка клиренса остаточной опухолевой массы по этой же причине проведена не в полном объеме (только по IgH-маркерам).

По данным мониторинга на 70-й день терапии у 9 (90%) из 10 больных определялась МРБ (уровень МРБ был  $10^{-4}$  и более), на 133-й день терапии у 7 (58,4%) из 12 больных отсутствовала молекулярная ремиссия (уровень МРБ был  $10^{-4}$  и более), из них у 3 больных наблюдался разный клиренс опухолевых маркеров (по одному маркеру МРБ-негативны, по второму МРБ-позитивны), что, по всей вероятности, можно объяснить различной химиочувствительностью опухолевых субклонов. На рис. 1 представлены результаты мониторинга больного P16, отображающий различный клиренс опухолевых субклонов.

После проведения высокодозной консолидирующей химиотерапии МРБ не определялась у 6 (50%),

из них 4 больных были МРБ-негативны и до проведения 4-го и 5-го курсов консолидации. У 4 больных сохранялся остаточный опухолевый клон, из них 2 были МРБ-позитивны и на 133-й день терапии. У 2 больных по-прежнему сохранялся различный клиренс опухолевых субклонов и наблюдался феномен инверсии — один из опухолевых маркеров перестал определяться, другой, наоборот, вновь стал выявляться. Последних 2 больных отнесли к группе МРБ-позитивных больных. На рис. 2 показаны результаты мониторинга МРБ больных ОЛЛ на разных этапах лечения по протоколу ОЛЛ-2009. Редукция лейкозного клона протекает очень медленно. К моменту завершения консолидирующей терапии (161-й день) только 50% больных находятся в молекулярной ремиссии. Результаты мониторинга МРБ у взрослых больных ОЛЛ по итогам европейских исследова-

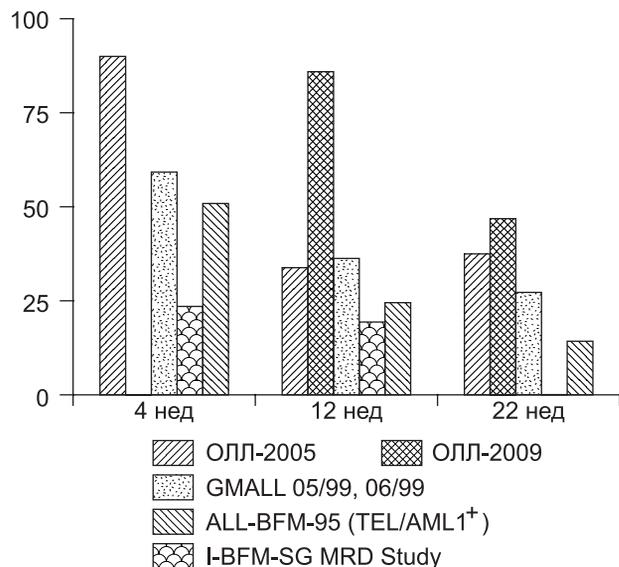


Рис. 3. Клиренс минимальной остаточной болезни в разных программах лечения.

OLL-2005 — протокол лечения взрослых больных старше 21 года ( $n = 18$ ); OLL-2009 — протокол лечения взрослых больных в возрасте 15—55 лет ( $n = 12$ ); GMALL 05/93, 06/99 — протокол лечения взрослых больных 15—65 лет ( $n = 196$ ); ALL-BFM-95 — протокол лечения детей больных ОЛЛ до 18 лет ( $n = 57$ ); I-BFM-SG MRD Study — европейское исследование МРБ у детей больных В-ОЛЛ ( $n = 210$ ).

ний иные. В немецком исследовании GMALL05/93 и GMALL06/99 мониторинг МРБ выполнили у 196 взрослых больных ОЛЛ, и к 22-й неделе терапии (161-й день) выявлено 29% МРБ-позитивных больных. Тем не менее нельзя напрямую сравнивать эти показатели с результатами мониторинга в нашем исследовании, так как мониторинг проводили у больных ОЛЛ из разных групп риска (в нашем исследовании все больные были из группы высокого риска в отличие от группы стандартного риска в европейском исследовании). Также отличались протоколы лечения. Согласно немецким протоколам, интенсификацию лечения (4 курса высоких доз метотрексата, 1 курс высоких доз цитарабина) проводили раньше (на 11-й неделе терапии), чем это предусмотрено по протоколу OLL-2009, суммарная доза метотрексата была значительно выше [12]. Согласно нашим данным, при сравнении результатов до и после завершения поздней высокодозной консолидации существенной редукции опухолевого клона не выявлено.

В отличие от взрослых, у детей, больных ОЛЛ, отмечается более быстрый клиренс опухолевого клона. Многоцентровое европейское исследование, в которое входили 210 детей, больных В-ОЛЛ, показало, что к началу консолидации (13-я неделя терапии) количество больных без молекулярной ремиссии составляет 26%, что меньше, чем в нашем исследовании [13]. Мониторинг МРБ у 57 детей с TEL/AML1-позитивным ОЛЛ, которым проводили лечение по протоколу ALL-BFM-95, также показал хорошие результаты: на 33-й день терапии МРБ определяли у 25% больных, на 12-й неделе терапии — у 21% [14]. На рис. 3 представлен клиренс минимальной остаточной болезни в разных программах лечения, в разных исследовательских группах (Россия, Германия).

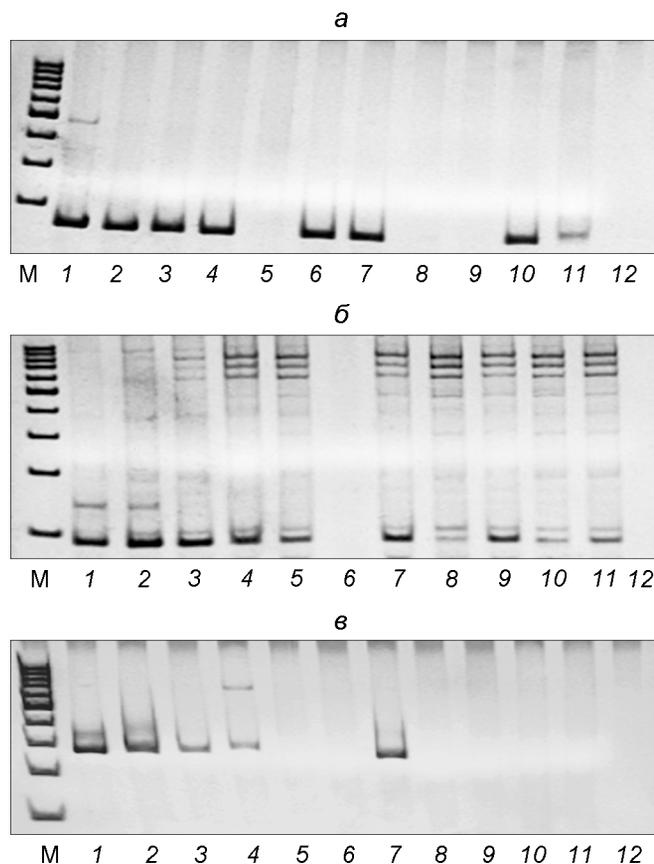


Рис. 4. Мониторинг МРБ больной P7. Различный клиренс опухолевых субклонов на разных этапах терапии по протоколу OLL-2009.

*a* — мониторинг МРБ IgH (VDJ) № 1; *b* — мониторинг МРБ IgH (VDJ) № 2; *c* — мониторинг МРБ IgH (DJ). *м* — маркер длин; 1 — первичный образец ДНК; 2—6 — разведение первичной ДНК  $10^{-1}$ — $10^{-5}$ ; 7 — образец ДНК на 133-й день терапии; 8 — образец ДНК на 161-й день терапии (после 4, 5 курсов консолидации); 9 — второй поддерживающий курс химиотерапии; 10 — десятый поддерживающий курс химиотерапии; 11 — отрицательный контроль; 12 — контроль без ДНК.

Как представлено на рис. 3, динамика МРБ существенно различается. Различие в скорости редукции минимального опухолевого клона у взрослых и детей связано с несколькими факторами. Во-первых, в педиатрических протоколах используются более высокие суммарные дозы таких препаратов, как L-аспарагиназа, винкристин, глюкокортикостероидные гормоны, программы лечения намного жестче выполняются педиатрами, чем гематологами у взрослых. А во-вторых, химиочувствительность "взрослого" и "детского" ОЛЛ различна. В частности, при сравнении чувствительности бластных клеток в периферической крови на 8-й день терапии к преднизолону процент резистентных ОЛЛ среди взрослых больных выше, чем среди детей (35 против 10% соответственно) [15—17].

Одно клиническое наблюдение мы хотим рассмотреть отдельно.

У больной (P7), 25 лет, был диагностирован В-ОЛЛ. В дебюте заболевания выявили 3 клональные перестройки генов иммуноглобулинов: 2 полные реаранжировки VDJ и 1 неполную клональную перестройку DJ. На рис. 4 отображен мониторинг МРБ данной

Таблица 2

Мониторинг МРБ у больной Р7

Метод исследования	Первичный образец	133-й день терапии	161-й день терапии	1,5 года терапии
Бластные клетки в ПКМ,	более 90	до 5	до 5	до 5
Мониторинг МРБ (ПЦР)				
IgH (VDJ)	Положительный	Положительный	Отрицательный	Положительный
IgH (VDJ)	Положительный	Положительный	Отрицательный	Отрицательный
IgH (DJ)	Положительный	Положительный	Отрицательный	Отрицательный
FISH t(4;11)	Положительный (100%)	Отрицательный	Положительный (14%)	Отрицательный
ПЦР-РВ MLL/AF4	Положительный	Положительный	Положительный	Отрицательный

больной. На 133-й день терапии на фоне морфологической ремиссии у больной сохранялись реаранжировки IgH и отсутствовала молекулярная ремиссия (см. рис. 4, а—в, образец 7). После проведения высокодозной химиотерапии (161-й день терапии) была отмечена редукция опухолевого клона по всем трем реаранжировкам IgH (см. рис. 4, а—в, образец 8). Через 1 год после начала проведения поддерживающей терапии вновь определялась МРБ по крайней мере по одной клональной перестройке генов IgH (см. рис. 4, а, образец 10), что доказывало существование остаточного опухолевого клона.

Также у данной больной в дебюте заболевания выявили хромосомную транслокацию t(4;11)/MLL-AF4. Отслеживание редукции минимального опухолевого клона проводилось также методами FISH и ПЦР-РВ. Мы сопоставили результаты различных методов мониторинга МРБ у этой больной на разных этапах терапии (табл. 2).

Мониторинг МРБ у данной больной демонстрирует асинхронные результаты, что, по всей вероятности, можно интерпретировать как феномен олигоклональности. Отмечается медленная редукция остаточной опухолевой массы. Различный клиренс опухолевых субклонов, вероятнее всего, объясняется неодинаковой химиочувствительностью бластных клеток. Несмотря на наличие факторов неблагоприятного прогноза, а именно гиперлейкоцитоза (лейкоциты  $556 \cdot 10^9/\text{л}$ ), t(4;11), а также отсутствие цитогенетической и молекулярной ремиссий к окончанию консолидирующей терапии, больная жива, срок наблюдения составляет около 3 лет.

Таким образом, результаты нашей работы показали высокую долю (85%) обнаружения клональных перестроек у взрослых больных ОЛЛ. Более чем у половины больных (55%) мониторинг МРБ проводился по двум молекулярным маркерам и более, что снижало возможность получения ложноотрицательных результатов. Клиренс опухолевого клона очень медленный. Сравнивая результаты мониторинга МРБ больных ОЛЛ, пролеченных по протоколу ОЛЛ-2005, с результатами, полученными на протоколе ОЛЛ-2009, можно прийти к заключению, что в обоих протоколах отмечается медленная редукция МРБ. Приблизительно к 22-й неделе терапии у 40% больных зафиксировано отсутствие молекулярной ремиссии в протоколе ОЛЛ-2005 ( $n = 18$ ) и у 50% больных в протоколе ОЛЛ-2009 ( $n = 12$ ). Медленный клиренс остаточной популяции лейкоэмических клеток свидетельствует об их низкой химиочувствительности, что заставляет предположить большую вероятность развития рецидива заболевания. Общая выживаемость (ОВ) у больных ОЛЛ, которым проводили терапию по протоколу ОЛЛ-2005, составила 70% при сроке наблюдения 27 мес, а БРВ в течение 26 мес составила 40% (медиана продолжительности полной ремиссии 23 мес) [1]. Согласно полученным

результатам, к июню 2012 г. (медиана наблюдения 10,5 мес, от 0,5 до 39 мес) по протоколу ОЛЛ-2009, ОВ составила 58,6%, общая безрецидивная выживаемость (БРВ) — 68,3%. Из 12 больных, которым проводили оценку мониторинга МРБ, ни у одного не отмечено развития рецидива, и 1 больной умер в ПР от инфекционных осложнений через 26 мес после достижения ремиссии. Требуется более длительные сроки наблюдения, чтобы понять, влияет ли медленный клиренс опухолевых клеток на ОВ и БРВ по протоколу ОЛЛ-2009.

Несмотря на малое число больных, вошедших в наше исследование, можно сделать следующий вывод. Интенсификация лечения на поздних этапах терапии не привела к существенной редукции опухолевого клона. Необходима оценка МРБ статуса на 52-й неделе лечения, что будет выполнено в наших дальнейших исследованиях.

## ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Паровичникова Е.Н., Давидян Ю.Р., Исаев В.Г., Соколов А.Н., Клысова Г.А., Менделеева Л.П. и др. Итоги лечения острых лимфобластных лейкозов взрослых по протоколу ОЛЛ-2005 как основа для новых исследований. Терапевтический архив. 2009; 7: 8—15. [Parovichnikova E.N., Davidyan Yu.R., Isaev V.G., Sokolov A.N., Klyasova G.A., Mendeleeva L.P. et al. Results of treatment of acute lymphoblastic leukemia adult patients according to Protocol ALL-2005 as a basis for new research. Therapeutic archive. 2009; 7: 8—15 (Itogi lecheniya ostrykh limfoblastnykh leykozov vzroslykh po protokolu OLL-2005 kak osnova dlya novykh issledovaniy). Terapevticheskiy arkhiv. 2009; 7: 8—15] (in Russian)
2. Bassan R., Spinelli O., Oldani E., Intermesoli T., Tosi M., Peruta B., et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). Blood. 2009; 113(18): 4153—62.
3. Hoelzer D., Thiel E., Löffler H., Buchner T., Ganser A., Heil G., et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment acute lymphoblastic leukemia in adults. Blood. 1988; 71(1): 123—31.
4. Liu X.P., Zhu X.F., Wang J.X., Mi Y.C., Zou Y., Chen Y.M., et al. A comparative cytogenetic analysis in large scale between adult and childhood patients with acute lymphoblastic leukemia. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2009; 17(6):1399-404.
5. Hyun-Jung Choi, Hye-Ran Kim, Myung-Geun Shin, Hoon Kook, Hyeoung-Joon Kim, Jong-Hee Shin, et al. Spectra of chromosomal aberrations in 325 leukemia patients and implications for the development of new molecular detection systems. J. Korean Med. Sci. 2011; 26: 886—92.
6. Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2010; 7—12.
7. Zhou J., Goldwasser M.A., Li A., Dahlberg S.E., Neuberg D., Wang H., Dalton V., et al.; Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium. Quantitative analysis of minimal residual disease predicts relapse in children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia in DFCI ALL Consortium Protocol 95-01. Blood. 2007; 110(5): 1607—11.
8. Hansen-Hagge T.E., Yokota S., Bartram C.R. Detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia by in vitro amplification of rearranged T-cell receptor delta chain sequences. Blood. 1989; 74(5): 1762—7.
9. Flohr T., Schrauder A., Cazzaniga G., Panzer-Grumayer R., van der Velden V.H., Fischer S., et al. Minimal residual disease-directed risk stratification using real-time quantitative PCR analysis of immunoglobulin and

- T-cell receptor gene rearrangements in the international multicenter trial AIEOP-BFM ALL 2000 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2008; 22(4): 771—82.
10. Raff T., Gokbuget N., Luschen S., Reutzel R., Ritgen M., Irmer S., et al. Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials. *Blood*. 2007; 109(3): 910—5.
  11. Савченко В.Г. Программное лечение заболеваний системы крови. М.: Практика; 2012: 287—342 [Savchenko V.G. Software treatment of diseases of the blood system. (Programmnoe lechenie zabolovaniy sistemy krovi). М.: Praktika; 2012: 287—342] (in Russian).
  12. Bruggemann M., Raff T., Flohr T., Gokbuget N., Nakao M., Droese J., et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2006; 107(3): 1116—23.
  13. Willemse M.J., Seriu T., Hettlinger K., d'Aniello E., Hop W.C., Panzer-Grümayer E.R., et al. Detection of minimal residual disease identifies differences in treatment response between T-ALL and precursor B-ALL. *Blood*. 2002; 99(12): 4386—93.
  14. Madzo J., Zuna J., Muzikova K., Kalinova M., Krejci O., Hrusak O., et al. Slower molecular response to treatment predicts poor outcome in patients with TEL/AML1 positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2003; 97(1): 105—13.
  15. Stock W., La M., Sanford B., Bloomfield C.D., Vardiman J.W., Gaynon P., et al.; Children's Cancer Group; Cancer and Leukemia Group B studies. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood*. 2008; 112(5): 1646—54.
  16. Schrappe M., Reiter A., Ludwig W.D., Harbott J., Zimmermann M., Hiddemann W., et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. *Blood*. 2000; 95(11): 3310—22.
  17. Annino L., Vegna M.L., Camera A., Specchia G., Visani G., Fioritoni G., et al.; GIMEMA Group. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood*. 2002; 99(3): 863—71.

Поступила 18.09.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.155.194.125-06:616.36-002-022.6]-078.33

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С У ЛИЦ С $\beta$ -ТАЛАССЕМИЕЙ

М.И. Михайлов<sup>1</sup>, А.Э. Дадашева<sup>2</sup>, Р.К. Таги-заде<sup>2</sup>, С.А. Алифаттахзаде<sup>2</sup>, М.К. Мамедов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФБГУ Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова, Москва;

<sup>2</sup>НИИ гематологии и трансфузиологии, Баку; <sup>3</sup>Национальный центр онкологии, Баку

**Резюме.** Осуществлены серологическое и молекулярное исследования сывороток крови 404 живущих в Баку больных талассемией на наличие в них антител к вирусу гепатита С (ВГС) и РНК этого вируса. Полученные данные сравнивали с результатами аналогичного исследования сывороток крови живущих в Баку здоровых лиц и лиц из других групп с высоким риском парентерального инфицирования ВГС. Представлена информация о частоте выявления указанных маркеров ВГС-инфекции и вирусологических особенностях развития этой инфекции у больных талассемией.

**Ключевые слова:** талассемия, вирус гепатита С

## EPIDEMIOLOGICAL AND VIROLOGICAL CHARACTERISTICS OF INFECTION CAUSED BY HEPATITIS C VIRUS IN PATIENTS WITH B-THALASSEMIA

M.I.Mikhailov<sup>1</sup>, A.E.Dadasheva<sup>2</sup>, R.K.Tagi-zade<sup>2</sup>, S.A.Alifattakhzade<sup>2</sup>, M.K.Mamedov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>M.P.Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis, Moscow; <sup>2</sup>Institute of Hematology and Transfusiology, Baku, Azerbaijan; <sup>3</sup>National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan

**Summary.** Serological and molecular testing of blood sera from 40 thalassemia patients, living in Baku, for antibodies to hepatitis C virus (HCV) and this virus RNA, was carried out. The results were compared with the data of a similar study in residents of Baku - normal subjects and subjects at a high risk of parenteral HCV infection. The incidence of the above markers of HCV infection and virological characteristics of this infection in thalassemia patients are presented.

**Key words:** thalassemia, hepatitis C virus

Гомозиготные формы талассемии, представляющей собой одну из нозологических форм наследственных гемоглобинопатий, клинически протекают в форме гемолитических анемий, а больные ими, не получающие регулярную, на протяжении всей жизни заместительную терапию эритроцитарной массой, погибают от последствий гемической гипоксии [1, 2].

### Для корреспонденции:

Михайлов Михаил Иванович, член-корреспондент РАМН, академик РАЕН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФБГУ Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П.Чумакова (Москва).

Адрес: 142782, Россия, Московская область, Ленинский район, поселок сельского типа Институт Полиомиелита, 27 км. Киевского шоссе

Телефон: 8(498)540-90-07

E-mail: michmich2@yandex.ru

Больные талассемией относятся к числу "реципиентов множественных гемотрансфузий". В этой группе высок риск парентерального инфицирования вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС) [3]. Обязательная вакцинация больных талассемией против ВГВ обеспечила многократное уменьшение частоты инфицирования их ВГВ. В то же время среди больных талассемией сохраняется высокая частота инфицирования ВГС [4, 5]. С позиции гематолога инфицирование больных талассемией ВГС является осложнением, снижающим качество их жизни и ограничивающим возможности гемотрансфузионной терапии. Для инфицированных ВГС больных талассемией представляют особый клинический контингент пациентов [6], поскольку у них отмечаются такие