

больных гемобластозами после двух курсов химиотерапии (ХТ).

**Материалы и методы.** В исследование включены больные гемобластозами и сепсисом, обусловленном БЛРС продуцирующими энтеробактериями. Детекция БЛРС у энтеробактерий была проведена в соответствии с Международными стандартами (CLSI).

**Результаты и обсуждение.** Сепсис, вызванный БЛРС продуцирующими бактериями, развился у 73 больных в возрасте от 17 до 78 лет (медиана возраста 41 год) за период с 2007 по 2010 гг. В эту группу вошли 19 (26%) больных острым лейкозом, 36 (50%) – лимфомой и 18 (24%) – другими гемобластозами; преобладало развитие сепсиса на этапе индукции (40%) и консолидации (26%) ХТ; у 68 (88%) больных была гранулоцитопения. В этиологии сепсиса доминирующими продуцентами БЛРС были *E. coli* (47%) и *K. pneumoniae* (44%), реже выявляли *E. cloacae* (7,5%) и *P. mirabilis* (1,5%). Выделение бактерий из крови возникло на фоне приема антибиотиков у 23% больных, из них у 5% больных была профилактика фторхинолоном, а у 18% проводилось лечение.

Лечение карбапенемами сепсиса, вызванного энтеробактериями с продукцией БЛС, было проведено 49 (67%) больным, из них как препараты 1-й линии были назначены 10 больным, как препараты 2-й линии – 39 больным. Остальным 21 (29%) больным лечение проводили другими β-лактамами антибиотиками. В этой группе умер 1 (4%) больной от сепсиса, вызванного *K. pneumoniae*. Необходимость в назначении карбапенема после 2-го курса ХТ больным, ранее имевшим сепсис, вызванный энтеробактериями с продукцией БЛРС, была реже (67% против 35%;  $p = 0,007$ ).

**Заключение.** При сепсисе, вызванном БЛРС продуцирующими энтеробактериями, была зарегистрирована высокая частота летальных исходов, однако, основную долю составили пациенты с резистентным вариантом течения гемобластоза. После 2-го курса ХТ появление фебрильной лихорадки, как и выделение тех же энтеробактерий с продукцией БЛРС из крови, что и при 1-м курсе ХТ, было не у всех больных. Существенное сокращение в назначении карбапенемов после 2-го курса ХТ при фебрильной нейтропении не привело к увеличению летальности.

### Мониторинг химерных транскриптов с участием гена *MLL* для оценки прогностического значения минимальной остаточной болезни при остром лимфобластном лейкозе у детей первого года жизни, получающих терапию по протоколу *MLL-baby*

Г.А. Цаур<sup>1,2</sup>, А.М. Попов<sup>1,2</sup>, Т.В. Наседкина<sup>3</sup>, О.В. Каленник<sup>3</sup>, А.М. Кустанович<sup>4</sup>, О.В. Алейникова<sup>4</sup>, А.Г. Солодовников<sup>5</sup>, Т.О.<sup>1</sup> Ригер<sup>2</sup>, О.В. Стрелева<sup>1,2</sup>, Е.В. Шориков<sup>1,2</sup>, Л.И. Савельев<sup>1,2,5</sup>, Л.Г. Фечина<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ СО Областная детская клиническая больница №1; <sup>2</sup> ГБУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург;

<sup>3</sup> ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва; <sup>4</sup> ГУ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Республика Беларусь;

<sup>5</sup> ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

**Введение.** Одним из важных методов, помогающих оценивать степень редукции опухолевого клона, является мониторинг минимальной остаточной болезни (МОБ), под которой понимают наличие в организме больного опухолевых клеток в количествах, не распознаваемых стандартными цитологическими методами. Для определения МОБ при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) применяются такие высокочувствительные методы диагностики, как полимеразная цепная реакция (ПЦР) и многоцветная проточная цитометрия. Цель работы – оценка прогностического значения наличия МОБ, определенной путем выявления химерного транскрипта (ХТр) у детей первого года жизни с ОЛЛ и наличием перестроек гена *MLL*, получающих терапию по протоколу *MLL-Baby*.

**Материалы и методы.** В исследование включены 39 больных в возрасте от 1 дня до 11 мес с различными перестройками гена *MLL*, получавших терапию по протоколу *MLL-Baby*. МОБ выявляли методами ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с детекцией различных химерных транскриптов (ХТр) с участием гена *MLL*. МОБ-негативными считали образцы, в которых ХТр не был обнаружен в ходе как ОТ-ПЦР, так и ПЦР-РВ с чувствительностью не ниже  $1 \times 10^{-4}$ . Образцы костного мозга были взяты на момент диагностики, на 15-й (точка наблюдения 1 – ТН1) и 36-й (ТН2) дни индукционной терапии и далее после каждого курса полностью транс-ретиноевой кислоты (ТН3–ТН9). Результаты терапии оценивали по величине бессобытийной выживаемости (БСВ) и кумулятивной вероятности развития рецидива.

**Результаты и обсуждение.** Сходимость результатов ОТ-ПЦР и ПЦР-РВ составила 97,3%. Дискордантные образцы были исключены из дальнейшего анализа. Все больные были МОБ-позитивны в ТН1. Затем происходило постепенное нарастание доли МОБ-негативных больных:

с 8% в ТН2 до 67% в ТН5. Наиболее ранней ТН, для которой были получены статистически значимые различия в результатах терапии между группами МОБ-позитивных и МОБ-негативных больных, являлась ТН4. В этой точке наблюдения БСВ в группе МОБ-негативных больных была выше, а кумулятивная вероятность развития рецидива ниже, чем у больных с выявленным наличием МОБ ( $0,79 \pm 0,09$  и  $0,13 \pm 0,11$ , а также  $0,20 \pm 0,01$  и  $0,85 \pm 0,03$  соответственно;  $p = 0,001$  в обоих случаях). Оценка влияния различных факторов на вероятность развития рецидивов показала, что такие показатели как наличие ХТр *MLL-AF4*, инициальное поражение ЦНС, инициальный лейкоцитоз выше  $100 \times 10^9/\text{л}$ , количество бластов в 1 мкл периферической крови на 8-й день терапии более 1000 и ряд других, оказались статистически незначимыми, а прогностически неблагоприятными факторами в исследуемой группе больных, являлись сохранение МОБ-позитивности в ТН4 ( $p = 0,003$ ) и возраст младше 6 мес ( $p = 0,001$ ). При сравнении этих параметров в многофакторной модели единственным независимым прогностическим фактором осталось сохранение МОБ-позитивности в ТН4 (отношение опасности 3,771; 95% ДИ (1,033–13,674;  $p = 0,044$ )). Сохранение МОБ в ТН4 было связано с неблагоприятным исходом заболевания и внутри группы высокого риска (больные с наличием ХТр *MLL-AF4*). Еще одним прогностически неблагоприятным фактором являлась величина МОБ более 0,1% в ТН3 – отношение опасности 4,250; 95% ДИ (1,159–15,585;  $p = 0,029$ ). При сравнении величины МОБ более 0,1% в ТН3 и сохранения МОБ-позитивности в ТН4 между собой показано, что эти показатели обладают приблизительно равным прогностическим значением.

**Заключение.** Результаты определения МОБ имеют важное прогностическое значение при ОЛЛ с наличием перестроек гена *MLL* у детей первого года жизни, получающих терапию по протоколу *MLL-Baby*.