

русле крови реципиента (до  $40 \times 10^9/\text{л}$ ) и наблюдался клинический эффект – прекращение кровоточивости или ее предупреждение. Отдельную группу реципиентов КТ составили больные, которым выполняли как малоинвазивные операции (пункция центральной вены, спинно-мозговая пункция, трепанобиопсия и др.), так и большие операции на органах грудной клетки, брюшной полости и конечностях (спленэктомия, эндопротезирование крупных суставов, удаление опухоли средостения и др.). В первом случае операции выполняли после переливания КТ, обеспечившего повышение числа тромбоцитов у реципиента до уровня в среднем  $85,3 \pm 17,4 \times 10^9/\text{л}$ . Выполнение больших операций требовало повышения количества тромбоцитов у больных более  $100 \times 10^9/\text{л}$ , для чего иногда необходимо было перелить 2 терапевтические дозы за одну трансфузию. В среднем в анализируемый период в год переливали 35 399 единиц КТ, при этом ежегодное число трансфузий составило 6015, т.е. за одну трансфузию в среднем реципиент получал 5,9 единиц КТ. Предупреждение или терапия осложнений тромбоцитопенического генеза, наблюдаемых при проведении высокодозной химиотерапии гемобластозов, апластической анемии, потребовало в среднем на 1 больного 79–94 единиц КТ или 14–16 трансфузий КТ. Как правило, трансфузии КТ не сопровождались какими-либо реакциями у реципиентов. Их количество было в пределах 0,51–1,08%. Реакции чаще наблюдались у женщин, чем у

мужчин (29 против 15), преимущественно носили аллергический характер и сопровождались кратковременным повышением температуры тела. Как правило, повторные трансфузии КТ с использованием лейкофильтров у тех же реципиентов проходили без осложнений. Отчетливого влияния нозологии реципиента на частоту развития посттрансфузионных реакций при переливании КТ не отмечено.

**Заключение.** Обеспечение КТ гематологической клиники требует формирования особой когорты доноров – доноров тромбоцитов. Планирование заготовки терапевтических доз КТ возможно при обязательном ежедневном контакте гематолога и трансфузиолога. Около 25–30% больных гематологического стационара являются потенциальными реципиентами КТ. В арсенале станции переливания крови должны быть все методы получения КТ у доноров – ТЦФ на сепараторе клеток крови или с помощью рефрижераторной центрифуги. При расчете потребности в трансфузиях КТ необходимо исходить из того, что на 1 больного в среднем потребуется до 80–100 единиц КТ (10–14 трансфузий) на курс программной химиотерапии. Соответственно на каждый сепаратор клеток крови необходимо планировать при ежедневной работе до 200–240 одноразовых комплектов расходных материалов в год. Кроме того, в операционном (донорском) зале 1 медицинская сестра должна работать не более чем с четырьмя донорами при проведении автоматического ТЦФ.

### Распределение кариотипа 197 больных *de novo* миелодиспластическим синдромом согласно критериям R-IPSS

С.В. Грицаев, И.С. Мартынкевич, Е.В. Петрова, И.И. Кострома, М.П. Иванова, А.Н. Сергеев, Л.С. Мартыненко, Н.А. Потихонова, С.А. Тиранова, К.М. Абдулкадыров

ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА Санкт-Петербург

**Введение.** Кариотип – важный прогностический фактор у больных миелодиспластическим синдромом (МДС). В Международной шкале IPSS выделяют 3 варианта кариотипа: благоприятный, промежуточный и неблагоприятный. Увеличение числа хромосомных aberrаций с изученным прогностическим потенциалом способствует улучшению стратификации больных МДС на группы риска. Согласно новой прогностической шкале (revised, R-IPSS) количество прогностических вариантов кариотипа увеличено до 5, а число aberrаций с уточненным прогностическим значением – до 17 вместо 6 в IPSS. Цель исследования – изучение распределения кариотипа 197 больных *de novo* МДС согласно рекомендациям R-IPSS.

**Материалы и методы.** Для изучения кариотипа был использован стандартный GTG-метод. Кариотип считали комплексным при обнаружении  $\geq 3$  независимых хромосомных aberrаций. Случаи с  $\geq 2$  аутомсомными моносомиями или 1 аутомсомной моносомией в комбинации с  $\geq 1$  структурным повреждением расценивали как моносомный кариотип. Для обозначения одиночных и двойных aberrаций промежуточного R-IPSS варианта, которые специально не были оговорены, использован термин "специально не идентифицированные aberrации".

**Результаты и обсуждение.** Медиана возраста больных составила 64 года (14–86 лет). У 90 (45,7%) больных были варианты с менее 5% бластов в костном мозге. Повреждения

кариотипа выявлены у 129 (65,5%) больных. Наиболее частыми были нормальный (34,5%) и комплексный кариотип с  $>3$  aberrациями (19,3%), специально не идентифицированные aberrации (16,2%), del(5q) (10,7%) и -7/7q- (6,1%). Другие aberrации были представлены единичными наблюдениями или не были обнаружены вовсе как, например, трисомия 19 или 21 хромосомы в виде единственного повреждения. У 24 (12,2%) больных установлен моносомный кариотип, который специально не выделяется в R-IPSS. Распределение по R-IPSS вариантам было следующим: очень хороший (3%), хороший (48,2%), промежуточный (25,9%), плохой (3,6%) и очень плохой (19,3%). Кариотип 32 (16,2%) больных был представлен специально не идентифицированными aberrациями промежуточного риска, которые в большинстве случаев были одиночной находкой. При использовании шкалы IPSS число больных с промежуточным кариотипом (т.е. специально не идентифицированным) было существенно больше – 26,4%.

**Заключение.** Несмотря на увеличение числа прогностических вариантов кариотипа и идентификацию прогноза большинства хромосомных aberrаций, R-IPSS не охватывает все многообразие кариотипа больных *de novo* МДС. Это в совокупности с малочисленностью отдельных вариантов R-IPSS является основанием для поиска новых биологических маркеров риска и, прежде всего, генетических: мутаций и нарушения экспрессии отдельных генов.

### Мониторинг минимальной резидуальной болезни у больных острым лимфобластным лейкозом в рамках протоколов ОЛЛ-2005 и ОЛЛ-2009

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

ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

**Введение.** Существует несколько методов, используемых для исследования минимальной остаточной популяции лейкоэмических клеток: определение aberrантного иммунофенотипа методом проточной флуориметрии, флуоресцент-

ная гибридизация *in situ* (FISH) для детекции хромосомных перестроек, выявление хромосомных поломок с помощью молекулярно-биологического метода (полимеразная цепная реакция – ПЦР). Следует отметить, что хромосомные aber-

рации являются "идеальными мишенями" для молекулярного мониторинга минимальной резидуальной болезни (МРБ). Однако проблема состоит в том, что эти маркеры выявляются далеко не у всех больных. Поэтому требуются иные, более универсальные подходы к детекции и мониторингу МРБ, в частности, определение клональных перестроек генов иммуноглобулинов (IgH) и Т-клеточных рецепторов (TCR) с помощью ПЦР. Динамическое исследование специфической реарранжировки генов IgH и TCR требует обнаружения индивидуальной молекулярной метки в дебюте заболевания и создания индивидуальных для каждого больного праймеров. Мониторинг МРБ с помощью ПЦР, использующей индивидуальные пациентспецифические праймеры, позволяет идентифицировать пациентов с высокой вероятностью развития рецидива и имеет большую прогностическую ценность, определяя новый критерий ремиссии.

**Материалы и методы.** Костный мозг больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) исследовали методом ПЦР на разных этапах лечения: в дебюте заболевания, в период индукции и консолидации ремиссии (включая посттрансплантационный период) и на этапе поддерживающей терапии. Чувствительность метода составила  $10^{-4}$ . В исследование включены 59 больных, из них у 34 больных проводили терапию по протоколу ОЛЛ-2005 и у 25 больных – терапию по протоколу ОЛЛ-2009. У 44 больных был диагностирован В-линейный ОЛЛ и у 15 больных – Т-линейный ОЛЛ. Всем больным в дебюте заболевания проведен анализ реарранжировки генов IgH и TCRG. Для больных с выявленными клональными маркерами были синтезированы аллельспецифичные праймеры, индивидуальные для каждого пациента, с помощью которых методом ПЦР выполнен мониторинг МРБ во время терапии.

**Результаты и обсуждение.** Клональные реарранжировки генов IgH и/или TCRG обнаружены у 53 (90%) из 59 больных. Среди больных В-линейным ОЛЛ полные перестройки IgH выявлены у 71%, неполные перестройки IgH – у 23% и перестройки TCRG – у 55% больных. При Т-линейном ОЛЛ реарранжировки TCRG выявлены у 87% (13 из 15) больных.

При этом полные перестройки IgH не обнаружены ни у одного больного, а неполные перестройки IgH только у 3 (20%) из 15 больных. У большинства (64%) больных выявлено более одного маркера для мониторинга МРБ: 2 клональные реарранжировки обнаружены у 18 (34%) больных, 3 клональных маркера – у 11 (21%) и 4 маркера – у 5 (9%) больных. Интересно отметить, что у 3 больных выявлено по 3 клональных реарранжировок IgH, и динамика этих субклонов на фоне терапии различна. Это свидетельствует о необходимости мониторинга МРБ во время лечения ОЛЛ с помощью всех выявляемых маркеров. На момент окончания индукционной терапии у 21 (84%) из 25 проанализированных больных сохранялась МРБ: у 7 (70%) из 10 больных, которым проводили лечение по программе ОЛЛ-2005, и у 14 (93%) из 15 больных после индукции по программе ОЛЛ-2009. Перед началом поддерживающей терапии МРБ сохранялась у 11 (42%) из 26 проанализированных больных: у 5 (36%) из 14 больных, которым проводили лечение по программе ОЛЛ-2005, и у 6 (50%) из 12 больных – по программе ОЛЛ-2009. Более длительное сохранение МРБ на фоне лечения по программе ОЛЛ-2009 возможно обусловлено изменением суммарной дозы и тактики применения антрациклинов, аспарагиназы, цитарабина. Однако это не повлияло на результаты выживаемости больных. В рамках протокола ОЛЛ-2009 также проведен анализ влияния интенсификации консолидации двумя высокодозными курсами с метотрексатом и цитарабином. Регрессия МРБ после курсов высокодозной консолидации отмечена только у 2 из 7 больных, у которых минимальная остаточная популяция опухолевых клеток сохранялась перед началом интенсификации.

**Заключение.** У большинства (90%) больных ОЛЛ в дебюте заболевания выявляют реарранжировки генов IgH и/или TCRG. Независимо от тактики цитостатического воздействия при ОЛЛ наблюдается очень медленное уменьшение опухолевой массы. Мониторинг МРБ важно проводить с помощью всех выявляемых клональных маркеров, так как динамика опухолевых субклонов на фоне химиотерапии может быть разной.

### **В-клеточная лимфома селезенки богатая Т-клетками: клиника, диагностика, лечение**

У.Л. Джулакян, С.К. Кравченко, А.У. Магомедова, А.Б. Судариков, А.М. Ковригина

ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

**Введение.** В-клеточная лимфома селезенки богатая Т-клетками/гистиоцитами (T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma – TCRBCL) описана как отдельная нозологическая форма диффузной В-крупноклеточной лимфомы с первичным поражением селезенки (Dogan et al., 2003). В литературе описаны единичные случаи заболевания. Селезеночная TCRBCL характеризуется спленомегалией, анемией, В-симптомами, минимальной лимфаденопатией, нередко поражением костного мозга. Встречается крайне редко. Цель нашего исследования – клинично-морфологическая характеристика TCRBCL селезенки.

**Материалы и методы.** В Гематологическом научном центре с января 2000 по март 2012 г. выполнено 2300 спленэктомий при различных лимфомах. У 5 больных по данным иммуноморфологическом исследовании установлен диагноз TCRBCL селезенки. Этим больным спленэктомия была выполнена с лечебно-диагностической целью. Соотношение мужчин и женщин 2:3, средний возраст составил 59, 4 лет (от 54 до 70 лет). Заболевание у всех дебютировало с изолированной спленомегалией, без лимфаденопатии. По данным гистологического исследования костного мозга были обнаружены морфологические признаки поражения костного мозга, однако детально верифицировать диагноз по данным иммуногистохимического исследования не удалось (высказано подозрение на Т-клеточную лимфому). Во всех случаях Т-клеточной клональности не выявлено, в биоптате

селезенки методом ПЦР была обнаружена В-клеточная клональность по реарранжировкам генов IgH. У всех больных отмечалось высокое содержание ЛДГ (от 800 до 2062 ЕД/л), анемия и тромбоцитопения у всех больных, лейкопения – у 4, секреция парапротеина – у 2 больных. Ни в одном случае не отмечено абсолютного лимфоцитоза. Положительные серологические маркеры вируса гепатита В были у 1 больного. Учитывая диагностические трудности, а также разную степень выраженности цитопенический синдром всем 5 больным выполнена лечебно-диагностическая спленэктомия.

**Результаты и обсуждение.** При морфологическом исследовании биоптатов селезенки были обнаружены микронодулярные разрастания лимфоидных клеток мелких размеров, среди которых обнаруживались единичные крупные лимфоидные клетки. При иммуногистохимическом исследовании были выявлены поля мелких CD3 позитивных клеток, среди которых обнаруживались крупные CD20 и CD79a позитивные клетки. Во всех случаях проводилась дифференциальная диагностика между лимфомой Ходжкина, лимфомой из клеток маргинальной зоны. На основании иммуноморфологической картины всем больным был установлен диагноз TCRBCL селезенки. Учитывая то, что TCRBCL является агрессивной лимфомой (вариант диффузной В-крупноклеточной лимфомы) всем больным после спленэктомии проводили химиотерапию: 4 больным проводили программу CHOP-21 с ритуксимабом, а 1 больно-