

Материалы и методы. Была изучена кровь 39 (7 мужчин и 32 женщины, медиана возраста 57 лет) первичных больных хМПЗ, положительных по *JAK2V617F*, и 11 (6 мужчин и 5 женщин, медиана возраста 59 лет) *BCR-ABL*-положительных больных в дебюте ХМЛ. Для сравнения была исследована кровь 11 здоровых доноров. Оценку уровня экспрессии 8 РТГ относительно гена *ABL* проводили методом количественной ПЦР в режиме реального времени. Для сравнения групп по признакам уровня экспрессии генов применяли критерий Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение. В клетках крови здоровых доноров не обнаружено никаких признаков экспрессии РТГ. В клетках крови у 4 (10%) из 39 больных хМПЗ и у 1 (9%) из 11 больных ХМЛ экспрессировался ген *PRAME*. Уровень экспрессии у всех больных был сопоставим ($p = 0,001$).

Заключение. Профили экспрессии 8 РТГ в клетках крови у больных с впервые диагностированными хМПЗ и ХФ ХМЛ не различаются. Таким образом, патогенетическое сходство ХМЛ и Ph-негативных хМПЗ подтверждено на молекулярном уровне совпадением профилей экспрессии исследованных нами РТГ.

Изменение профиля экспрессии канцер-тестис генов в крови при прогрессии хронического миелоидного лейкоза

Мисюрин В.А.¹, Мисюрин А.В.^{1,2}, Кесаева Л.А.^{1,2}, Финашутин Ю.П.^{1,2}, Мисюрин Е.Н.², Солдатова И.Н.^{1,2}, Крутов А.А.², Лыжко Н.А.^{1,2}, Ахлынина Т.В.², Лукина А.Е.³, Барышников А.Ю.¹

¹ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина, Москва; ²Медицинский центр ООО "ГеноТехнология", Москва; ³ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

Введение. Тирозинкиназа *BCR-ABL* инициирует накопление генетических изменений, которые приводят к прогрессии хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) от хронической фазы (ХФ) в фазу акселерации (ФА) и бластный криз (БК) и уникальны для каждой стадии.

Цель работы. Определение маркеров прогрессирования заболевания и поиск универсальной мишени специфической иммунотерапии в крови больных с диагнозами ХФ, ФА и БК ХМЛ путем исследования профиля экспрессии раково-тестикулярных генов (РТГ) *GAGE1*, *MAGEA1*, *SCPI*, *SEMG1*, *SPANXA* и *PRAME*.

Материалы и методы. Была исследована кровь 27 больных (11 мужчин и 16 женщин, медиана возраста 51 год), находящихся в стадии ХФ ХМЛ, 21 больного (8 мужчин и 13 женщин, медиана возраста 47 лет) в стадии ФА ХМЛ и 10 больных (3 мужчин, 7 женщин, медиана возраста 51 год), находящихся в стадии БК ХМЛ. Все больные получали лечение иматинибом. Исследование уровня экспрессии РТГ проводили методом количественной ПЦР в режиме реального времени. Для создания группы отрицательного контроля взяты пробы крови 12 здоровых доноров.

Результаты и обсуждения. Из 27 больных ХФ ХМЛ в крови у 1 (4%) был активен ген *SPANXA1*, у 2 (7%) – ген *PRAME*. Из 21 больного при ФА ХМЛ: у 4 (19%) – *GAGE1*, у 1 (5%) – *MAGEA1*, у 5 (24%) – *SEMG1*, у 1 (5%) – *SPANXA1*, у 3 (14%) – *SSX1*, у 6 (19%) – *PRAME*. У 2 больных наблюдалась коактивация генов *SEMG1* и *PRAME*, у 3 больных активности рассматриваемых РТГ не обнаружено. Из 10 больных ХМЛ при БК: у 4 (40%) – *GAGE1*, у 4 (40%) – *SEMG1*, у 1 (10%) – *SEMG1*, у 6 (60%) – *PRAME*. В крови больных, находящихся в стадиях ФА и БК ХМЛ, экспрессируется больше генов, чем при ХФ (по критерию χ^2 статистическая значимость различий $p = 0,032$ и $p = 0,048$ соответственно).

Заключение. Профиль экспрессии РТГ в крови больных ХМЛ, получающих иматиниб, отличается в разных стадиях. Выявление таких маркеров, как мРНК РТГ *GAGE1*, *NY-ESO-1*, *MAGEA1*, *SCPI*, *SEMG1*, *SPANXA1*, *SSX1* и *PRAME*, в клетках крови при мониторинге больных ХМЛ в стадии ХФ будет свидетельствовать о скорой трансформации заболевания в ФА и БК. Распространенность экспрессируемого гена *PRAME* среди больных делает его подходящим объектом для разработки методов специфической иммунотерапии ХМЛ.

Особенности экспрессии раково-тестикулярных генов в клетках костного мозга больных хроническим миелоидным лейкозом

Мисюрин В.А.¹, Мисюрин А.В.^{1,2}, Кесаева Л.А.^{1,2}, Финашутин Ю.П.^{1,2}, Мисюрин Е.Н.², Солдатова И.Н.^{1,2}, Крутов А.А.², Лыжко Н.А.^{1,2}, Ахлынина Т.В.², Лукина А.Е.³, Барышников А.Ю.¹

¹ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина, Москва; ²Медицинский центр ООО "ГеноТехнология", Москва; ³ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

Введение. Тирозинкиназа *BCR-ABL* инициирует накопление генетических и эпигенетических изменений, которые приводят к эволюции хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) от хронической фазы (ХФ) в фазу акселерации (ФА) и бластный криз (БК) и уникальны для каждой стадии.

Цель работы. Для определения маркеров прогрессирования заболевания и поиска универсальной мишени специфической иммунотерапии в крови больных с диагнозами ХФ, ФА и БК ХМЛ был исследован профиль экспрессии раково-тестикулярных генов (РТГ) *GAGE1*, *NY-ESO-1*, *SCPI*, *SEMG1*, *SSX1* и *PRAME*.

Материалы и методы. Были исследованы образцы костного мозга 5 (2 мужчин, 3 женщины, медиана возраста 55 лет) первичных больных ХМЛ, находящихся в ХФ),

и 10 леченых больных ХМЛ на стадии ХФ (6 мужчин и 4 женщины, медиана возраста 48 лет), 6 больных на стадии ФА (3 мужчин и 3 женщины, медиана возраста 52 года) и 5 больных в БК (3 мужчин и 2 женщины, медиана возраста 54 года), принимающих иматиниб. Исследование уровня экспрессии РТГ проводили методом количественной ПЦР.

Результаты и обсуждение. У первичных больных не активен ни один РТГ. У 10 леченых больных при ХФ ХМЛ экспрессировались следующие гены: у 1 (10%) – *NY-ESO-1*, у 1 (10%) – *SCPI*, у 3 (30%) – *PRAME*, причем у 1 больного наблюдалась коэкспрессия генов *PRAME* и *NY-ESO-1*, и у 5 больных данные РТГ не экспрессировались; из 6 больных при ФА: у 2 (33%) – *SEMG1*, у 1 (17%) – *SSX1*, у 5 (84%) – *PRAME*, у 2 больных наблюдалась коэкспрессия генов *SEMG1* и *PRAME*, у 1 больного экспрессировался только *SSX1*, у 3 – только *PRAME*; из 5 больных при БК: у 1 (20%) – *GAGE1*, у 4 (80%) – *PRAME*, при этом у 1 больного *GAGE1* коэкспрессировался вместе с *PRAME* и у 1 больного не выявлено активности рассматриваемых генов. Наблюдаемые значения уровня экспрессии гена *PRAME* у больных в стадии БК были выше, чем при ХФ ($p = 0,06$ по критерию Манна–Уитни) и при ФА ($p = 0,026$ по критерию Манна–Уитни).

Заключение. Профиль экспрессии РТГ в костном мозге больных ХМЛ, получающих иматиниб, отличается на разных стадиях ХМЛ. Выявление таких маркеров, как мРНК РТГ *GAGE1*, *NY-ESO-1*, *SCPI*, *SEMG1*, *SSX1* и *PRAME*, в

клетках крови при мониторинге больных ХМЛ стадии ХФ будет свидетельствовать о скорой трансформации заболевания в ФА и БК. Распространенность экспрессируемого

гена *PRAME* среди больных делает его подходящим объектом для разработки методов специфической иммунотерапии ХМЛ.

Сосудистые и клеточные аспекты болезни Кастлемана при развитии РОEMS-синдрома

Михайлов А.М.¹, Байков В.В.², Бессмельцев С.С.³, Криволапов Ю.А.¹, Пожарисский К.М.⁴, Ругаль В.И.³, Семенова Н.А.³.

¹Северо-Западный ГМУ им.И.И.Мечникова; ²Первый Санкт-Петербургский ГМУ им. И.П.Павлова, ³ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России; ⁴Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, Санкт-Петербург

Введение. Болезнь Кастлемана (БК), или ИЛ-6-зависимая ангиофолликулярная гиперплазия лимфатических узлов, – редкое заболевание, имеющее два гистологических варианта: гиалиново-васкулярный и плазмноклеточный, который может осложняться развитием РОEMS-синдрома. Считается, что в развитии этого синдрома определяющую роль играет неоангиогенез и иммунная патология, обусловленная измененной функцией плазматических клеток, которым для усиленного развития необходима обильная васкуляризация.

Цель работы. Сопоставление гистологического варианта БК при развитии у больных РОEMS-синдрома с плотностью сосудистой сети и количеством плазмоцитов в срезах лимфатических узлов, а также содержанием ИЛ-6 в крови. Группой сравнения служили больные БК без РОEMS-синдрома.

Материалы и методы. Обследован 21 больной БК (11 женщин и 10 мужчин) в возрасте от 26 до 65 лет. Диагноз БК установлен при гистологическом (Г+Э) и гистохимическом исследовании лимфатических узлов (по нормальному распределению субпропуляций Т- и В-лимфоцитов в ткани фолликулов и межфолликулярных пространствах). РОEMS-синдром диагностирован у 5 больных по наличию 3 больших и 1 любого малого критерия. К большим критериям относили: наличие диагностированной БК, плазмноклеточную инфильтрацию ткани лимфатических узлов, моноклональность по λ -цепи при гистохимическом определении легких цепей на плазматических клетках или в сыворотке крови иммунологическим методом либо при определении методом иммунофиксации. Проводили изучение нейро-мышечной передачи методом электронейромиографии с регистрацией сенсорных и моторных потенциалов. Для подтверждения малых критериев РОEMS-синдрома, таких как экссудация в полости плевры, перикарда, брюшины и органомегалия, проводили эхокардиографическое исследование, ультразвуковое исследование брюшной полости и компьютерную томографию (КТ). Изменения костей регистрировали с помощью КТ и изотопной скинтиграфии. Плазматические клетки в срезах узлов маркировали гистохимически по CD138⁺ и подсчитывали их количество визуально в 10 полях зрения (п/з) 400 \times . Площадь сосудов определяли по периметру окраски эндотелия CD31 методом Video Test® soft ware и выражали

в процентах от площади визуализации. Определяли концентрацию ИЛ-6 в сыворотке крови (в пг/мл). Данные обработаны статистически по Стьюденту, статистически значимыми считали изменения при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. У всех больных БК с РОEMS-синдромом диагностированы массивные выпоты в серозные полости и гепато-спленомегалия. У всех больных имелись сосудистые изменения: повышение давления в легочной артерии до $47,4 \pm 11,3$ мм рт.ст. (норма $18 \pm 3,1$ мм рт.ст.; $p < 0,05$), у 2 выявлены множественные ангиомы кожи, у 1 больного обнаружена сосудистая микроаденома гипофиза при магнитно-резонансной томографии с контрастированием сосудов с одновременным низким уровнем тестостерона в крови и увеличением пролактина и фолликулостимулирующего гормона гипофиза. У 3 больных имелись нарушения нейромышечной передачи – от незначительной до фатальной с полным нейромышечным респираторным блоком и переводом больного на ИВЛ. У всех больных отмечено увеличение λ -цепей при гистохимическом или иммунологическом определении в крови. У 1 больного, наиболее тяжелого, выявлены сочетанные изменения костей по типу остеолита с остеосклерозом. При этом у больных БК с РОEMS-синдромом площадь развития сосудов составила $29,4 \pm 8,4\%$, а количество CD138⁺-клеток равнялось $70,8 \pm 23,3$ в п/з ($t \geq 3$) и концентрация ИЛ-6 – $71 \pm 13,1$ пг/мл (норма 7 ± 3 пг/мл); $p < 0,001$. У больных БК при отсутствии признаков РОEMS-синдрома площадь сосудов равнялась $11,5 \pm 0,83\%$ ($p \leq 0,05$), а количество CD138⁺-клеток сильно колебалось – от полного отсутствия до 34 в п/з, что не позволило определить статистически значимые различия. Также сильным колебаниям была подвержена концентрация ИЛ-6 в крови (54 ± 25 пг/мл), что не имело статистически значимых различий с уровнем у здоровых лиц и больных с РОEMS-синдромом.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют, что развитие РОEMS-синдрома у больных при БК характеризуется сочетанием прогрессии CD138⁺-клеток с развитием моноклональности по λ -цепи, повышенным уровнем ИЛ-6 и выраженным неоангиогенезом, а при отсутствии РОEMS имела только статистически значимо меньшая активация неоангиогенеза с непостоянным повышением уровня ИЛ-6.

Пневмоцистная пневмония при лимфоме Ходжкина

Моисеева Т.Н., Шаркунов Н.Н., Клясова Г.А., Аль-Ради Л.С., Чернова Н.Г., Марьин Д.С., Шитарева И.В., Джулакян УЛ., Грачева А.Н., Костина И.Э., Кравченко С.К.

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

Введение. Программная полихимиотерапия (ПХТ) и Т-клеточный иммунодефицит – важные факторы риска развития пневмоцистной пневмонии (ПП) у больных лимфомой Ходжкина (ЛХ). ПП может протекать фульминантно, в связи с чем необходима профилактика и ранняя диагностика.

Материалы и методы. За период с 1999 по 2013 г. ПП диагностирована у 21 (2,8%) из 740 больных ЛХ, получавших программную ПХТ. Соотношение мужчины:женщины 1:1,1, медиана возраста 32 года (18–65 лет). У 82% больных были продвинутые стадии болезни (III–IV). Диагноз ПП устанавливали по данным бактериологического исследова-

ния (более 5 пневмоцист в препарате методом РНИФ) и компьютерной томографии (КТ).

Результаты. ПП развивалась после 4 и более курсов ПХТ и всегда была ассоциирована с другими возбудителями флоры – у 72%, с бактериально-грибковой флорой – у 33% больных. Всем больным проводили комбинированную противомикробную терапию с применением бисептола в высоких дозах внутривенно. Искусственная вентиляция легких потребовалась 9 (43%) больным. Умерли 6 (29%) больных, при этом среди больных с рецидивами и резистентным течением заболевания летальность составила 80%.