

# ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ И МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Подготовила канд. мед. наук О.Ю. Баранова

В июле 2012 г. в Москве состоялся конгресс гематологов России. Программа конгресса включала практически все разделы гематологии — от фундаментальных до организационных. Были обсуждены современные методы диагностики и терапии опухолевых заболеваний системы крови, апластической анемии, наследственных и приобретенных коагулопатий. Особое внимание было уделено патоморфологии онкогематологических заболеваний. Отдельные заседания были посвящены проблемам интенсивной терапии (реанимации) в гематологии, инфекционных осложнений, а также трансфузионной медицины. В работе конгресса приняли участие ведущие отечественные и зарубежные ученые, которые выступили с пленарными докладами и образовательными лекциями по актуальным проблемам современной гематологии. Материалы конгресса гематологов России опубликованы в журнале «Гематология и трансфузиология» 2012 г., № 3.

На конгрессе большое внимание было уделено фундаментальным исследованиям и практическим аспектам терапии острых лейкозов и миелодиспластических синдромов (МДС), представлены результаты многоцентровых исследований, инициированных российской группой по изучению острых лейкозов.

С докладом, посвященным фундаментальным исследованиям и вопросам терапии лейкозов и лимфом, выступил академик РАМН, профессор В.Г. Савченко (ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, Москва). В докладе профессора Б.В. Афанасьева (Институт детской гематологии и трансплантологии им. Раисы Горбачевой, Санкт-Петербург) были освещены пути преодоления резистентности с использованием аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при злокачественных новообразованиях. С образовательными лекциями на конгрессе выступили ведущие зарубежные ученые. Две образовательные лекции Д. Хельцера из Германии были посвящены проблемам риск-адаптированной терапии, роли трансплантации костного мозга, а также новым мишеням в программной терапии острых лимфобластных лейкозов. В выступлении П. Фено из Франции были всесторонне освещены вопросы патогенеза, классификации и подходов к терапии МДС.

Актуальным направлением научных исследований остается изучение минимальной остаточной болезни (МОБ). Ряд докладов и постерных презентаций был посвящен обнаружению и мониторингу маркеров МОБ, а также изучению их прогностической роли.

## Острые лейкозы

В работе Ю.Р. Давидян и соавт. (ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, Москва) в рамках протоколов «ОЛЛ-2005» ( $n = 34$ ) и «ОЛЛ-2009» ( $n = 25$ ) проведено исследование костного мозга у больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на разных этапах лечения: в начале заболевания, в период индукции, консолидации ремиссии (включая посттрансплантационный период) и на этапе поддерживающей терапии. У всех больных при первичной диагностике

заболевания проведено исследование реаранжировки генов *IgH* и *TCR $\gamma$* . Было установлено, что реаранжировки генов *IgH* и/или *TCR $\gamma$*  выявляются у большинства (90 %) больных ОЛЛ. При этом часто (64 % больных) обнаруживается более одного маркера для мониторинга МОБ. Интересно отметить, что у 3 больных выявлено по 3 клональных реаранжировки *IgH*, а динамика этих субклонов на фоне терапии оказалась различной. Авторы исследования делают вывод о необходимости мониторинга МОБ во время лечения ОЛЛ с помощью всех выявленных клональных маркеров, т. к. динамика опухолевых субклонов на фоне терапии может быть различной. Авторы отметили как важное наблюдение при ОЛЛ очень медленное уменьшение опухолевой массы независимо от тактики цитостатического воздействия. Так, ко времени окончания индукционной терапии МОБ сохранялась у 84 % больных, а перед началом поддерживающей терапии — у 42 %.

В работе А.П. Попова и соавт. оценивалась сопоставимость результатов определения МОБ при ОЛЛ у детей методами проточной цитометрии и ПЦР с выявлением химерных транскриптов: *MLL-AF4* ( $n = 22$ ), *MLL-MLLT1* ( $n = 4$ ), *MLL-EPS15* ( $n = 3$ ), *MLL-MLLT3* ( $n = 6$ ), *ETV-RUNX1* ( $n = 34$ ), *TCF3-PBX* ( $n = 4$ ), *BCR-ABL* ( $n = 1$ ) *SCL-TAL1* ( $n = 3$ ). Был исследован 331 образец костного мозга, взятый на разных этапах лечения. МОБ определяли одновременно проточной цитометрией, ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и ПЦР в режиме реального времени (РВ-ПЦР). Качественная схожесть результатов проточной цитометрии и ПЦР составила 86,7 %. Авторы исследования делают вывод о том, что кинетика величины МОБ во время терапии сходна для проточной цитометрии и РВ-ПЦР. В заключение рекомендуется у больных ОЛЛ при выявлении химерных транскриптов во время индукционной терапии и в начале консолидации, когда необходимо количественное определение МОБ, использовать данные проточной цитометрии. При последующем мониторинге, когда достаточно только качественного определения МОБ, предпочтительнее использовать метод ПЦР в связи с его более высокой чувствительностью.

Группой исследователей из нескольких центров РФ были представлены результаты мониторинга химерных транскриптов с участием гена *MLL* для оценки прогностической значимости МОБ у детей первого года жизни в рамках протокола *MLL-baby*. Лечение детей в возрасте от 1 дня до 11 мес. с различными перестройками гена *MLL* проводилось по протоколу *MLL-baby*. МОБ определяли методами ОТ-ПЦР и РВ-ПЦР. Образцы костного мозга были взяты в период первичной диагностики заболевания, на 15-й (точка наблюдения 1 — ТН1) и 36-й (ТН2) дни индукционной терапии и далее после каждого курса с добавлением полностью транс-ретиноевой кислоты (ТН3–ТН9). Сопоставимость результатов ОТ-ПЦР и РВ-ПЦР составила 97,3 %. Все больные были МОБ-положительны в ТН1. Затем наблюдалось постепенное нарастание доли МОБ-отрицательных больных: с 8 % в ТН2 до 67 % в ТН5. Независимым фактором прогноза при многофакторном анализе было сохранение МОБ-

положительности в ТН4. Другим самостоятельным фактором прогноза оказалась величина МОБ  $> 0,1\%$  в ТН3. Указанные показатели обладали приблизительно равным прогностическим значением. Авторы исследования подчеркивают важность проведения мониторинга МОБ для выбора оптимальной постремиссионной лечебной тактики у больных ОЛЛ.

**Результаты многоцентровых исследований, инициированных Российской научно-исследовательской группой по изучению острых лейкозов** (координатор исследований — ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, Москва). Промежуточные результаты Российского многоцентрового исследования «ОЛЛ-2009» были представлены в докладе Ю.Р. Давидян. В 2008 г. Российская научно-исследовательская группа по изучению острых лейкозов инициировала многоцентровое исследование по лечению Rh-негативных ОЛЛ. В настоящее время в исследовании принимают участие 24 центра России.

**Основные терапевтические принципы исследования:**

- непрерывность лечения с модификацией доз цитостатических препаратов в зависимости от глубины миелосупрессии;
- оценка чувствительности опухолевых клеток к преднизолону и замена его на дексаметазон при обнаружении более 25 % бластных клеток в костном мозге на 7-й день предфазы;
- увеличение длительности применения (2,5 года) и суммарной дозы нативной аспарагиназы (590 000 МЕ/м<sup>2</sup>);
- поздняя интенсификация (2 курса консолидации с применением высоких доз метотрексата и цитарабина) у больных с сохраняющейся МОБ.

В период с ноября 2008 г. по январь 2012 г. в исследовании было включено 150 больных в возрасте 15–55 лет (медиана 28 лет). В-линейные иммуноподварианты диагностированы у 67 % больных, Т-линейные — у 33 %. Цитогенетическое исследование выполнено у 60 % пациентов ( $n = 90$ ), из них у 42 (47 %) кариотип был нормальным. Непосредственные результаты терапии оказались высокими: частота полных ремиссий составила 94 % в группе стандартного риска и 91 % — в группе высокого риска. Первично-резистентное течение наблюдалось у 3 (2,5 %) больных, ранняя летальность составила 6 % (умерло 7 больных). При медиане наблюдения 11 мес. (диапазон 1–36 мес.) в период ремиссии умерло 6 (5,5 %) из 108 пациентов. Рецидивы развились у 18 (16,6 %) больных. Показатели 3-летней общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) составили 72,4 и 60,5 % соответственно. При анализе прогностической значимости возраста, числа лейкоцитов в начале заболевания, активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), чувствительности бластных клеток к преднизолону, перерывов в лечении, отмены терапии аспарагиназой статистически значимых различий в результатах ОВ и БРВ получено не было. Независимым фактором прогноза, определяющим благоприятное течение заболевания, было отсутствие хромосомных aberrаций у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ. Так, показатели 3-летней ОВ у больных с нормальным кариотипом и у пациентов с любыми выявленными аномалиями кариотипа составили 84,6 и 71,9 % ( $p = 0,04$ ). Интересно отметить, что отмена аспарагиназы в связи с ее токсичностью (19 % больных)

не повлияла на результаты ОВ и БРВ. Кроме того, в рамках протокола было проанализировано влияние интенсификации консолидации двумя высокодозными курсами метотрексата и цитарабина на динамику МОБ. Оказалось, что регрессия МОБ после 2 курсов высокодозной консолидации отмечена только у 2 из 7 пациентов с МОБ перед началом интенсификации.

Применение ингибиторов тирозинкиназ позволило радикально изменить прогноз ОЛЛ с транслокацией t(9;22) и ее молекулярным эквивалентом — химерным геном *BCR-ABL*. **В 2009 г. Российской научно-исследовательской группой по изучению острых лейкозов инициировано многоцентровое исследование по использованию при Rh-позитивных ОЛЛ у взрослых иматиниба в дозе 600 мг на фоне программы химиотерапии «ОЛЛ-2009».** Результаты этого исследования на конгрессе гематологов России были представлены в докладе Ю.Р. Давидян. Лечение в рамках данной программы в период с февраля 2009 г. по октябрь 2011 г. было проведено 16 больным в возрасте 19–68 лет (медиана 45 лет) из 6 центров России. Молекулярный мониторинг химерного гена *BCR-ABL* в процессе терапии выполнялся 8 больным. Полная клинико-гематологическая ремиссия была достигнута у 14 (87,5 %) пациентов, первично-резистентное течение наблюдалось у 1 пациента. В период проведения индукции ремиссии умер 1 больной. У 4 из 8 пациентов с молекулярным мониторингом химерного гена молекулярные ремиссии были достигнуты после 2,5 мес. терапии. Из 16 включенных в исследование больных 7 человек были исключены из протокола и переведены на другие режимы лечения, еще у 3 пациентов протокол выполнялся с различными отклонениями, в т. ч. со снижением доз препаратов. Смена иматиниба на дазатиниб имела место у 4 из 16 больных на фоне сохраняющейся полной клинико-гематологической ремиссии (у 2 пациентов в связи с диагностикой молекулярного рецидива, у 2 других — с учетом персистенции транскрипта *BCR-ABL*). При длительности наблюдения 17 мес. ОВ и БРВ (1-летняя) составили 75 и 92 % соответственно. В заключение авторы сделали вывод о том, что одновременное использование ингибиторов тирозинкиназ и базовой химиотерапии по протоколу «ОЛЛ-2009» продемонстрировало достаточную эффективность, но высокую токсичность и низкую выполняемость. Авторы указывают на необходимость снижения интенсивности цитостатического воздействия. Российская группа по изучению острых лейкозов приняла решение о необходимости разработки и создания нового низкотоксичного протокола лечения больных с Rh-позитивными ОЛЛ.

Результаты **многоцентрового клинического исследования ОМ-06.06** были представлены в постерном докладе А.Н. Соколова и соавт. Исследование было инициировано в 2006 г. Российской научно-исследовательской группой по изучению острых лейкозов. Целью исследования было оценить эффективность высоких доз цитарабина в консолидации, значение поддерживающей терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в лечении взрослых больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ). В исследование в период с 2006 по 2009 г. было включено 216 больных из 13 центров России. Рандомизировано 143 пациента. ТГСК выполняли после 3–5-го курса химиотерапии (26 — родственная аллоТГСК, 10 — аутоТГСК). Частота

полных ремиссий (ПР) составила 72 %. У 216 включенных в исследование больных 5-летняя ОВ составила 25 %, 5-летняя БРВ — 29 %. Факторами, влияющими на прогноз заболевания, были:

- время достижения ПР в течение первых 60 дней от начала терапии (5-летняя БРВ у этих больных составила 37 %, если позже — 18 %;  $p = 0,02$ );
- цитогенетические характеристики лейкозных клеток (5-летняя БРВ в группе низкого и промежуточного цитогенетического риска составила 37 %, в группе высокого цитогенетического риска — 8 %;  $p = 0,004$ );
- активность ЛДГ в дебюте заболевания (5-летняя БРВ при уровне ЛДГ  $\geq 1500$  ЕД/л составила 8 %, если ниже — 23 %;  $p = 0,001$ ).

Показатели 5-летней БРВ в группе больных, которым была выполнена аутоТГСК, равнялись 40 %, родственная аллоТГСК — 32 %, только химиотерапия — 25 %, однако эти различия оказались статистически незначимыми ( $p = 0,4$ ). Вероятность развития рецидива была 83 % в группе рандомизации без поддерживающей терапии и 50 % в группе с поддерживающей терапией ( $p = 0,067$ ). Авторы исследования сделали выводы, что поддерживающая терапия позволяет улучшить результаты лечения больных ОМЛ. Интенсификация доз цитарабина увеличивает эффективность противоопухолевого лечения, однако такой подход оправдан в определенных группах больных (с низкой активностью ЛДГ, инверсией хромосомы 16). В группах пациентов с неблагоприятными хромосомными aberrациями представляется целесообразным использование новых лечебных подходов. Проведение ТГСК может улучшить прогноз заболевания только у определенной категории пациентов.

С 2002 г. Российской группой по изучению острых лейкозов инициировано **нерандомизированное исследование по лечению пожилых больных ОМЛ**. Основной задачей исследования было оценить переносимость и возможности выполнения дифференцированных программ терапии у больных старших возрастных групп (60–70 и старше 70 лет). Согласно дизайну исследования, пациентам в возрасте 60–70 лет ( $n = 28$ ) проводили лечение по цитарабин-антрациклиновой схеме «3+7» с дозой даунорубицина 45 мг/м<sup>2</sup> (3 курса) с последующей ротируемой схемой поддерживающей терапии. Пациентам старше 70 лет ( $n = 18$ ) проводили лечение малыми дозами цитарабина (МДЦ) по 10 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки в течение 21–28 дней на протяжении 3 лет. С 2002 г. в исследование было включено 46 больных в возрасте 60–79 лет (медиана 69 лет). У 44 % пациентов был зарегистрирован по меньшей мере один из факторов неблагоприятного прогноза. Медиана длительности ремиссии в общей группе больных составила 12 мес.; в группе «3+7» (60–69 лет) — 8 мес., в группе МДЦ ( $\geq 70$  лет) — 14 мес.

Результаты исследования показали, что терапия МДЦ — эффективная программа лечения больных ОМЛ старше 70 лет, позволяющая получить ремиссии в 75 % случаев. В целом медиана длительности курса МДЦ составила 22 дня (диапазон 13–28 дней). Было отмечено, что у больных с ПР медиана длительности курса МДЦ составила 28 дней, а при невозможности достижения ремиссии — 21 день. Авторы исследования подчеркивают целесообразность проведения 28-дневных

курсов МДЦ. При схеме «3+7» ПР составили 50 %, ранняя летальность — 25 %. Частота инфекционных осложнений при проведении программы «3+7» равнялась 92,3 %, МДЦ — 82,4 %. Ко времени проведения анализа под наблюдением оставалось только 10 из 46 больных. В заключении авторы указывают на целесообразность проведения больным в возрасте 60–70 лет химиотерапии «3+7» в стандартных дозах. Лечение МДЦ оправдано у пациентов старше 70 лет.

Несомненный интерес вызывает работа С.В. Грицаева и соавт., в которой представлен собственный опыт лечения больных с впервые диагностированными ОМЛ у взрослых (ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург). Авторами проведен ретроспективный анализ лечения 93 больных ОМЛ в возрасте 17–76 лет (медиана 48 лет), за исключением острого промиелоцитарного лейкоза. Индукционное лечение проводилось по схеме «3+7» в стандартном дозовом режиме (даунорубицин в дозе 45 или 60 мг/м<sup>2</sup> в 1–3-й день либо идарубицин по 12 мг/м<sup>2</sup> в 1–3-й день). При отсутствии эффекта проводился 2-й курс индукции по схеме, аналогичной 1-му курсу, или использовался цитарабин в дозе 1 г/м<sup>2</sup> и более за одно введение в монорежиме либо в комбинации с антрациклинами. Выделение групп цитогенетического прогноза проводили в соответствии с рекомендациями ELN. В работе изучали мутационный статус генов *FLT3* и *NPM1* у пациентов с нормальным кариотипом.

После проведения 1-го курса индукции ремиссии ПР были достигнуты у 55 (59 %) больных, ответа не было получено у 31 (33 %) больного, 7 (7,5 %) человек умерли в ранний срок. Эффективность 2-го курса индукции была оценена у 26 из 31 больного. У 19 из них имелись цитогенетические аномалии промежуточного прогноза и у 7 — неблагоприятного прогноза. Из этих 26 больных ПР были достигнуты лишь у 3. Все они имели цитогенетические аномалии промежуточного прогноза: 2 пациента получили второй курс «3+7», 1 пациент — курс с высокими дозами цитарабина. У больных с неблагоприятным кариотипом и неэффективным 1-м курсом индукции ремиссии 2-й курс противоопухолевого лечения оказался также безрезультатным. Независимым фактором прогноза в исследовании как по показателям непосредственной эффективности, так и отдаленной выживаемости был кариотип заболевания. Кроме того, исследователями выявлена тенденция к более низкой непосредственной эффективности терапии у больных ОМЛ с нормальным кариотипом при выявлении мутации *FLT3-ITD* (при отсутствии мутации частота ПР составила 73,3 %, при ее обнаружении — 42,9 %;  $p = 0,15$ ). Авторы исследования делают вывод о нецелесообразности проведения у больных ОМЛ с неблагоприятным цитогенетическим прогнозом при отсутствии эффекта после 1-го курса «3+7» второго аналогичного курса индукции. Одним из условий повышения эффективности повторного курса индукции может быть добавление к высокодозному цитарабину дополнительных цитостатических препаратов, например пуриновых аналогов.

**Ряд работ, представленных на постерной сессии конгресса, был посвящен изучению оптимальных лечебных подходов при развитии рецидивов острых лейкозов**, в т. ч. после проведения аллоТГСК. Применение химиотерапии с последующими трансфузиями

лимфоцитов донора (ТЛД) направлено на максимальное удаление опухолевой массы и индукцию эффекта «трансплантат против лейкоза». В ФГБУ ГНЦ МЗ РФ проводится исследование **по изучению эффективности ТЛД в период аплазии после химиотерапии по поводу рецидива острых лейкозов и ХМЛ после аллоТГСК**. Результаты исследования были представлены в постерном докладе Р.Ф. Богдановым и соавт.

В исследование было включено 22 пациента (17 — ОМЛ, 3 — ОЛЛ, 2 — ХМЛ) с гематологическими рецидивами заболевания после аллоТГСК в возрасте 16–60 лет (медиана 27 лет). Предтрансплантационное кондиционирование выполнялось по миелоаблативной программе бусульфан + циклофосфамид (БУ + ЦФ) у 18 больных и в режиме пониженной интенсивности (флударабин + бусульфан + антитимоцитарный глобулин) у 4 больных. Рецидивы заболевания были диагностированы через 3–51 мес. (медиана 6,2 мес.) после аллоТГСК. Лимфоциты донора переливались после проведения курса химиотерапии в период миелотоксического агранулоцитоза. ТЛД выполняли 1 раз в неделю или с интервалом 2–4 нед. Количество трансфузий на одного больного составляло от 2 до 4. Суммарное количество перелитых лимфоцитов варьировало от 3,1 до  $6,5 \times 10^8$  клеток/кг (медиана  $4,1 \times 10^8$  клеток/кг). Количество клеток CD3+ варьировало от 0,1 до  $4,5 \times 10^8$  клеток/кг (медиана  $2,3 \times 10^8$  клеток/кг). Всего выполнено 63 ТЛД. После каждой ТЛД осуществляли введение интерлейкина (ИЛ)-2 (2–9 млн ЕД). Ремиссия заболевания была достигнута у 16 (72,7%) из 22 больных и подтверждена полным донорским химеризмом. При медиане наблюдения 5 мес. у 10 из 16 пациентов развился рецидив через 1–6 мес. (медиана 4,5 мес.). У 6 больных сохраняется ремиссия в течение 3–109 мес. (медиана 25,5 мес.). Острая реакция «трансплантат против хозяина» была диагностирована у 12 больных. Авторы делают заключение, что использование ТЛД в комбинации с ИЛ-2 в период аплазии после курса химиотерапии служит эффективным методом лечения посттрансплантационных рецидивов лейкозов.

Интересные результаты представлены И.И. Шафростовой и соавт. (ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, Москва) по **успешному применению иммуномодулирующей терапии при молекулярном рецидиве ОЛЛ с t(4;11)(q21;q23) и экспрессией гена MLL-AF4**. Известно, что ОЛЛ с этой хромосомной абберацией характеризуется агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. Приоритетным методом лечения этой группы больных является интенсивная полихимиотерапия с последующей аллоТГСК. Однако даже при условии выполнения такой лечебной программы показатели 5-летней ОВ не превышают 25%. В то же время при лечении ОЛЛ с перестройкой гена MLL у детей применение полностью транс-ретиноевой кислоты (АТРА) в сочетании со стандартной полихимиотерапией позволило увеличить 2-летнюю бессобытийную выживаемость до 85%.

С 2000 г. в ФГБУ ГНЦ МЗ РФ проводится пилотное исследование по лечению молекулярных рецидивов ОМЛ (PML/RAR $\alpha$ , AML/ETO, CBV/MYH11) с помощью иммуномодулирующих препаратов (интерферон- $\alpha$  в сочетании с АТРА и ИЛ-2). Данный лечебный подход был впервые использован у пациентки 25 лет с первым поздним молекулярным рецидивом ОЛЛ с t(4;11)(q21;q23) на фоне программной терапии «ОЛЛ-2009». Учитывая

невозможность выполнения пациентке аллоТГСК была начата комбинированная терапия с включением АТРА, интерферона- $\alpha$  и ИЛ-2. Через месяц от начала такой терапии была достигнута вторая молекулярная ремиссия. Общий срок наблюдения за больной составил 32 мес. Авторами исследования сделано заключение о возможности успешного применения индукторов дифференцировки, иммуномодуляторов и интерлейкинов в лечении молекулярного рецидива ОЛЛ с перестройкой гена MLL.

Несколько работ, представленных на конгрессе, было посвящено **проблеме лечения острых лейкозов у беременных женщин**. Развитие острого лейкоза в период беременности — событие редкое, встречается с частотой менее 1 случая на 75 000–100 000 беременных. Пионерами в разработке алгоритмов лечебной тактики при острых лейкозах на фоне беременности являются исследователи из Гематологического научного центра, которые начали заниматься этой проблемой с 1990 г. Необходимость создания таких алгоритмов была очевидной, т. к. общепринятой тактикой считалось прерывание беременности на любых сроках.

В постерном докладе академика В.Г. Савченко и соавт. был представлен опыт лечения 35 беременных женщин в возрасте 19–35 лет (медиана 26 лет) с *de novo* ОМЛ и 3 — с рецидивами на фоне беременности, которые наблюдались в ГНЦ с 1990 по 2012 г. У 86% женщин диагноз острого лейкоза был установлен во II–III триместре беременности. Принимая во внимание тератотоксичность цитостатических препаратов, в I триместре до начала химиотерапии выполнялось прерывание беременности. Авторы сообщают о прерывании беременности у 7 женщин в срок 3–14 нед. (медиана 7 нед.). Уже через 1–5 дней (медиана 3 дня) после прерывания беременности всем женщинам была начата индукционная химиотерапия в стандартном режиме. Вопрос о родоразрешении встает лишь на поздних сроках (35–40 нед.). В ФГБУ ГНЦ МЗ РФ до начала химиотерапии родоразрешение было выполнено 7 женщинам, в т. ч. 2 — с острым промиелоцитарным лейкозом. Через 1–35 дней (медиана 7 дней) был начат курс индукционной химиотерапии в полных дозах. Авторы считают необходимым проводить химиотерапию по стандартным программам без редукции доз цитостатических препаратов при сохранении плода, если срок беременности составляет 12–34 нед. При проведении химиотерапии в полных дозах результаты лечения беременных с острым лейкозом не отличаются от таковых в общей популяции. По данным ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, частота достижения ремиссии у этой категории больных составляет 72%, а долгосрочные результаты сопоставимы с общими данными лечения острых лейкозов.

#### **Миелодиспластические синдромы**

Ряд работ, представленных на постерной сессии конгресса, был посвящен изучению факторов прогноза и оптимизации лечебных подходов при МДС. В работе В.Н. Двирник и соавт. (ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, Москва) исследованы морфологические особенности дисмиелопоэза у 11 больных с первичными МДС и у 2 больных с рецидивами ОМЛ, развившимися из МДС (с числом бластных клеток 8,4–14,2%) на фоне терапии децитабином.

Было изучено 75 пунктатов и 67 трепанобиоптатов костного мозга, а также показатели гемограмм непосредственно до лечения и в динамике после 2, 4 и 8-го курсов

децитабина. В ходе терапии ремиссии были достигнуты у 6 больных. Интересным наблюдением стало то, что диспластические изменения в клетках мегакариоцитарного ряда статистически значимо чаще определялись при анализе трепанобиоптатов. Оценить дисплазию в пунктатах было затруднительно, поскольку на фоне лечения число мегакариоцитов в аспиратах было снижено или они отсутствовали полностью. В заключение авторы сделали вывод о том, что гипометилирующий препарат децитабин при использовании у больных МДС обладает дифференцирующим воздействием с выраженным снижением проявлений дисмиелопоэза во всех клеточных линиях у пациентов с ремиссией заболевания. Авторы подчеркивают важность проведения совокупного анализа пунктата и трепанобиоптата костного мозга для адекватной оценки особенностей кроветворения.

Кариотип — важный прогностический фактор у больных МДС. Согласно новой прогностической шкале (R-IPSS), количество прогностических вариантов кариотипа увеличено до 5, а число aberrаций с уточненным прогностическим значением — до 17 (вместо 6 в IPSS). С.В. Грицаев с соавт. провели анализ распределения кариотипа у 197 больных с *de novo* МДС по группам цитогенетического риска согласно рекомендациям R-IPSS. Аномалии кариотипа выявлены у 129 (65,5 %) больных. Наиболее частыми были нормальный кариотип (34,5 %) и комплексные кариотип с 3 aberrациями и более (19,3 %), а также специально не идентифицированные aberrации (16,2 %), *del(5q)* (10,7 %) и *-7/7q-* (6,1 %). Другие aberrации наблюдались в единичных случаях. Распределение по **прогностическим вариантам кариотипа в соответствии с R-IPSS было следующим:**

- очень хороший — 3 %;
- хороший — 48,2 %;
- промежуточный — 25,9 %;
- плохой — 3,6 %;
- очень плохой — 19,3 %.

Кариотип у 32 (16,2 %) больных был представлен специально не идентифицированными хромосомными aberrациями промежуточного риска, которые в большинстве случаев были единичной находкой. При использовании шкалы IPSS число больных с промежуточным кариотипом (т. е. специально не идентифицированным) было значительно выше — 26,4 %. Авторы исследования делают заключение о том, что R-IPSS не охватывает все многообразие кариотипа больных с *de novo* МДС, несмотря на увеличение количества прогностических вариантов кариотипа и идентификацию прогноза большинства хромосомных aberrаций. Это служит основанием для поиска новых биологических маркеров риска, и прежде всего генетических: мутаций и нарушений экспрессии отдельных генов.

Т.Л. Гиндина и соавт. (Институт детской гематологии и трансплантологии им. Раисы Горбачевой, Санкт-Петербург) провели оценку влияния хромосомных аномалий на результаты аллоТГСК у больных МДС.

В анализ включено 35 пациентов в возрасте от 1 до 58 лет (медиана 19 лет). Цитогенетические группы риска были сформированы в соответствии с международной системой оценки риска при МДС. Прогностически неблагоприятные хромосомные aberrации выявлены у 13 (40 %) пациентов: моносомия хромосомы 7 — у 10 больных; *der(1;7)(q10;q10)* — у 1; *t(3;3)(q26;q11)* — у 1; *t(3;21)(q26;q22)* — у 1. Моносомия хромосомы 7 была самой частой aberrацией у пациентов из группы неблагоприятного цитогенетического прогноза. У 13 (37 %) пациентов были выявлены прогностически благоприятные изменения кариотипа: нормальный кариотип — у 12 пациентов, изолированная делеция 5q — у 1. Группу с кариотипом промежуточного прогноза составили 8 (23 %) пациентов с трисомией хромосомы 8 ( $n = 4$ ), трисомией 21 ( $n = 1$ ) и трисомией 22 ( $n = 1$ ). Авторы сообщают, что результаты аллоТГСК были хуже в группе пациентов с численными и структурными aberrациями хромосомы 7, в которой частота рецидивов и неприживления трансплантата была статистически значимо выше, чем у больных, кариотип которых был отнесен к группам промежуточного и благоприятного прогноза (75 и 17 % соответственно;  $p = 0,0008$ ).

В докладе Ю.В. Рудницкой и соавт. (Институт детской гематологии и трансплантологии им. Раисы Горбачевой, Санкт-Петербург) представлены результаты исследования эффективности аллоТГСК с использованием различных режимов кондиционирования и источников трансплантата у больных МДС. АллоТГСК была выполнена у 70 больных МДС в возрасте 18–73 года (медиана 53 года). В соответствии с классификацией IPSS 21 (30 %) пациент отнесен к группе промежуточного-1 риска, 23 (32 %) — к группе промежуточного-2 риска, 13 (19 %) — к группе высокого риска. У 13 пациентов установлен диагноз хронического миеломоноцитарного лейкоза. Родственная аллоТГСК проведена у 16 (23 %) больных, неродственная — у 54 (77 %). Костный мозг в качестве источника ГСК использовался у 9 (13 %) больных, периферические стволовые клетки крови — у 61 (87 %). В целом 5-летняя ОВ в группе составила 53 %. По данным исследования, миелоаблативные режимы кондиционирования имеют большую эффективность по сравнению с режимами кондиционирования сниженной интенсивности (5-летняя ОВ составила 80 и 45 % соответственно;  $p = 0,08$ ). Показатели ОВ при проведении родственной и неродственной ТГСК оказались сопоставимыми и не зависели от источника трансплантата. Возраст больных (> 50 лет) и неблагоприятный кариотип служат факторами неблагоприятного прогноза. Вероятность развития рецидивов была выше при проведении режимов кондиционирования сниженной интенсивности ( $p = 0,05$ ) и неблагоприятном кариотипе ( $p = 0,01$ ). Авторы исследования делают вывод, что аллоТГСК может быть методом выбора у больных МДС высокого риска. При отсутствии противопоказаний необходимо использование миелоаблативных режимов кондиционирования.