

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 (IIВ–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 бактериями-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%.

Заключение. Больным ЛХ в период ПХТ необходима профилактика ПП бисептолом. При появлении дыхательной недостаточности и КТ-признаков интерстициальной

пневмонии необходимо раннее выполнение фибробронхоскопии с комплексным микробиологическим исследованием лаважа.

Дифференциальная диагностика эозинофилий – основа для выбора тактики терапии

Немченко И.С., Туркина А.Г., Чельшева Е.Ю., Гусарова Г.А., Горячева С.Р., Меликян А.Л., Ковригина А.М., Хорошко Н.Д.

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

Введение. Гиперэозинофильный синдром (ГЭС) – редкое состояние, характеризующееся эозинофилией более $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ и поражением органов. Он может быть реактивной либо опухолевой природы. Если причина эозинофилии не установлена, ГЭС рассматривают как идиопатический (ИГЭС).

Цель работы. Разработать алгоритм диагностики и лечения различных вариантов ГЭС.

Материалы и методы. С 1985 по 2013 г. было обследовано 106 пациентов с ГЭС (соотношение мужчин и женщин составило 77:29), медиана возраста 38 (17–70) лет. Во всех случаях проводили диагностику заболеваний, сопровождающихся реактивной эозинофилией. В рамках доказательства наличия клональных миелопролиферативных заболеваний (МПЗ) проводили стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ), и с 2003 г. – полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с праймерами *FIP1L1-PDGFR*A и *ETV6-PDGFR*B.

Результаты. Реактивный характер эозинофилии был подтвержден у 16 (15%) из 106 больных: Т-клеточные лимфо-пролиферации – у 3, аутоиммунные заболевания – у 9, хронический гепатит с исходом в цирроз – у 1, многоочаговое поражение печени не установленной этиологии – у 1, доброкачественная опухоль надпочечника – у 1, аллергия – у 1. При стандартном цитогенетическом исследовании у 7 (8%) из 89 больных были обнаружены различные хромосомные аномалии. При использовании ПЦР подтверждено наличие клонального МПЗ у 33 (49%) из 68 больных: слитный ген *FIP1L1-PDGFR*A был выявлен у 31 из 33 больных, слитный ген *ETV6-PDGFR*B – у 2 больных. Диагноз ИГЭС был поставлен 50 пациентам, так как причину эозинофилии установить не удалось. У 22 (44%) из 50 больных ИГЭС отмечены клинико-лабораторные и гистологические признаки, присущие МПЗ (гепатоспленомегалия, лейкоцитоз с миело-

цитарным сдвигом, тромбоцитопения, анемия, в костном мозге увеличение клеточности кроветворной ткани, расширение гранулоцитарного ростка, представленное клетками эозинофильного ряда), что позволило выделить его миело-пролиферативный вариант. В лечении клональных МПЗ и миелопролиферативного варианта ИГЭС различные схемы полихимиотерапии (ПХТ) применяли у 7 больных, препараты интерферона- α (ИНФ- α) – у 9 больных, гидроксимочевину как в монорежиме, так и в сочетании с ИНФ- α – у 9 больных, глюкокортикостероиды (ГКС) – у 14 больных. Применение ИНФ- α позволило получить полный гематологический ответ (ПГО) у 3 (43%) из 7 пациентов с миелопролиферативным вариантом ИГЭС. На фоне терапии ПХТ и гидроксимочевин ПГО не получен и всегда отмечалась гематологическая токсичность. ГКС не эффективны при МПЗ с эозинофилией. У больных ИГЭС без признаков миелопролиферации целесообразно динамическое наблюдение. Терапию иматинибом проводят с 2003 г.; начальная доза составила 100 мг ежедневно. Терапия была эффективна у 22 (88%) из 25 больных, положительных по *PDGFRA* и *PDGFRB*, и у 14 из 15 пациентов, положительных по *FIP1L1-PDGFR*A, также был получен полный молекулярный ответ. В случаях, когда экспрессию гена *FIP1L1-PDGFR*A или *ETV6-PDGFR*B не обнаруживали либо данное исследование не выполняли, эффективность (достижение ПГО) зафиксирована у 4 (31%) из 13 больных.

Заключение. Использование молекулярно-генетических методов исследования позволило выделить новые формы МПЗ (*PDGFRA*+ и *PDGFRB*+), при которых высокоэффективен (88%) иматиниб. У больных с отрицательной ПЦР эффективность ниже – 31%. При отсутствии ответа на иматиниб и ИНФ- α целесообразно обсудить вопрос о HLA-идентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Опыт применения высокодозной терапии с последующей ауто-ТСКК при фолликулярной лимфоме в первой линии терапии

Нестерова Е.С., Ковригина А.М., Гемджян Э.Г., Магомедова А.У., Барях Е.А., Чернова Н.Г., Марьин Д.С., Гаврилина О.А., Лукина А.Е., Васильева К.С., Кравченко С.К.

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

Введение. Фолликулярная лимфома (ФЛ) характеризуется, как правило, длительным и часторецидивирующим течением. Результаты применения высокодозной химиотерапии (ВХТ) с трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови (ауто-ТСКК) в период первой ремиссии противоречивы.

Цель работы. Оценка эффективности ВХТ с ауто-ТСКК у больных ФЛ из группы высокого риска, получивших лечение в ГНЦ за период с 2000 по 2013 гг.

Материалы и методы. ВХТ с ауто-ТСКК проведены 11 больным ФЛ (8 мужчин и 3 женщин) в возрасте от 31 до 50 лет (медиана возраста 43 года). У всех больных (кроме 1 больного) отмечена IV стадия опухоли. У 5 больных имелись большие опухолевые конгломераты размером более 6 см. У 2 больных наблюдалась лейкоцитизация опухоли. В соответствии с международным прогностическим индексом FLIPI-1 всех больных разделили на три группы: к 1-й группе риска отнесли 4 больных, ко 2-й группе – 3, к 3–4-й группам – 4. У 8 больных наблюдались В-симптомы. I–II цитологический тип ФЛ диагностирован у 8 больных, III A/B тип – у 3. По характе-

ру роста опухоли распределение было следующим: нодулярный рост – у 4, нодулярно-диффузный – у 6, диффузный – у 1 больного. Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи провели у 8 больных: значения концентрации сывороточного β_2 -микроглобулина выше нормы диагностировали у 3 больных. Повышение концентрации ЛДГ выше нормы отмечено у 4 больных. Поражение костного мозга в дебюте заболевания выявлено у 5 больных. Индукционные курсы проводили по программам R-СНОР, интенсивная терапия – по протоколу mNHL-BFM-90.

Результаты и обсуждение. Всем больным (кроме 1 больного) назначили в качестве индукционной терапии курсы R-СНОР; 1 больному в связи с ФЛ IIIВ цитологического типа и быстрым ростом опухолевой массы в качестве индукционного режима проведена терапия по протоколу mNHL-BFM-90. После индукционных режимов больным проводили ВХТ и ауто-ТСКК. У всех больных после ауто-ТСКК сохраняется полная ремиссия по основному заболеванию. Средний срок наблюдения составил 15 (13–164) мес.