

Больные В-ХЛЛ	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	28	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	
Делеция 17p	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Мутации TP 53	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ответ на лечение	-	-	-	-	±	±	±	±	-	-	-	-	±	±	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±

больных был ХЛЛ в стадии А с прогрессией, у 29 (74%) – стадии В и у 6 (16%) – стадии С. Больные получали терапию по программам FCR, FCR-Lite и LR. Ответ в рамках данной работы оценивали по критериям IWCLL. Для анализа мутационного статуса гена *TP53* использовали метод FASAY (R. Iggo et al., 1993). Принцип метода заключается в экспрессии мРНК опухолевого *TP53* в специальном штамме *S. cerevisiae*, имеющем ген биосинтеза аденина под контролем *TP53*-зависимого промотора. Для анализа берут опухолевые клетки, выделяют мРНК, синтезируют кДНК, амплифицируют кодирующую последовательность *TP53* и трансфецируют в штамм uIG398. В результате гомологичной рекомбинации кодирующая последовательность попадает в экспрессирующую конструкцию pSS16 и происходит синтез белка p53. Если в результате синтезируется функционально-активный белок p53, то соответствующие дрожжевые колонии бесцветны. Экспрессия мутантного p53 приводит к окрашиванию колоний в красный цвет. Соотношение бесцветных и красных колоний позволяет оценить долю мутантных мРНК гена *TP53* в образце опухолевых клеток. За границу, дискриминирующую случаи В-ХЛЛ с мутациями от таковых без мутаций, в соответствии с данными литературы, было принято 30% красных колоний.

**Результаты и обсуждение.** Делеция 17p более чем в 10% ядер была выявлена у 9 больных. У 2 из них, число ядер с делецией составило 10 и 13,5% соответственно; у 1 – 23%, у 6 – более 80%. Медиана красных колоний у больных без

мутаций *TP53* составила 9% (разброс 2–29%); у больных с мутациями – 70% (33–96%). С использованием границы в 30% мутации *TP53* идентифицированы у 12 больных. В группе больных с делецией 17p ( $n = 9$ ) мутации были выявлены у 7 больных. У 5 больных с мутациями *TP53* делеции 17p не было. Из других хромосомных нарушений в этой группе у 2 больных имелась делеция 13q, у 1 – трисомия 12 и у 1 – делеция 11q (см. таблицу).

У 10 (26%) больных из 39 ответ на лечение расценивался как неблагоприятный за счет прогрессии на фоне терапии, у 29 – частичная ремиссия. В группе больных с нарушениями *TP53* ( $n = 14$ ) лечение было неэффективным у 8 (57%) больных. Рефрактерность наблюдалась у 5 из 9 больных с делецией 17p, у 3 из 5 больных с мутациями *TP53* без делеции. В группе больных без мутаций и делеции терапия была неэффективна у 2 (8%) из 25 больных.

**Заключение.** Наше исследование показывает, что мутации *TP53* выявляются у больных ХЛЛ чаще, чем делеция 17p. Мутации ассоциируются с делецией 17p, но могут наблюдаться в отсутствие делеции. Наличие только мутаций *TP53* может быть связано с развитием рефрактерности к терапии с использованием флударабина. При подтверждении полученных закономерностей на большей выборке больных оценка мутаций *TP53* методом FASAY может быть рекомендована в качестве скринингового метода, позволяющего предсказывать рефрактерность к терапии.

## Модифицированная программа NHL-BFM-90 в лечении взрослых больных первичными лимфомами кишки

А.А. Сидорова<sup>1</sup>, Е.Е. Звонков<sup>2</sup>, А.К. Морозова<sup>2</sup>, С.К. Кравченко<sup>2</sup>, А.У. Магомедова<sup>2</sup>, Е.А. Барях<sup>2</sup>, Т.Н. Обухова<sup>2</sup>,  
Э. Г. Гемджян<sup>2</sup>, В.И. Воробьев<sup>2</sup>, А.М. Кременецкая<sup>2</sup>, А.И. Воробьев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Больница красноярского научного центра СО РАН; <sup>2</sup>ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

**Введение.** Первичная лимфома кишки (ПЛК) – редкая и гетерогенная группа экстра nodальных лимфатических опухолей. Чаще всего встречается диффузная В-крупноклеточная лимфома кишки (В-ККЛК) и лимфома Беркитта кишки (ЛБК), значительно реже целиакияассоциированная Т-крупноклеточная лимфома кишки (Т-ККЛК). Выбор терапии определяется нозологической формой и наличием факторов неблагоприятного прогноза. При стандартном режиме терапии диффузной В-ККЛК по схеме CHOP/RCHOP общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость составляет от 40 до 60%. Работы по интенсификации полихимиотерапии (ПХТ) у этой группы больных не многочисленны и противоречивы. Эффективность ПХТ у взрослых больных ЛБК и целиакияассоциированной Т-ККЛК оценить сложно из-за малого числа наблюдений описанных в литературе. Целью исследования явилась оценка эффективности и токсичности модифицированной программы mNHL-BFM-90 у взрослых больных ПЛК.

**Материалы и методы.** С августа 2004 г. по февраль 2012 г. на лечение по программе mNHL-BFM-90 было принято 28 больных ПЛК в возрасте от 15 до 59 лет (средний возраст 34 года). У 18 (64%) больных выявлена диффузная В-ККЛК, у 9 (32%) – ЛБК, у 1 (4%) – целиакияассоциированная Т-ККЛК. У 15 (54%) больных выявлено вовлечение толстой кишки, у 7 (25%) – илеоцекального угла, у 6 (21%) – тонкой кишки. Факторы неблагоприятного прогноза (1 фактор и более) выявлены у всех больных. Согласно классификации Lugano, стадия

IE установлена у 3 (11%) больных, стадия IIE – у 20 (71%), стадия IIIE – у 3 (11%), стадия IVE (сочетанное поражение кишки и миндалины – 1, кишки и оболочек мозга – 1) – у 2 (7%) больных. Повышение концентрации ЛДГ отмечено у 11 (39%), В-симптомы – у 13 (46%) больных. Размер опухоли превышал 10 см у 16 (57%) больных. Резекция пораженной кишки до поступления в клинику проведена 22 (79%) больным. Всем больным проведено от 4 до 6 курсов ПХТ по программе mNHL-BFM-90. Больному целиакияассоциированной Т-ККЛК после 6 курсов mNHL-BFM-90 выполнена высокодозная химиотерапия по схеме BEAM с трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови.

**Результаты и обсуждение.** Из 18 больных диффузной В-ККЛК у 15 (83%) больных достигнута полная ремиссия, у 2 больных опухоль прогрессировала сразу после окончания лечения, что послужило причиной смерти больных; 1 больной умер от септических осложнений после 2-го курса ПХТ. При среднем сроке наблюдения 38 мес (2–108 мес) общая и безрецидивная выживаемость составила 83% и 100%. Из 9 больных ЛБК полная ремиссия достигнута у 9 (100%) больных. Общая и безрецидивная выживаемость составила 100% при среднем сроке наблюдения 65 мес (9–108 мес). У больного целиакияассоциированной Т-ККЛК сохраняется ремиссия заболевания в течение 4 мес.

**Заключение.** ПХТ по программе mNHL-BFM-90 показала универсально высокую эффективность в гетерогенной группе больных ПЛК.

## Показатели состояния эндотелия и гемостаза после многократного и однократного введения L-аспарагиназы

О.Ю. Скольская, С.Г. Владимирова, Л.Н. Тарасова, В.В. Черепанова  
ФГБУН Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России

**Введение.** Целью работы явилось сравнение показателей состояния эндотелия и плазменного гемостаза у боль-

ных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) при терапии L-аспарагиназой.

**Материалы и методы.** Мы сравнили группы между собой на 6–7-й дни ежедневных инфузий (1-я группа) с 1–2-ми днями после однократного введения (2-я группа). В 1-ю группу были отнесены результаты 12 больных, получавших ее ежедневно длительное время согласно протоколу ОЛЛ-2005, во 2-ю группу вошли результаты обследования после 38 введенных 8-ми больным, которым терапия L-аспарагиназой проводилась длительное время импульсными воздействиями на разных этапах терапии согласно протоколу ОЛЛ-2009. Определяли прямые маркеры повреждения эндотелия: тромбомодулин (ТМ), эндотелин (ЭТ) и антиген фактора Виллебранда (ФВ:Ag), а также показатели коагулограммы: индексы АПТВ и ПТИ, активность фактора (ФVIII), протеина С (ПрС), антитромбина III (АТIII), плазминогена, время Хагеман-зависимого зуглобулинового лизиса (ХПа-ЗЭЛ), содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) в этаноловом и ортофенантролиновом тестах и D-димеров, а также концентрацию фибриногена.

**Результаты и обсуждение.** В результате продолжительного применения L-аспарагиназы (1-я группа) нарастало повреждение и активация эндотелия (повышалась концентрация ТМ;  $p < 0,05$ ). При этом содержание ФВ:Ag достоверно не изменялось, оставаясь высоким. Уровень ЭТ возрастал относительно нормальных значений ( $p < 0,05$ ), что возможно под воздействием тромбина и провоспалительных цитокинов и свидетельствует не столько о повреждении эндотелиальных клеток, сколько об их активации. Столь выраженная дисфункция эндотелия может стать самостоятельной причиной нарушения микроциркуляции и возникновения тромбозов. У больных 1-й группы была установлена выраженная гипофибриногенемия, снижение активности плазминогена, АТIII, ПрС ( $p < 0,05$ ); это может быть вызвано как нарушением их синтеза, так и потреблением в процессах микротромбирования и последующего лизиса сгустков. Выявлено также высокое содержание ФVIII, однако прослежена тенденция к его снижению. В совокупности с нарушенной функцией эн-

дотелия эти факторы приводят к увеличению риска развития тромботических осложнений. У лиц 2-й группы имелись изменения плазменного звена гемостаза: снижение ПТИ и концентрации фибриногена относительно исходных значений ( $p < 0,05$ ). Так же, как и у больных 1-й группы, установлено уменьшение активности плазминогена, АТIII, ПрС ( $p < 0,05$ ), однако оно носило менее выраженный характер. Достоверно снизилась относительно исходной, но не нормализовалась активность ФVIII. Этот факт может говорить лишь о снижении гиперкоагуляционных изменений системы свертывания, но не о нормализации ее. В наших исследованиях после импульсного введения L-аспарагиназы повышенное исходное содержание ФВ:Ag имело тенденцию к снижению. Концентрация ЭТ и ТМ не изменилась после инфузии ( $p > 0,05$ ), т. е. препарат, введенный дробно, не привел к дисфункции эндотелия.

После лечения L-аспарагиназой у больных 1-й группы выявлено: более высокая концентрация ТМ, удлинение времени ХПа-ЗЭЛ, более низкое содержание фибриногена и плазминогена, а также сохраняющиеся высокими активность ФVIII и уровень D-димеров ( $p < 0,05$ ). Угнетение ХПа-ЗЭЛ, значительное снижение плазминогена и уровня фибриногена подтверждают наличие их потребления в результате процессов микротромбирования и последующего лизиса сгустков, а также возможного нарушения их синтеза печенью. Это состояние наиболее выражено у больных, длительно получавших L-аспарагиназу; при отсутствии его коррекции возрастает риск развития тромбоэмболий. Многократное введение препарата приводит к выраженным изменениям состояния эндотелия: достоверному повышению по отношению к исходному содержания ТМ. Показатели плазменного звена гемостаза изменялись в сторону гиперкоагуляции. При одной инфузии L-аспарагиназы подобные изменения были не столь выражены.

**Заключение.** Импульсное введение препарата более безопасно с точки зрения эндотелиальной дисфункции и последующих изменений в плазменном звене гемостаза.

## Диагностика кардиотоксических осложнений на фоне химиотерапии хронического лимфолейкоза

И.В. Снежко, Ю.В. Шатохин

ГОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России, Ростов-на-Дону

**Введение.** Определение оптимальной стратегии лечения больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) в зависимости от факторов прогноза, ответа на терапию и возможных осложнений, в том числе, со стороны сердечно-сосудистой системы, является основной задачей в настоящее время. В ряде случаев начальные проявления повреждения миокарда под воздействием цитостатических средств клинически не манифестируются, что при отсутствии коррекции нарушений внутрисердечной гемодинамики может способствовать формированию миокардиальной слабости и сердечной недостаточности, а также развитию угрожающих жизни нарушений сердечного ритма. Целью исследования явилось изучение состояния сердечно-сосудистой системы в динамике наблюдения и полихимиотерапии (ПХТ) больных ХЛЛ.

**Материалы и методы.** Объектом исследования являлась информация о больных ХЛЛ III–IV стадия по K.Rai, в лечении которых использовали схемы ПХТ: 1-я группа ( $n = 20$ ) – MFC – митоксантрон, флударабин, циклофосфан, всего 102 курса и 2-я группа ( $n = 25$ ) – RFC – мабтера, флударабин, циклофосфан, всего 135 курсов. Всем больным проведено кардиологическое обследование: стандартная ЭКГ в покое до начала терапии и после окончания каждого проведенного курса, холтеровское мониторирование ЭКГ за одни сутки, ЭхоКГ с доплерографическим сканированием. ЭхоКГ выполняли на аппарате Sonoline G60S ("Simens"). При отсутствии признаков инфекционно-воспалительного процесса и гемолиза в день введения химиопрепаратов, через 1 нед после введения, по завершению курса лечения, при появлении нарушений ритма определяли уровень фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) методом твердофазного иммуноферментного анализа, содержание лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – стандартизированным UV-тестом, соотношение изоферментов ЛДГ – энзимэлектрофорезом.

**Результаты и обсуждение.** Выявлено, что кардиалгии, сердечбиения, перебои в работе сердца, одышка при физической нагрузке отмечены в 47,5% курсов в 1-й группе и в 27,4% – во 2-й группе. При ЭКГ синусовая тахикардия, внутрижелудочковые блокады, диффузные нарушения реполяризации выявлены у больных 1-й группы и 2-й групп: в 70,6% и в 49%, в 10,8% и 7,8%, 64,8% и 49% курсов соответственно. При холтеровском мониторировании регистрировали суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы в 1-й и 2-й группах в 14,4% и 7,8%, 10,8 и 7,8% курсов соответственно. При ЭхоКГ снижение фракции выброса левого желудочка отмечено в 21,6% и 7,8% курсов исследуемых групп. Значение митрально-септальной сепарации превышало норму в 25,2% и 9,8% курсов соответственно. Сегментарные нарушения сократимости достоверно чаще выявлялись в 1-й группе больных: в 43,2% против 7,8% во 2-й группе. На фоне введения препаратов типичные ангинозные боли отмечались у 2 больных 1-й группы, сопровождалась на ЭКГ депрессией сегмента ST, формированием патологического зубца Q у 1 больного на 5-м курсе, отклонением от нормы кардиоспецифических ферментов (тропонина, КК-МВ), в связи с чем терапия была прервана. Развитие нарушений сердечного ритма по типу пароксизмальной формы трепетания предсердий – у 2 больных, политопной желудочковой экстрасистолы – у 1 больного из 1-й группы сопровождалось повышением уровня ЛДГ более 510 МЕ/л, ФНО $\alpha$  более 35 пг/мл, повышением соотношения уровней ЛДГ – 1 к ЛДГ – 2 до 1,2. Проведенное исследование позволяет сделать вывод о том, что ПХТ по схеме RFC наряду с высокой эффективностью в сравнении со схемой MFC обладает менее выраженным негативным воздействием на сердечно-сосудистую систему, что позволяет использовать данную схему ПХТ в лечении больных старше 60 лет.