

## Роль мониторинга MRD у больных множественной миеломой в определении тактики поддерживающей терапии

Осипов Ю.С., Афанасьев Б.В., Дарская Е.И., Бабенко Е.В., Марами-Зонузи Н.Э., Вавилов В.Н., Эстрина М.А.

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова

**Введение.** Значение уровня МОБ как прогностического фактора у больных множественной миеломой (ММ) хорошо известно, однако четких рекомендаций относительно тактики поддерживающей терапии в зависимости от уровня МОБ нет.

**Цель работы.** Выявить группу больных в зависимости от уровня МОБ, определенной методом проточной цитофлюориметрии, имеющих высокий риск рецидива, для определения тактики поддерживающей терапии у данной когорты больных.

**Материалы и методы.** При достижении полного ответа с помощью проточной цитофлюориметрии исследовали уровень МОБ (CD38<sup>+</sup>/CD138<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup>), общее число проб – 37 (20 больных). В зависимости от уровня МОБ больных разде-

лили на 2 группы: 1-я группа – МОБ менее  $1 \cdot 10^4$  (70%), 2-я группа – более  $1 \cdot 10^4$  (30%).

**Результаты и обсуждение.** Медиана DFS у больных 1-й группы при сроке наблюдения 70 мес не достигнута, во 2-й группе она составила 32 мес. 3-Летняя DFS составила соответственно 68 и 0%. Также показано, что персистенция МОБ в титре менее  $1 \cdot 10^4$  не оказывает негативного влияния на DFS.

**Заключение.** Больным с уровнем МОБ выше  $1 \cdot 10^4$  ввиду высокого риска развития рецидива показаны эскалация поддерживающей терапии и, вероятно, более длительное ее применение, однако для выработки единой стратегии ведения таких больных необходимы дальнейшие исследования.

## Полиморфизм генов IL-1 $\beta$ и IL-6 у больных множественной миеломой в Северо-Западном регионе России

Павлова А.А., Соколова Ю.В., Бубнова Л.Н., Бессмельцев С.С., Павлова И.Е.

ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург

**Введение.** В патогенезе множественной миеломы (ММ) задействован широкий спектр цитокинов, основным из которых является IL-6, стимулирующий пролиферацию опухолевых плазматических клеток за счет подавления FAS-индуцированного апоптоза путем ингибирования JNK/SAPK. Вторым ключевым в патогенезе ММ цитокином является IL-1 $\beta$ , который играет ведущую роль в процессах межклеточного взаимодействия, стимулируя продукцию молекул межклеточной адгезии, а также активирует продукцию IL-6. Кроме того, IL-6 и IL-1 $\beta$  являются остеокластактивирующими факторами и участвуют в резорбции костной ткани. Известно, что одиночные нуклеотидные полиморфные варианты (SNPs) в промоторной области генов цитокинов могут повлиять на скорость секреции и биологическую активность цитокинов. Поэтому можно предположить, что изучение аллельных вариантов генов IL-1 $\beta$ , IL-6, оказывающих остеокластактивирующее воздействие (IL-1 $\beta$ , IL-6), позволит установить новые генетические факторы, определяющие прогноз ММ.

**Цель работы.** Анализ частоты генотипов в генах IL-1 $\beta$  +3962T/C, IL-6 -174G/C, IL-6 -174nt565G/A у 25 больных ММ (1-я группа – 9 больных с поражением костной ткани, 2-я группа – 16 больных без поражения костной ткани). Контрольную группу составили 40 здоровых лиц, проживающих в Северо-Западном регионе России. Геномную ДНК выделяли из ядродержащих клеток периферической крови; генотипирование проводили посредством PCR-SSP. Отклонения от распределения закона Харди–Вайнберга рассчитывали методом  $\chi^2$  с поправкой Йетса с помощью GraphPad QuickCalcs, значения при  $p < 0,05$  считали статистически значимыми.

Частоты генотипов в обследованных группах лиц соответствовали равновесию Харди–Вайнберга.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что генотип IL-1 $\beta$  +3962CC был наиболее распространенным в контрольной группе (0,583) и значительно реже определялся в 1-й группе больных – 0,333 ( $p < 0,05$ ), при этом генотип IL-1 $\beta$  +3962TT в этой группе больных встречался в 2 раза чаще, чем у здоровых (0,222 и 0,111;  $p < 0,05$ ). Генотип IL-6 -174GC, наиболее распространенный у здоровых лиц (0,7), значительно реже встречался в обеих группах больных (0,38 и 0,11;  $p < 0,05$ ). Кроме того, во 2-й группе больных значительно чаще, чем в контроле и в 1-й группе, встречался генотип IL-6 -174CC (0,33; 0,18 и 0,13;  $p < 0,05$ ). Генотипирование IL-6 (nt565G/A) позволило установить, что в обеих группах больных значительно чаще, чем в контроле, определялся генотип IL-6 nt565GG (0,56, 0,5 и 0,13;  $p < 0,05$ ). Генотип IL-6 nt565GA, наиболее распространенный у здоровых лиц (0,8), значительно реже встречался в 1-й группе больных (0,11;  $p < 0,05$ ), тогда как генотип IL-6 nt565AA, напротив, значительно чаще определялся в 1-й группе больных (0,33 против 0,08 в контроле и 0,06 во 2-й группе).

**Заключение.** Полученные данные могут служить для дальнейших исследований роли SNPs в промоторной области генов цитокинов в патогенезе ММ. Генотипы IL-1 $\beta$  +3962TT и IL-6 nt565AA, возможно, могут рассматриваться как прогностические факторы более агрессивного течения заболевания с высоким риском поражения костной ткани, тогда как генотип IL-6 -174CC, вероятно, может послужить фактором, свидетельствующим о более благоприятном течении заболевания.

## Результаты лечения острых миелоидных лейкозов в Гематологическом научном центре (Москва) по протоколу ОМЛ-01.10

Парамонова Е.В., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Соколов А.Н., Кузьмина Л.А., Клясова Г.А., Галстян Г.М., Обухова Т.Н., Савченко В.Г.

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

**Введение.** С 01.2010 по 10.2013 г. проведено российское многоцентровое исследование по лечению ОМЛ по протоколу ОМЛ-01.10 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01587430).

**Цель работы.** Рандомизированное сравнение двух вариантов консолидации: высокодозной и стандартной.

**Материалы и методы.** В исследование включены 243 больных ОМЛ из 21 центра, в том числе 71 больной (медиана возраста 38 лет) из Гематологического научного

центра (Москва). 35 рандомизированы на 1-ю ветвь, 36 – на 2-ю ветвь. Рандомизированные группы сбалансированы по основным клинико-лабораторным показателям. Благоприятный цитогенетический риск – у 14 (21,9%), промежуточный – у 40 (62,5%), высокий – у 10 (15,6%) больных.

**Результаты.** До лечения умерли 2 больных, 1 – отказался. ПР получена у 58 (85,3%) из 68 больных, ранняя летальность – у 2 (2,9%), резистентность – у 8 (11,8%). Смерть в

ПР – у 4 (6,9%). Отклонения от протокола (дозы, интервалы, число курсов) зафиксированы у 13 (22,4%) из 58 больных. Еще 8 (14%) больных переведены на МДЦ из-за осложнений, сняты с протокола и в анализ рандомизированного сравнения не включены. Выполнено 20 алло-ТКМ (7 родственных, 12 неродственных, 1 гапло), из них 17 в 1ПР. Для 68 больных 3-летняя ОВ составила 45,6%, БРВ – 41,5%. ОВ на 1-й ветви – 62%, на 2-й – 53%, БРВ на 1-й ветви – 64,5%, на 2-й – 46,8% ( $p > 0,5$ ). ОВ в группе благоприятного риска – 79,5%, промежуточного – 60%, высокого – 31,1%; БРВ – 81,8; 41,3

и 33,3% соответственно ( $p = 0,1$ ). Вариант консолидации не изменял показатели выживаемости в группах риска. Недостижение ПР после 1 курса значительно ухудшает БРВ (33,9% по сравнению с 60%), являясь показанием к алло-ТКМ в 1ПР (без ТКМ БРВ 0%, с ТКМ – 78%).

**Заключение.** Отличий в долгосрочных результатах между двумя видами консолидации не найдено. У 1/3 больных зафиксированы отклонения от протокола. При выполнении протокола эффективность лечения высокая. Алло-ТКМ в 1ПР существенно улучшает БРВ при недостижении ПР после 1 курса.

## Изучение резистентности при лечении больных хроническим миелолейкозом ингибиторами тирозинкиназы

Перехрестенко Т.П.<sup>1</sup>, Гордиенко А.И.<sup>1</sup>, Третьяк Н.Н.<sup>1</sup>, Дягиль И.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины, Киев; <sup>2</sup>ГУ Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины, Киев

**Введение.** Формирование неудовлетворительного ответа на лечение больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) остается актуальной и до конца не решенной проблемой во всем мире. В последнее время множество исследований сфокусировано на изучении клеточной резистентности. Наличие или отсутствие в опухолевых клетках определенных молекулярных маркеров приводит к тому, что одно и то же заболевание отличается по течению и чувствительности к противоопухолевой терапии, что затрудняет выбор оптимального лечения для конкретного больного. Определение таких индивидуальных особенностей дает возможность планировать лечение больного в соответствии с его клеточно-молекулярными характеристиками.

**Цель работы.** Определить особенности экспрессии трансмембранного гликопротеина Pgp-170, внутриядерного протеина Ki-67, антиапоптотического маркера Bcl-2 клетками периферической крови (ПК) и костного мозга (КМ) у больных ХМЛ с разным ответом на терапию ИТК.

**Материалы и методы.** Особенности экспрессии указанных показателей изучали у 101 больного с помощью соответствующих моноклональных антител. Все цитофлуориметрические исследования проводили на проточном лазерном цитометре FACScan ("Becton Dickinson", США) с аргоновым лазером при длине волны 488 нм.

**Результаты.** Установлено, что увеличение в ПК и КМ количества опухолевых CD33<sup>+</sup>-миелоидных клеток, а также

CD34<sup>+</sup>-гемопозитических клеток-предшественников, коэкспрессирующих трансмембранный гликопротеин Pgp-170, является одним из важных клеточных механизмов, обуславливающих резистентность к терапии ИТК у больных ХМЛ с субоптимальным ответом и неэффективностью терапии. Показано, что увеличение в ПК и КМ содержания опухолевых клеток с иммунофенотипическим профилем CD33<sup>+</sup>, CD34<sup>+</sup>, экспрессирующих внутриклеточный протоонкоген Bcl-2, приводит к ухудшению ответа на терапию ИТК. У больных ХМЛ с оптимальным ответом на терапию ИТК в ПК и КМ статистически значимо снижается количество CD33<sup>+</sup>, CD34<sup>+</sup>-гемопозитических клеток с экспрессией внутриядерного белка Ki-67, что свидетельствует об их низком уровне пролиферативной активности и позволяет использовать данный показатель для оценки эффективности терапии, а также прогнозирования прогрессии заболевания.

**Заключение.** У больных с субоптимальным ответом и неэффективностью терапии ИТК отмечалось повышение экспрессии Pgp-170, Ki-67, Bcl-2 гемопозитическими клетками ПК и КМ по сравнению с аналогичными показателями у больных с оптимальным ответом на лечение, что является одним из механизмов формирования неудовлетворительного ответа на терапию. Эти исследования расширяют представления об общебиологических закономерностях формирования медикаментозной резистентности и формируют прогностические критерии ответа на терапию ИТК больных ХМЛ.

## Тромбоцитарные факторы развития тромбоцитопении у больных хроническим гепатитом С

Пшеничная Н.Ю., Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Бурнашева Е.В.

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

**Введение.** Многие тромбоцитарные и внутритромбоцитарные аспекты патогенеза тромбоцитопении, являющейся как следствием противовирусной терапии хронического гепатита С (ХГС), так и одним из его внепеченочных проявлений, остаются до конца не изученными.

**Цель работы.** Комплексное изучение причин, влияющих на формирование тромбоцитопении у больных ХГС, и их прогностической значимости.

**Материалы и методы.** Экспериментальное исследование выполнено в двух группах больных ХГС: 1-я ( $n = 28$ ) – с наличием тромбоцитопении, 2-я ( $n = 27$ ) – без тромбоцитопении. Проведено определение антител к мембранным рецепторам тромбоцитов, частоты мутаций в гене *Mpl*, кодирующего рецепторы тромбоцитов к тромбопоэтину, активности ферментов тромбоцитов (АТФазы, гликогена, альфа-нафтил-ацетатэстеразы –  $\alpha$ -НАЭ).

**Результаты.** У больных ХГС с тромбоцитопенией выявлена более высокая частота встречаемости антител, блокирующих рецепторы тромбоцитов Ia/IIa и Ib/IX, посредством

которых осуществляется адгезия тромбоцитов к коллагену и стабилизация полученного конгломерата через фактор Виллебранда с волокнами коллагена. Различия в частоте развития нарушений, связанных с межтромбоцитарным этапом агрегации с помощью фибриногена через рецепторы GP IIb/IIIa, между группами не выявлены. В обеих группах больных ХГС значительно чаще, чем у здоровых лиц, встречалась сильная мутация W515L. В группе здоровых лиц, так же как и у больных ХГС обеих групп, соматические точковые мутации W515L и W515K гена *Mpl*, кодирующего рецепторы тромбоцитов к тромбопоэтину, встречались с одинаковой частотой, свидетельствуя о возможной предрасположенности к развитию тромбоцитопении. Доминировала во всех группах мутация W515L. У больных ХГС как с тромбоцитопенией, так и без таковой выявлено статистически значимое снижение уровня гликогена по сравнению с нормой. Активность гликогена у больных с тромбоцитопенией была значительно ниже, чем у больных с нормальной концентрацией тромбоцитов. Уровень  $\alpha$ -НАЭ у больных ХГС с тромбоцитопенией