

Материалы и методы. В научную оценку включена неселективная группа из 44 больных ХМЛ в ранней хронической фазе (РХФ), получающих ИМ в условиях широкой клинической практики. Длительность заболевания не более 12 мес. Все больные имели предшествующую терапию гидроксикарбамидом в течение 1–5 мес (медиана 2,7 мес). Рекомендуемая доза ИМ на момент начала терапии была 400 мг в сутки. Нами проанализирована зависимость степени цитогенетического ответа (ЦО) в течение 18 мес лечения ИМ по 3 временным точкам цитогенетического мониторинга (6, 12 и 18 мес) от ССД, определяемой количеством реально принятых капсул препарата в сутки. После каждого 6-месячного этапа мониторинга по показаниям рекомендовалась эскалация дозы ИМ до 600 и 800 мг в сутки.

Результаты и обсуждение. У 44 больных в РХФ средняя получаемая реальная доза ИМ за первые 6 мес лечения составила 317,8 мг/сут. Из общей группы больных были выделены 2 подгруппы по принципу получения большей или меньшей дозы относительно общей средней суточной дозы 317,8 мг. В 1-й подгруппе из 30 больных ССД препарата оказалась больше, чем 317,8 мг и составила 372,5 мг. У большинства – 22 (73,3%) больных был достигнут большой ЦО (БЦО): полный ЦО (ПЦО) – у 9 (30%) больных, частичный ЦО (ЧЦО) – у 13 (43,3%). У 6 (20%) больных отмечен минимальный ЦО (МЦО), у 2 (6,7%) – отсутствие ЦО (НЦО). Во 2-й подгруппе из 14 больных со ССД меньше 317,8 мг (200,5 мг) не было

ЦО у 64,3% больных, а МЦО установлен у 35,7%. Повышение дозы до 600 мг/сут было рекомендовано 19 больным. Однако, факт коррекции дозы, зафиксированный в медицинских документах, не соответствовал реально получаемой дозе ИМ, составившей к 12 месяцам 425,2 мг/сут. Из 28 больных на большей дозе относительно 425,2 мг (517,6 мг) у 7 (63,6%) из 11 больных достигнут БЦО (у 18,2% ПЦО и у 45,4% ЧЦО). У 4 (36,4%) больных зафиксирован МЦО + НЦО. Во 2-й подгруппе из 17 больных, где ССД была меньше, чем 425,2 мг (369,7 мг) наблюдался БЦО у 14 (82,3%) больных (64,7% ПЦО и 17,7% ЧЦО). Коррекция дозы ИМ до 800 мг/сут рекомендована 4 больным. После 18 мес лечения ССД была определена у 17 больных и составила 411,8 мг. На большей дозе относительно 411,8 мг (519,3 мг) получены: ПЦО у 2 (33,3%) из 6 больных, ЧЦО – у 2 (33,3%), БЦО – 66,6%. На меньшей дозе ИМ 353,2 мг/сутки отмечены: ПЦО – у 6 (54,5%) из 11, ЧЦО – у 2 (18,2%), БЦО составил 72,7%. У 2 (18,2%) был МЦО, у – 1 (9,1%) ответа не было.

Заключение. В процессе исследования зависимости степени ЦО от реальной дозы ИМ в течение 18 мес наблюдения в широкой клинической практике определились 2 категории больных ХМЛ: чувствительных к принимаемой дозе и нечувствительных к этой же дозе препарата. Анализ значений кумулятивной дозы ИМ за 18 мес лечения и вариабельности ЦО выявил прямую зависимость между этими показателями.

Экспрессия генов факторов роста эндотелия сосудов и их рецепторов при различных вариантах течения множественной миеломы

А.К. Голенков, А.Ф. Карамышева, И.В. Буравцова, Г.А. Дудина, Л.Л. Высоцкая, Е.В. Катаева, Е.В. Трифонова, Т.А. Митина, Т.Д. Луцкая, Ю.Б. Черных, К.В. Седов, Е.С. Какпакова, Ю.С. Саблина

ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; НИИ канцерогенеза ГУ Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, Москва

Введение. Цель работы – установление значения активности ангиогенеза, оцениваемой по экспрессии генов факторов роста эндотелия сосудов *VEGF-A*, *VEGF-C* и *VEGF-D* и их рецепторов *VEGFR1*, *VEGFR1s*, *VEGFR2*, *VEGFR3* в мононуклеарной фракции аспиратов костного мозга с преобладанием опухолевых плазматических клеток при различных вариантах течения ММ. Сопоставить экспрессию с цитологическими и клиническими характеристиками больных ММ.

Материалы и методы. Обследованы 33 больных с III стадией ММ (14 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 37 до 75 лет. Экспрессию мРНК генов, кодирующих факторы роста эндотелия сосудов *VEGF-A*, *VEGF-C*, *VEGF-D* и рецепторы *VEGFR1*, *VEGFR1s*, *VEGFR2* и *VEGFR3* определяли методом ОТ-ПЦР, анализировали с помощью электрофореза, оценивали визуально в соответствии с расположением полос маркерной ДНК. Проводили цитологическую оценку аспирата костного мозга, окрашенного по Нохту, подсчет количества кластеров плазматических клеток (клеточная структура, содержащая от трех плазматических клеток) и количества сосудов в 1 поле зрения. Мононуклеарная фракция костного мозга содержала от 74,2% до 93,6% опухолевых плазматических клеток. Характеристику распространенности остеолитических зон получали при суммировании баллов исследованных рентгенологических зон. Статистическую обработку проводили определением статистической значимости методом непарных разностей. Общую выживаемость больных оценивали с помощью теста Wilcoxon–Gehan, при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Мононуклеарная фракция

костного мозга с преимущественным содержанием опухолевых плазматических клеток у больных ММ характеризуются различной степенью экспрессии генов факторов роста эндотелия сосудов и их рецепторов. Экспрессия гена фактора роста *VEGF-A* установлена у 24 (72,7%) больных, *VEGF-C* – у 13 (39%), *VEGF-D* – у 7 (21,2%), *VEGFR1* – у 25 (75,7%), *VEGFR2* – у 3 (9%), *VEGFR3* – у 25 (75,7%). У 27 (81,8%) больных выявлена высокая экспрессия растворимой формы молекулы гена *VEGFR1s*. По экспрессии генов факторов роста эндотелия сосудов и их рецепторов у больных ММ выделены две группы больных: с высокой и низкой экспрессией генов *VEGF* и их рецепторов. В группе с наличием экспрессии генов факторов роста эндотелия сосудов и их рецепторов количество кластеров и эндотелия сосудов в аспиратах костного мозга больных ММ выше, чем в группе с низкой экспрессией или ее отсутствием. Остеодеструктивный процесс в костях скелета больных ММ в группе с наличием экспрессии генов факторов роста эндотелия сосудов и их рецепторов был выше, чем в группе с низкой экспрессией. В группе с низкой экспрессией генов факторов роста эндотелия сосудов и их рецепторов медиана выживаемости была выше, чем в группе с наличием экспрессии и составляла 67 и 29 мес соответственно.

Заключение. Введение новой оценочной категории в описательную часть миелограммы при ММ (подсчет кластеров опухолевых плазматических клеток и эндотелия сосудов) позволяет определить прогноз заболевания и может быть рекомендована к применению в широкой клинической практике (патент на изобретение № 2436085 от 10.12.2011).

Роль кальпротектина в диагностике и мониторинге реакции "трансплантат против хозяина" с поражением кишечника

О.В. Голощапов¹, Л.С. Зубаровская^{1,2}, Р.В. Клементьева¹, И.В. Казанцев^{1,2}, Н.В. Станчева^{1,2}, Т.А. Быкова^{1,2}, Б.В. Афанасьев^{1,2}

¹Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Санкт-Петербургского государственного университета им. акад. И.П. Павлова; ²Кафедра гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО Санкт-Петербургского государственного университета им. акад. И.П. Павлова

Введение. Цель исследования – определение диагностической ценности фекального кальпротектина, как биомаркера реакции "трансплантат против хозяина" (РТПХ) пи-

щеварительного тракта после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТСКК).

Материалы и методы. Обследовано 96 больных после

алло-ТГСК. Уровень фекального кальпротектина (ФК) исследован в более 500 образцах стула у больных с заболеваниями системы крови в различные периоды после алло-ТГСК. Для определения ФК в стуле использован метод иммуноферментного анализа (ИФА). Определение ФК проводили коммерческими наборами Human Calprotectin ELISA kit (Hycult Biotech).

Результаты и обсуждение. Уровень ФК был значительно выше в образцах стула больных с острой и хронической РТПХ с вовлечением пищеварительного тракта. У больных с острой РТПХ пищеварительного тракта ($n = 34$) медиана содержания ФК на момент диагностики составила 179,4 (11,2–538) мкг/г. Больные с хронической РТПХ пищеварительного тракта ($n = 15$) имели медиану содержания ФК на момент диагностики 280,1 (60,2–653,9) мкг/г. Больные с изолированной острой РТПХ кожи без острой РТПХ с вовлечением пищеварительного тракта ($n = 10$) – 4 (4–5,28) мкг/г. Больные

с диареей другой этиологии ($n = 22$) имели медиану содержания ФК 27,8 (4–56,2) мкг/г. Содержание ФК у больных контрольной группы (без вовлечения пищеварительного тракта) до режима кондиционирования был менее 4 мкг/г, после алло-ТГСК в момент восстановления уровня лейкоцитов от $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и выше медиана составила 15,75 (4–81,9) мкг/г с последующим снижением до 4 мкг/г. Получена достоверная корреляция между объемом стула и уровнем ФК ($p < 0,0000$) у больных с острой и хронической РТПХ с вовлечением пищеварительного тракта. Специфичность метода при cut-off 50 мкг/г – 93,7%, чувствительность – 88,2%.

Заключение. ФК может являться количественным биомаркером острой и хронической РТПХ с поражением пищеварительного тракта, позволяющим проводить диагностику и коррекцию иммуносупрессивной терапии у больных после алло-ТГСК.

Клиническая и молекулярная оценки эффективности высокодозной химиотерапии при анаплазированной Т-крупноклеточной АЛК-позитивной лимфоме у взрослых

Л.Г. Горенкова, С.К. Кравченко, А.В. Мисюрин, А.М. Ковригина, Э.Г. Гемджян, А.М. Кременецкая

ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

Введение. Анаплазированная Т-крупноклеточная АЛК-позитивная лимфома (АККЛ) – лимфатическое заболевание, характеризующееся агрессивным клиническим течением, высокой частотой вовлечения экстранодальных областей и, как правило, распространенными стадиями заболевания. Чаще встречается у детей. В структуре лимфом у взрослых составляет 3%. Характеризуется диффузным ростом анаплазированных крупных клеток (с широким ободком базофильной цитоплазмы, неправильной формы ядрами), интенсивной экспрессией антигена CD30 и ALK и характерными цитогенетическими нарушениями с участием 2p23. Из 9 видов цитогенетических нарушений, выявленных к настоящему времени, в 80% случаев встречается транслокация t(2;5)(p23;q35), приводящая к образованию химерного транскрипта NPM-ALK. В лечении АККЛ в группе взрослых чаще всего применяются СНОР и СНОР-подобные курсы; при этом 5-летняя общая выживаемость не превышает 50% в группе больных с распространенными стадиями и наличием факторов неблагоприятного прогноза (ФНП): поражений висцеральных органов, экстранодальных областей и костного мозга. При рутинных исследованиях костного мозга частота выявления поражений низка и не превышает 10%. Таким образом, существует необходимость повышения эффективности лечения взрослых больных АККЛ и выявления дополнительных информативных прогностических маркеров. Цель работы – оценить эффективность интенсивной программы химиотерапии по протоколу NHL-BFM-90 у взрослых больных АККЛ с использованием дополнительных молекулярных критериев риска развития рецидива.

Материалы и методы. В исследование были включены все больные АККЛ (всего $n = 24$) с 2000 по 2012 г.; 16 муж-

чин и 8 женщин в возрасте от 17 до 65 лет (медиана возраста 31 год). Генерализованная лимфаденопатия была у всех больных, высокая частота экстранодальных поражений – у 10 (40%), вовлечение костного мозга – у 2 (8%). II стадия была диагностирована у 6 (25%), III–IV стадии – у 18 (75%). Терапию проводили по протоколу NHL BFM-90 (ветви К2 или К3). Выбор ветви лечения определялся стадией заболевания и наличием ФНП. До начала лечения образцы крови и/или костного мозга исследовались методом количественной ПЦР на наличие химерных транскриптов.

Результаты и обсуждение. Протокол лечения был выполнен полностью для всех пациентов, кроме 1 больной, которая умерла в начале лечения от инфекционных осложнений. У всех у них была достигнута полная ремиссия, рецидивы после лечения развились у 3 больных. 5-летняя общая и безрецидивная выживаемости составили 92% и 88% соответственно. Минимальный уровень поражения костного мозга методом ПЦР (у 4 больных имелось наличие NPM-ALK, у 1 больного – АТС-ALK) был выявлен (до начала лечения) у 5 больных, включая и тех, у кого гистологически вовлечение костного мозга не определялось. После окончания лечения у 1 больного пациента в образцах крови был обнаружен химерный транскрипт (1,12% копий гена NPM-ALK по отношению к гену ABL), а через 1 год после окончания лечения у него же развился рецидив.

Заключение. Протокол NHL BFM-90 показал высокую эффективность в лечении взрослых пациентов больных АККЛ в сравнении с другими режимами лечения. Наличие в образцах крови и/или костного мозга химерных транскриптов ассоциировано с неблагоприятным прогнозом и высоким риском развития раннего рецидива.

К вопросу планирования заместительной терапии концентратами тромбоцитов

В.М. Городецкий, В.В. Журавлев, М.Ж. Алексанян

ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

Введение. Современная программная высокодозная курсовая химиотерапия гемобластозов предусматривает обязательное использование переливаний терапевтических доз концентрата тромбоцитов (КТ) при развитии у пациентов агранулоцитоза и тромбоцитопении миелотоксического генеза. Гарантированное обеспечение КТ выполнения химиотерапевтической программы – одна из основных задач службы крови. Для ее адекватного решения необходимо планировать сроки, объемы и структуру получаемых КТ у доноров в зависимости от цели переливания (терапевтическая или профилактическая), глубины тромбоцитопении и ряда других факторов. Цель исследования – изучить потребность в переливании КТ при проведении курса высокодозной химиотерапии у больных острыми лейкозами.

Материалы и методы. В ретроспективном исследовании проанализирована трансфузионная терапия КТ у 69 больных, из них у 50 трансфузий ТК проводили с профилактической целью и у 19 – с целью достижения гемостаза при локальных кровотечениях. Интенсивность и длительность курсов химиотерапии были одинаковы. КТ в терапевтической дозе (в среднем 400×10^9 или 6–8 единиц) получали методом автоматического тромбоцитафереза от одного донора.

Результаты и обсуждение. Трансфузий КТ с профилактической целью у 50 больных с миелотоксической тромбоцитопенией (уровень тромбоцитов $20 \pm 3,2 \times 10^9/\text{л}$) потребовалось 704, или в среднем 14 на 1 больного на 1 курс химиотерапии. Всего перелито 3862 единиц КТ, при этом