

заболевания. Объективный ответ на терапию достигнут у 11 (55%) больных, причем полный ответ был получен у 1 (5%), очень хороший частичный ответ – у 5 (25%), частичный ответ – у 5 (25%) больных.

BCR-ABL-зависимая резистентность к терапии иматинибом у больных хроническим миелолейкозом

С.В. Морданов¹, А.Н. Зельцер¹, О.А. Устаева¹, Ю.В. Шатохин¹, Е.В. Бурнашева¹, С.И. Куцев^{2,3}

¹ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России, Ростов-на-Дону;

²ФГБУ Медико-генетический научный центр РАМН; ³ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России, Москва

Введение. К BCR-ABL-зависимым механизмам резистентности к терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) ингибиторами тирозинкиназ, приводящим к изменению состояния BCR-ABL тирозинкиназы, относят амплификацию и мутации гена *BCR-ABL*. Роль мутаций гена *BCR-ABL* в развитии первичной и вторичной резистентности хорошо изучена. Однако, исследования амплификации гена *BCR-ABL*, а также клиническое значение сочетания мутаций и амплификации гена *BCR-ABL* практически не исследовано. Целью данного исследования явилось изучение мутаций и амплификации гена *BCR-ABL* у больных ХМЛ с отсутствием ответа или утратой достигнутого ответа на терапию иматинибом.

Материалы и методы. Для анализа амплификации гена *BCR-ABL* методом флюоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) исследовали образцы костного мозга 174 больных ХМЛ, получавших иматиниб в дозе 400–800 мг/сут, из них в соответствии с критериями ELN (M. Vassaran et al., 2009) у 51 больного – оптимальный или субоптимальный ответом, у 86 – неудача терапии, у 37 – утрата достигнутого ответа. Определение нуклеотидной последовательности киназного домена гена *BCR/ABL* методом прямого ДНК секвенирования киназного домена гена *BCR-ABL* выполнено у 104 больных, из них 68 – с неудачей терапии, 36 – с утратой достигнутого ответа.

Результаты и обсуждение. Мутации киназного домена гена *BCR/ABL* были выявлены у 42 (40,4%) из 104 больных. При этом мутации обнаружены у 28 (35,0%) из 79 больных в хронической фазе ХМЛ, у 14 (58,3%) из 24 человек – в фазе акселерации. Мутации выявлены у 23 (33,8%) из 68 больных ХМЛ с первичной резистентностью, у 19 (52,8%) из 36 – с вторичной резистентностью. Вероятность достижения пол-

Заключение. Применение программы RVP у больных ММ, резистентной к ранее проводимой бортезомибсодержащей терапии, показало хорошую клинико-гематологическую эффективность в лечении этой тяжелой категории больных.

ного цитогенетического ответа (ПЦО) к 60-му мес терапии иматинибом у больных с мутациями гена *BCR-ABL* составляет 22,6% против 81,6% ($p < 0,0001$). Анализ амплификации гена *BCR-ABL* методом FISH не выявил дополнительные копии гена ни в одном случае в группе больных с оптимальным или субоптимальным ответом. Дополнительные копии гена *BCR-ABL* (от 1 до 7) выявлены у 44 (35,7%) из 123 больных с резистентностью к терапии иматинибом. При этом амплификация гена *BCR-ABL* обнаружена у 32 (37,2%) больных с первичной резистентностью и у 12 (32,4%) со вторичной резистентностью. Вероятность достижения ПЦО у больных с амплификацией гена *BCR-ABL* к 60-му мес терапии иматинибом составляет 31,6% против 63,8% ($p < 0,0001$). Более того, вероятность достижения ПЦО не отличается у больных с низким содержанием клона клеток с амплификацией (Q1–Q2, 1–6% клеток костного мозга с амплификацией) и с высокой долей клеток костного мозга с амплификацией (Q3–Q4, 7–72% клеток костного мозга с амплификацией; $p = 0,86454$). Сочетание мутации киназного домена гена *BCR-ABL* и амплификации гена *BCR-ABL* наблюдается не более чем у 3% больных ($r = -0,4467$; $p = 0,0024$).

Заключение. Мутации и амплификация гена *BCR-ABL* являются наиболее значимыми механизмами первичной и вторичной резистентности к терапии иматинибом. У пациентов с рецидивом ХМЛ частота мутаций почти в 2 раза выше, чем у больных с первичной резистентностью. Амплификации гена *BCR-ABL*, в частности появление низкопроцентных клонов клеток с амплификацией, обнаруживается у резистентных больных с такой же частотой, что и мутации в этом гене. Сочетание мутации и амплификации гена *BCR-ABL* по нашим данным является исключительно редким событием.

Роль мутации V617F гена *Jak2* в диагностике Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний при венозных тромбозах портальной системы

М.В. Нарейко, Н.Д. Хорошко, М.А. Соколова, Е.А. Семенова, Т.И. Соловьева, А.В. Мисюрин, Е.Б. Орел, Е.А. Киценко

ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

Введение. Цель исследования – определение мутации V617F в гене *Jak2* как основного маркера латентного течения миелопролиферативного заболевания (МПЗ) протекающего с тромбозами вен портальной системы в дебюте заболевания.

Материалы и методы. За период с 1994 г. по 2011 г. обследованы 30 больных в возрасте 17–64 лет (средний возраст 30,5 года): в 1-й группе было 23 больных с внепеченочным тромбозом (портальной, селезеночной вен, мезентериальных вен) и во 2-й группе – 7 больных с тромбозами печеночных вен (синдром Бадда–Киари). Ни у кого из них не выявлено миелопролиферативное заболевание до развития острого тромбоза. Скрининг больных производили в среднем в течение 6 мес от констатации тромбоза (1–12 мес). Спленомегалию выявили у 8 (27%) из 30 больных. Выделенную из гранулоцитов крови ДНК проанализировали на мутацию V617F гена *Jak2* у 28 больных. Исходно были исключены больные с циррозом и вирусными гепатитами. Отсутствовали больные с предрасполагающими факторами к развитию тромбозов (предшествующие абдоминальные операции, воспалительные процессы в кишечнике, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, применение контрацепции). Всем больным выполнен скрининг на тромбофилию по следующим параметрам: мутация фактора

Лейдена, мутация G20210A гена протромбина, протеина С, S, волчаночный антикоагулянт, АТ к кардиолипину, гипергомоцистеинемия. У 27 больных провели гистологическое исследование костного мозга, у 6 – трепанобиопсию выполнили в динамике через 2–19 лет. Биоптаты фиксированы в 10% забуференном формалине, залиты парафином, впоследствии изготовлены срезы толщиной 3–5 микрон. Окраска гематоксилином и эозином.

Результаты и обсуждение. Обе группы были сходны по показателям числа клеток периферической крови, обычным факторам риска развития тромбоза в системе гемостаза. Средняя концентрация гемоглобина у всех больных составила 127 г/л (85–191 г/л), среднее число эритроцитов $5,3 \times 10^{12}/л$, среднее число лейкоцитов $11,3 \times 10^9/л$ ($5,3–17,3 \times 10^9/л$), среднее число тромбоцитов $434 \times 10^9/л$ ($103–1239 \times 10^9/л$). Мутацию 2V617F гена *Jak* выявили у 23 (82%) из 28 обследованных. Пропорция больных не менее чем с одной аномалией при скрининге на тромбофилию была одинаковой у больных с мутацией *Jak2*V617F (43%) и без нее (40%).

Биопсию костного мозга выполнили у 27 больных в обеих исследуемых группах. Подтверждение МПЗ по данным биопсии костного мозга получено у 5 (71%) из 7 больных с

синдромом Бадда–Киари и у 13 (65%) из 20 с тромбозами внепеченочной локализации. У 9 (33%) больных выявили лишь минимальные признаки миелолипролиферативного заболевания. У 4 больных даже при ретроспективном анализе никаких данных в пользу развития МПЗ выявить не удалось. Пропорция больных с диагнозом МПЗ по биопсии костного мозга без подтвержденной тромбофилии на скрининге составила 17 (74%) из 23 по сравнению с данными обследования больных с тромбофилией – у 6 (26,6%) из 23. У 20 (87%) из 23 больных с диагнозом МПЗ по биопсии костного мозга выявлена мутация V617F гена *Jak2*, что значительно выше, чем в группе больных без гистологического подтверждения МПЗ – у 1 (25%) из 4. У 21 больного позитивного по мутации V617F гена *Jak2*, где гистологическое исследование костного

было доступно, только у 1 больного в биоптате костного мозга отсутствовали признаки МПЗ, что предполагает высокую чувствительность гистологического метода в диагностике МПЗ – 95,2%.

Заключение. Мутация V617F гена *Jak2* – надежный молекулярный маркер болезни и должен рассматриваться как первый диагностический тест миелолипролиферативного заболевания, дебютирующего с тромбозов вен портальной системы (87% от всех случаев среди МПЗ). Наличие латентных (скрытых) форм МПЗ, у больных с тромбозами вен внутренних органов при отсутствии развернутых клинических и гематологических признаков, диагностируется присутствием мутантной *Jak2V617F* и/или установленным диагнозом по биопсии костного мозга.

Роль трансфузии гранулоцитов у детей, больных острым миелоидным лейкозом

В.С. Немировченко, А.В. Попа, И.С. Долгополов, Г.Л. Менткевич

НИИ детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Введение. Тяжелая нейтропения является серьезным осложнением химиотерапии. Доказана прямая взаимосвязь между степенью нейтропении и риском развития инфекций. Терапия острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) сопряжена с длительной нейтропенией после индукционной терапии, что способствует развитию тяжелых инфекций, приводящих к увеличению индукционной смертности. Трансфузия гранулоцитов (ТГ) от здоровых родственных доноров помогает справиться с инфекционными осложнениями. Также мы высказали предположение о возможности развития реакции трансплантат против лейкомии при трансфузии гаплоидентичных клеток реципиенту для увеличения безрецидивной выживаемости у данной категории больных.

Материалы и методы. Проспективно было проанализировано 36 больных с впервые установленным диагнозом ОМЛ в возрасте от 2 мес до 16 лет, получивших курс индукционной терапии. Пациенты были разделены на две группы: 12 (46,15%) получили ТГ с антимикробной терапией, 24 (53,85%) – получали только антимикробную терапию. Из инфекционных осложнений в первой группе были диагностированы: пневмония – у 6 (50%) больных, пневмония и обнаружение патогенной микрофлоры при бактериологическом исследовании образцов крови – у 2 (16,7%), пневмония и нейтропеческий энтероколит – у 1 (8,3%), грибковое поражение печени и рост *Candida albicans* из крови – у 1 (8,3%), инфекционное поражение мягких тканей – у 1 (8,3%) и 1 ребенку (8,3%) была проведена профилактическая ТГ. Во второй группе: фебрильная нейтро-

пения – у 15 (62,5%) больных, пневмония – у 3 (12,5%), нейтропеческий энтероколит – у 2 (8,3%), пневмония и нейтропеческий энтероколит – у 1 (4,2%), сочетание пневмонии и обнаружение *Candida famate* из крови – у 1 (4,2%), инфекционное поражение мягких тканей – у 1 (4,2%) больных ($p = 0,012$). Трансфузию гранулоцитов проводили из расчета $0,8-2,8 \times 10^9/\text{л}$ на 1 кг массы тела реципиента. Не выявлено статистически значимых различий среди групп в ФАВ вариантах ОМЛ, полу, возрасту. В первой группе больных: 8 (66,7%) живы в полной ремиссии, у 3 (25%) развился рецидив заболевания и 1 (8,3%) умер от реинфекции (средняя продолжительность наблюдения 18,8 мес). Во второй группе живы – 15 (62,5%), умерли от прогрессирования или рецидива ОМЛ 9 (37,5%), смертности от инфекционного процесса не было (средняя продолжительность наблюдения 28,9 мес; $p = 0,3$). Длительность нейтропении в первой группе составила $34,3 \pm 3,1$ дня, во второй $31,8 \pm 1,9$ дня. Продолжительность антибактериальной терапии составила $29,5 \pm 1,9$ дней, у больных которым не проводили ТГ, и $34,1 \pm 8,5$ дней у получавших ТГ ($p = 0,49$). Длительность противогрибковой терапии у детей, которым не переливали гранулоциты, составила в среднем $21,8 \pm 2,3$ дня и $29,5 \pm 9,4$ дней противогрибковой ($p = 0,32$).

Заключение. ТГ можно рассматривать как дополнительную меру при тяжелых инфекционных осложнениях у больных с длительной нейтропенией, которые не отвечают на антимикробную терапию. Предварительные данные свидетельствуют об улучшении безрецидивной выживаемости в группе, получивших ТГ, но данные не значимы ($p = 0,3$).

Лечение фолликулярной лимфомы: 10-летний опыт

Е.С. Нестерова, С.К. Кравченко, Э.Г. Гемджян, А.У. Магомедова, И.Б. Капланская, А.М. Ковригина, Е.А. Барях, А.М. Кременецкая

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

Введение. Фолликулярная лимфома (ФЛ) наиболее часто встречающаяся лимфоидная опухоль, составляющая 35% от всех лимфолипролиферативных заболеваний в США и до 22% в мире. Заболевание характеризуется длительным, постоянно рецидивирующим течением и вариабельностью по общей выживаемости. Тактика ведения больных варьирует от наблюдения без терапии до высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией стволовых клеток крови (ауто-ТСКК) или трансплантацией клеток костного мозга (алло-ТСКК). В целях индукции ремиссии наиболее часто применяют курсы химиотерапии по программам R-CHOP, R-CVP, R-F(M)C. Целью данной работы является ретроспективный анализ результатов лечения больных в Гематологическом научном центре за период с 2001 по 2011 г.

Материалы и методы. Проанализированы результаты терапии 82 больных ФЛ – 34 мужчины (41%) и 48 женщин (59%) в возрасте от 27 до 83 лет (медиана возраста 53 года). По критериям FLIP1 всех больных разделили на три группы: в 1-й группе риска – 28 (34%) больных, во 2-й – 15 (18%), в 3-й – 39 (48%). У 14 (17%) больных I цитологическая градация ФЛ, у 40 (49%) – II, у 28 (34%) – IIIA/B. Индукционные курсы проводили по программам R-CHOP, R-CVP, R-F(M)C. В работе использован анализ выживаемости по методу Каплана–Мейера. При расчете общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемостей (в последнем случае в качестве события взяты рецидив, прогрессия или летальный исход от любой причины) время отсчитывали от начала лечения. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.