

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. Морданов<sup>1</sup>, А.Н. Зельцер<sup>1</sup>, О.А. Устаева<sup>1</sup>, Ю.В. Шатохин<sup>1</sup>, Е.В. Бурнашева<sup>1</sup>, С.И. Куцев<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России, Ростов-на-Дону;

<sup>2</sup>ФГБУ Медико-генетический научный центр РАМН; <sup>3</sup>ГБОУ 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 (М.Вассарани 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 бортезомибосодержащей 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 миелопролиферативного 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 миелопролиферативного 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 *Jak2*V617F 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 лимфоидных 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  $p < 0,05$ .