

типированных доноров кроветворных клеток (Оренбург, Петрозаводск, Самара). При проведении исследования использованы следующие методы: метод информационного поиска, метод моделирования, метод анализа "затраты – эффективность", а также молекулярно-генетические, гематологические, иммунологические методы лабораторной диагностики.

Результаты и обсуждение. Для оценки выгоды, ассоциированной с количеством образцов в Регистре, мы смоделировали вероятность подбора образцов ПК различных уровней HLA-совместимости, количество возможных трансплантаций ПК из Регистра и их стоимость, годы сохраненных жизней пациентов, а также рассчитали финансовые затраты на создание банков ПК в зависимости от количества образцов. В период с 2008–2010 гг. Регистром было обработано 270 запросов по подбору подходящих по генотипу образцов ГСК. За это время произошло увеличение Регистра банка ПК с 2500 до 4000 единиц. Ретроспективно мы проанализировали собственные результаты подбора и оценили вероятность нахождения подходящих образцов ПК в Регистре в зависимости от возраста пациентов, клеточности образцов ПК и объема Регистра. Вероятность подбора образцов ПК при дальнейшем увеличении регистра до 200 000 единиц была основана на данных международного донорского регистра костного мозга. Для оценки экономической целесообразности

увеличения регистра образцов ПК мы опирались на показатель фармакоэкономической целесообразности – "порог готовности платить" (ППП), который отражает ту сумму, которую общество готово потратить на достижение определенного терапевтического эффекта. Согласно рекомендациям комиссии по фармакоэкономике ВОЗ, в соответствии с которой ППП рассчитывается путем умножения на три ВВП страны, рассчитанного на душу населения. Для России на основании данных о ВВП на душу населения за 2010 г. ППП составляет 943 436 руб. (31,5 тыс. \$ США). С увеличением объема регистра от 2000 до 200 000 единиц ПК происходит как увеличение затрат – суммы общих финансовых вложений (ТС) с 463 млн руб. до 1,3 млрд руб., так и увеличение эффективности, выраженное в годах сохраненной жизни с 3900 до 5498. Инкрементальный показатель "затраты–эффективность" (ICER) увеличивается от 132 тыс руб. до 1,3 млн руб. на год сохраненной жизни.

Заключение. В условиях здравоохранения РФ с учетом ППП целесообразно создание национального публичного Регистра образцов ПК объемом до 100 000 единиц, при этом показатель увеличения стоимости года сохраненной жизни составит 724 тыс. руб./ICER. Необходимо активное международное сотрудничество (Netcord, BMDW) для увеличения количества возможных трансплантаций ПК из Российского Регистра.

Распределение HLA-гаплотипов у больных онкогематологическими и гематологическими заболеваниями и их сибсов

Е.Г. Хамаганова, Т.П. Чугреева

ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

Введение. Наиболее предпочтительный донор при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – HLA-идентичный сибс (сибсы – потомки одних и тех же родителей, от sibs – sisters/brothers). Совокупность генов HLA, лежащих на одной хромосоме – HLA-гаплотип, на обеих хромосомах – HLA-генотип. Поскольку наследование гаплотипов HLA подчиняется законам Менделя, вероятность совпадения (также как и полного несовпадения) HLA-генотипов у сибсов составляет 25%, вероятность совпадения одного из HLA-гаплотипов – 50%. Увеличение числа сибсов повышает шансы найти среди них HLA-идентичного донора ГСК. Некоторые наблюдения говорят о неравновесном распределении родительских гаплотипов системы HLA в семьях, где имеется ребенок, больной лейкозом, и более частое, чем следует из менделевского расщепления, нахождение в таких семьях HLA-идентичных сибсов. Однако эти наблюдения сделаны до широкого внедрения в практику методов ДНК-типирования HLA-системы. Цель настоящего исследования – определить вероятность нахождения HLA-идентичного сибса для больных онкогематологическими и гематологическими заболеваниями при HLA-типировании в соответствии с современными требованиями к подбору HLA-идентичного родственного донора.

Материалы и методы. В исследование включены 200 больных онкогематологическими и гематологическими заболеваниями и 269 их сибсов, типированных с 2009 г. по февраль 2012 г. по 5 локусам HLA-системы – A/B/C/DRB1/DQB1. Имелось 3 группы больных: 1-я группа ($n = 150$) – больные с одним сибсом, 2-я группа (33 больных и 66 сибсов) – с двумя сибсами, 3-ю группу составили больные ($n = 17$), у которых имелось три сибса и более (всего 53).

Результаты и обсуждение. Проведен анализ наблюдаемого и теоретического расщепления HLA-гаплотипов (Плохинский, 1970). В 1-й группе HLA-фенотипически идентичный (совпадающий с больным на уровне, соответствующем типированию при "низком разрешении", т.е., антигенов HLA) сибс был найден у 41 (27%) больного. У 42 (28%) больных сибсы расходились с больными по обоим гаплотипам, у 67 (45%) больных можно было предполагать наличие HLA-гаплоидентичного сибса. Во 2-й группе HLA-фенотипически идентичный сибс найден у 13 (39%) больных. В 3-й группе – у 8 (47%) больных, из них у 1 больного было 2 HLA-идентичных сибса. В соответствии с EFI стандартами во всех случаях HLA-геноидентичность HLA-фенотипически идентичного донора была подтверждена или точным выведением всех четырех родительских HLA-гаплотипов (при типировании родителей и ближайших родственников), или при типировании при "высоком разрешении" (на уровне аллелей) локусов HLA класса I и/или II.

Заключение. Распределение родительских HLA-гаплотипов среди обследованных больных и их сибсов соответствовало ожидаемому по менделевскому расщеплению. Шанс найти HLA-идентичного донора у больного с одним сибсом не превысил 27%. У больных с двумя и большим количеством сибсов вероятность найти HLA-идентичного родственного донора повышалась. Однако даже у больных, имеющих не менее 3 сибсов, она не достигала 50%. Уменьшение числа больных, для которых имеется возможность подобрать HLA-идентичного родственного донора, также связано с сокращением числа многодетных семей и среднего коэффициента рождаемости. Для этих больных необходим поиск HLA-совместимого неродственного донора.

Сепсис, вызванный энтеробактериями с продукцией β -лактамаз расширенного спектра, у больных гемобластозами

Е.Е. Ходунова, Е.Е. Трушина, Е.Н. Паровичникова, А.А. Магомедова, Г.М. Галстян, Г.А. Клясова

ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

Введение. В настоящее время отмечается увеличение частоты сепсиса, вызванного энтеробактериями с продукцией β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС).

Цель исследования – изучение результатов лечения первого и повторного эпизодов сепсиса, вызванного БЛРС продуцирующими энтеробактериями, у одних и тех же

больных гемобластозами после двух курсов химиотерапии (ХТ).

Материалы и методы. В исследование включены больные гемобластозами и сепсисом, обусловленном БЛРС продуцирующими энтеробактериями. Детекция БЛРС у энтеробактерий была проведена в соответствии с Международными стандартами (CLSI).

Результаты и обсуждение. Сепсис, вызванный БЛРС продуцирующими бактериями, развился у 73 больных в возрасте от 17 до 78 лет (медиана возраста 41 год) за период с 2007 по 2010 гг. В эту группу вошли 19 (26%) больных острым лейкозом, 36 (50%) – лимфомой и 18 (24%) – другими гемобластозами; преобладало развитие сепсиса на этапе индукции (40%) и консолидации (26%) ХТ; у 68 (88%) больных была гранулоцитопения. В этиологии сепсиса доминирующими продуцентами БЛРС были *E. coli* (47%) и *K. pneumoniae* (44%), реже выявляли *E. cloacae* (7,5%) и *P. mirabilis* (1,5%). Выделение бактерий из крови возникло на фоне приема антибиотиков у 23% больных, из них у 5% больных была профилактика фторхинолоном, а у 18% проводилось лечение.

Лечение карбапенемами сепсиса, вызванного энтеробактериями с продукцией БЛС, было проведено 49 (67%) больным, из них как препараты 1-й линии были назначены 10 больным, как препараты 2-й линии – 39 больным. Остальным 21 (29%) больным лечение проводили другими β-лактамами антибиотиками. В этой группе умер 1 (4%) больной от сепсиса, вызванного *K. pneumoniae*. Необходимость в назначении карбапенема после 2-го курса ХТ больным, ранее имевшим сепсис, вызванный энтеробактериями с продукцией БЛРС, была реже (67% против 35%; $p = 0,007$).

Заключение. При сепсисе, вызванном БЛРС продуцирующими энтеробактериями, была зарегистрирована высокая частота летальных исходов, однако, основную долю составили пациенты с резистентным вариантом течения гемобластоза. После 2-го курса ХТ появление фебрильной лихорадки, как и выделение тех же энтеробактерий с продукцией БЛРС из крови, что и при 1-м курсе ХТ, было не у всех больных. Существенное сокращение в назначении карбапенемов после 2-го курса ХТ при фебрильной нейтропении не привело к увеличению летальности.

Мониторинг химерных транскриптов с участием гена *MLL* для оценки прогностического значения минимальной остаточной болезни при остром лимфобластном лейкозе у детей первого года жизни, получающих терапию по протоколу *MLL-baby*

Г.А. Цаур^{1,2}, А.М. Попов^{1,2}, Т.В. Наседкина³, О.В. Каленник³, А.М. Кустанович⁴, О.В. Алейникова⁴, А.Г. Солодовников⁵, Т.О.¹ Ригер², О.В. Стрелева^{1,2}, Е.В. Шориков^{1,2}, Л.И. Савельев^{1,2,5}, Л.Г. Фечина^{1,2}

¹ ГБУЗ СО Областная детская клиническая больница №1; ² ГБУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург;

³ ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва; ⁴ ГУ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Республика Беларусь;

⁵ ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

Введение. Одним из важных методов, помогающих оценивать степень редукции опухолевого клона, является мониторинг минимальной остаточной болезни (МОБ), под которой понимают наличие в организме больного опухолевых клеток в количествах, не распознаваемых стандартными цитологическими методами. Для определения МОБ при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) применяются такие высокочувствительные методы диагностики, как полимеразная цепная реакция (ПЦР) и многоцветная проточная цитометрия. Цель работы – оценка прогностического значения наличия МОБ, определенной путем выявления химерного транскрипта (ХТр) у детей первого года жизни с ОЛЛ и наличием перестроек гена *MLL*, получающих терапию по протоколу *MLL-Baby*.

Материалы и методы. В исследование включены 39 больных в возрасте от 1 дня до 11 мес с различными перестройками гена *MLL*, получавших терапию по протоколу *MLL-Baby*. МОБ выявляли методами ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с детекцией различных химерных транскриптов (ХТр) с участием гена *MLL*. МОБ-негативными считали образцы, в которых ХТр не был обнаружен в ходе как ОТ-ПЦР, так и ПЦР-РВ с чувствительностью не ниже 1×10^{-4} . Образцы костного мозга были взяты на момент диагностики, на 15-й (точка наблюдения 1 – ТН1) и 36-й (ТН2) дни индукционной терапии и далее после каждого курса полностью транс-ретиноевой кислоты (ТН3–ТН9). Результаты терапии оценивали по величине бессобытийной выживаемости (БСВ) и кумулятивной вероятности развития рецидива.

Результаты и обсуждение. Сходимость результатов ОТ-ПЦР и ПЦР-РВ составила 97,3%. Дискордантные образцы были исключены из дальнейшего анализа. Все больные были МОБ-позитивны в ТН1. Затем происходило постепенное нарастание доли МОБ-негативных больных:

с 8% в ТН2 до 67% в ТН5. Наиболее ранней ТН, для которой были получены статистически значимые различия в результатах терапии между группами МОБ-позитивных и МОБ-негативных больных, являлась ТН4. В этой точке наблюдения БСВ в группе МОБ-негативных больных была выше, а кумулятивная вероятность развития рецидива ниже, чем у больных с выявленным наличием МОБ ($0,79 \pm 0,09$ и $0,13 \pm 0,11$, а также $0,20 \pm 0,01$ и $0,85 \pm 0,03$ соответственно; $p = 0,001$ в обоих случаях). Оценка влияния различных факторов на вероятность развития рецидивов показала, что такие показатели как наличие ХТр *MLL-AF4*, инициальное поражение ЦНС, инициальный лейкоцитоз выше $100 \times 10^9/\text{л}$, количество бластов в 1 мкл периферической крови на 8-й день терапии более 1000 и ряд других, оказались статистически незначимыми, а прогностически неблагоприятными факторами в исследуемой группе больных, являлись сохранение МОБ-позитивности в ТН4 ($p = 0,003$) и возраст младше 6 мес ($p = 0,001$). При сравнении этих параметров в многофакторной модели единственным независимым прогностическим фактором осталось сохранение МОБ-позитивности в ТН4 (отношение опасности 3,771; 95% ДИ (1,033–13,674; $p = 0,044$)). Сохранение МОБ в ТН4 было связано с неблагоприятным исходом заболевания и внутри группы высокого риска (больные с наличием ХТр *MLL-AF4*). Еще одним прогностически неблагоприятным фактором являлась величина МОБ более 0,1% в ТН3 – отношение опасности 4,250; 95% ДИ (1,159–15,585; $p = 0,029$). При сравнении величины МОБ более 0,1% в ТН3 и сохранения МОБ-позитивности в ТН4 между собой показано, что эти показатели обладают приблизительно равным прогностическим значением.

Заключение. Результаты определения МОБ имеют важное прогностическое значение при ОЛЛ с наличием перестроек гена *MLL* у детей первого года жизни, получающих терапию по протоколу *MLL-Baby*.