

Роль полной и очень хорошей частичной ремиссии в сохранении выживаемости без признаков прогрессии после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой

О.С. Покровская, Л.П. Менделеева, Е.С. Урнова, Т.В. Гапонова, И.В. Гальцева, Л.А. Кузьмина, Е.О. Грибанова, Н.Н. Калинин, Э.Г. Гемджян, Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

Введение. Высокие дозы мелфалана с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) широко используют в качестве консолидации противоопухолевого ответа у больных множественной миеломой (ММ) моложе 65 лет. Цель работы – оценка влияния полноты противоопухолевого ответа на показатели общей выживаемости и выживаемости без признаков прогрессии заболевания у больных, подвергавшихся ауто-ТГСК.

Материалы и методы. С июня 2000 г. по апрель 2012 г. в отделении высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга Гематологического научного центра ауто-ТГСК была выполнена 126 больным ММ (66 мужчин и 60 женщин) в возрасте 29–67 лет (медиана возраста 53 года). У 69 (55%) больных была диагностирована миелома G, у 25 (20%) – миелома A, у 24 (19%) – миелома B₁, у остальных 8 (6%) больных – по два случая миеломы M, миеломы D, несекретирующей формы и плазмноклеточного лейкоза. Стадию болезни у 47 (37,3%) больных расценивали как II и у 79 (62,7%) – как III. В качестве индукционной терапии проводили курсы VAD и/или бортезомиб + дексаметазон ± доксорубин ± циклофосфан. Мобилизацию ГСК выполняли с использованием циклофосфана 4–6 г/м² с последующим назначением Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг. В результате мобилизации за 1–6 (в среднем 3) аферезов было заготовлено 16,2 × 10⁶/кг (2,06–106 × 10⁶) CD34⁺-клеток. Предтрансплантационное кондиционирование проводили мелфаланом 200 мг/м². У 45 (35,7%) больных выполнена однократная ауто-ТГСК и у 81 (64,3%) – двойная. Противоопухолевый ответ оценивали согласно критериям IMWG.

Результаты и обсуждение. На момент выполнения трансплантации у 78 (61,9%) больных была достигнута полная ремиссия (ПР) или очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР). Время наблюдения за больными после ауто-ТГСК составило от 0,3 до 124 мес (в среднем 28 мес). После завершения высокодозной терапии у 84 (66,7%) больных была достигнута ПР + ОХЧР. Летальность связанная с трансплантацией составила 0,8%, (от инфекционных осложнений умерла 1 больная). 7-Летняя общая выживаемость во всей группе составила 61,4%. Выживаемость без признаков прогрессии в течение 5 лет – 48,9%, в течение 7 лет – 23,1%. На настоящий момент времени живы 104 (82,5%) больных. У больных, достигших ПР + ОХЧР до ауто-ТГСК, показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессии были выше, чем у больных, достигших лишь ЧР. У больных с ПР + ОХЧР 5-летняя общая выживаемость составила 80% и выживаемость без прогрессии – 58,7%, тогда как у больных с ЧР и стабилизацией ММ перед ауто-ТГСК 5-летняя ОВ была 63,1% и ВВП – 31%. При достижении ПР + ОХЧР после ауто-ТГСК также наблюдалась более длительная ОВ и ВВП ($p = 0,05$). При этом не получено существенных различий в ВВП у больных, сохранивших ПР + ОХЧР после ауто-ТГСК и у больных, у кого лишь после трансплантации была достигнута ПР + ОХЧР.

Заключение. Высокодозная химиотерапия с последующей ауто-ТГСК является безопасным и хорошо переносимым методом лечения больных ММ. У больных, достигших ПР + ОХЧР, отмечены более высокие показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессии по сравнению с больными, достигшими лишь ЧР.

Полиморфизм -786 T/C гена эндотелиальной синтазы оксида азота как фактор риска рецидивирующего течения венозного тромбоза

А.П. Полякова, Н.Б. Салтыкова, Ю.С. Дрижун, Е.В. Кустова, В.М. Шмелева, М.Н. Блинов, В.Д. Каргин, С.И. Капустин

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

Введение. Оксид азота (NO) является основным вазодилатирующим веществом, синтезируемым эндотелием сосудистой стенки. Он образуется в процессе конверсии L-аргинина в L-цитруллин под действием эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Экспрессия и активность этого фермента зависит от целого ряда различных факторов, в том числе, генетических. Нуклеотидная замена T-786C приводит к снижению транскрипции гена eNOS и уменьшению продукции NO-синтазы эндотелиальными клетками. В литературе широко представлены данные о вовлеченности полиморфизма гена eNOS в патогенез артериального тромбоза, в то время как, его роль в развитии венозного тромбоза (ВТ) практически не изучалась. В этой связи, представляется интересным изучение особенностей аллельного полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы у больных с различными клиническими проявлениями ВТ.

Материалы и методы. В исследование включили 41 пациент (71 мужчина и 70 женщин, средний возраст 36,1 ± 10,3 года), с признаками ВТ в анамнезе, из них 25 больных с рецидивирующим течением тромбоза и 169 доноров крови (контрольная группа). Детекцию аллельных вариантов гена eNOS (-786 T/C) проводили методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом и разделением фрагментов в полиакриламидном геле. Для оценки различий в распределении аллелей и генотипов между группами больных

и здоровых лиц использовали показатель "отношения шансов" (OR – odds ratio) с 95% доверительным интервалом (CI – confidence interval) и p -значение, полученные с помощью точного критерия Фишера. При статистической обработке данных использовали программу GraphPad Prism 5.0.

Результаты и обсуждение. Анализ частот встречаемости аллелей и генотипов гена eNOS не выявил существенных различий между общей группой больных с ВТ и контролем. Однако при оценке распределения генотипов у пациентов с различными клиническими проявлениями ВТ, в группе пациентов мужского пола с рецидивирующим течением заболевания отмечено статистически значимое увеличение доли носителей мутантного аллеля (-786C) гена eNOS по сравнению с больными, имевшими в анамнезе единственный эпизод ВТ (91,7% против 51,1% соответственно, OR = 10,5; 95% CI: 1,3–88,5; $p = 0,02$). Гетерозиготный генотип eNOS -786CC обнаруживали в 1,6 раза чаще у лиц с повторными эпизодами ВТ (75% против 47,3% в группе лиц с единственным эпизодом ВТ, OR = 6,6; 95% CI: 1,6–28,4; $p = 0,008$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что полиморфизм -786 T/C гена eNOS может играть определенную роль в патогенезе ВТ. Носительство мутантного аллеля гена eNOS может влиять на характер течения тромботического процесса и способствовать рецидивированию ВТ у мужчин.

Структурно-функциональные особенности поражения печени у больных онкогематологическими заболеваниями на этапе клинико-гематологической ремиссии

Т.И. Поспелова, Т.А. Агеева, В.Д. Коптев, М.И. Лосева

ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России; Городской гематологический центр; Городская клиническая больница №2, Новосибирск

Введение. Основным органом, метаболизирующим химиотерапевтические препараты и токсические продукты ме-

таболизма при лечении гемобластозов (ГБ), является печень. Функция ее может значительно нарушаться при интенсифи-

кации программ полихимиотерапии (ПХТ), присоединении вирусной инфекции. Цель исследования – оценка функционально-морфологического состояния печени у больных ГБ в отдаленный период лечения – на этапе клинико-гематологической ремиссии.

Материалы и методы. Обследованы 248 больных ГБ – лимфогранулематозом (ЛГМ), неходжкинской злокачественной лимфомой (НХЛ), острым лейкозом в период ремиссии, продолжительность которой, в среднем, составила $24 \pm 5,1$ мес. Все больные получили стандартную ПХТ, а больные ЛГМ и НХЛ – еще и лучевую терапию. У 6,2% больных при проведении ПХТ использовали гемотрансфузии.

Результаты и обсуждение. При клиническом обследовании у 92,9% больных отмечен астеновегетативный синдром, у 67,9% – диспепсический синдром, у 46,4% – боли в правом подреберье. При исследовании функционального состояния печени у 65,2% обследуемых выявлен синдром гепатодепрессии, у 43,5% – синдром холестаза. У 22% больных отмечено повышение уровней трансаминаз, что расценено как синдром цитолиза. Степень выраженности этих изменений была минимальной. При проведении больным ультразвукового исследования у 22% обследуемых отмечена гепатомегалия, а у 55,2% – диффузные изменения в печени. Все больные были обследованы на гепатиты В и С с использованием иммуноферментных методов и ПЦР-диагностики. Оказалось, что у 50% больных выявлены маркеры вирусных гепатитов В и

С, причем у 33,3% – в фазе репликации вируса. При оценке печеночного кровотока с помощью доплерографического исследования гепатолиенальной системы выявлено расширение печеночных вен у 31,6% больных, признаки портальной гипертензии – у 23,7%. Снижение линейной и объемной скоростей в воротной вене зарегистрировано у 28,9% и 51,3% соответственно. При морфологическом исследовании биоптатов печени у всех больных выявлен хронический гепатит минимальной (21,4%), слабовыраженной (59,5%) и умеренно выраженной (19,1%) степени активности, с фиброзом I–III степени. У 18,4% больных отмечена трансформация в цирроз печени. У 43,5% больных определялся выраженный холестаз.

Заключение. У подавляющего большинства больных ГБ в период клинико-гематологической ремиссии отмечено значительное нарушение функционально-морфологического состояния печени – развивается хронический гепатит, а у части больных цирроз печени. Причинами этого, вероятно, являются токсичность ПХТ и репликация вирусной инфекции. Особенности этих гепатитов являются выраженные морфологические изменения при минимальных биохимических и неяркой клинической картине. Нами разработана программа лечения поражений печени у больных ГБ на этапе клинико-гематологической ремиссии, включающая, в зависимости от выявленных морфологических изменений, препараты урсодезоксихолевой кислоты, гепатопротекторы, эссенциальные фосфолипиды, интерфероны.

Результаты лечения больных гемофилией в Городском гематологическом центре Новосибирска

Т.И. Поспелова, И.Н. Нечунаева, Л.Н. Грицай, Л.М. Маслова, Е.В. Мельниченко

ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России; Городской гематологический центр, Городская клиническая больница №2, Новосибирск

Введение. Основным принципом лечения больных гемофилией является проведение своевременной адекватной заместительной гемостатической терапии факторами свертывания крови VIII и IX, позволяющей восполнить дефицит фактора в плазме до необходимого уровня.

Материалы и методы. По данным городского гематологического центра в городе Новосибирске на диспансерном учете у гематолога состоит 40 больных гемофилией А и В, из них гемофилией А страдают 38 (95%) и 2 (5%) гемофилией В. Средний возраст 39,8 года. Тяжелая степень заболевания зарегистрирована у 18 (47,5%) больных, средняя степень – у 20 (50%), легкая – у 2 (2,5%). У всех пациентов определен уровень фактора свертывания и ингибитора, проведены рентгенологические исследования деформированных суставов. В настоящее время 100% больных Новосибирска получают лечение в домашних условиях: по требованию – 32,5%, в режиме вторичной профилактики – 67,5% больных. В лечении больных гемофилией А/В в г. Новосибирске применяют преимущественно плазменные концентраты фактора VIII/IX, препараты рекомбинантного фактора получает 1 больной.

Результаты и обсуждение. Основной проблемой лечения гемофилии является развитие ингибиторной формы. Среди пациентов, получающих терапию концентратами фактора VIII/IX в течение 5 лет наличие ингибитора в низких титрах (менее 5 BE) зарегистрировано у 4 больных и в высоком титре (15 BE) у 1 больного: у 4 больных проводили терапию реком-

бинантным фактором VII (эптаког альфа) по факту геморрагических эпизодов из расчета 90 мкг на 1 кг массы тела и у 1 больного из расчета 270 мкг/кг. В настоящее время у всех больных при контрольном исследовании ингибитор не выявлен. Анализ результатов профилактического лечения, проводимого больным гемофилией в течение 6 лет, выявил следующие положительные изменения: значительно уменьшилась частота спонтанных гемартрозов, общее количество обращений взрослых больных к гематологу сократилось до 2–3 случаев в год (без учета выписки рецептов), резко сократилось количество госпитализаций (со 119 в 2005 г. до 9 в 2011г). Внедрение в современное здравоохранение программы "7 нозологий" позволяет оказывать высокотехнологичную специализированную помощь больным гемофилией: в течение 5 лет в ГНЦ (Москва) эндопротезирование суставов провели 22 больным (3 – тазобедренных и 19 – коленных), что значительно снизило процент инвалидизации в данной группе пациентов.

Заключение. Проведенный анализ эффективности лечения больных гемофилией в Новосибирске свидетельствует о том, что использование заместительной терапии концентратами факторов свертывания с одной стороны дает больным возможность учиться и работать, вести обычный образ жизни, что, несомненно, приводит к улучшению качества жизни, с другой стороны – приводит к уменьшению количества госпитализаций, а также и обращений к специалистам, что оправдывает экономические затраты на лечение.

Отдаленные последствия противоопухолевой терапии гемобластозов и подходы к реабилитации больных

Т.И. Поспелова, Г.С. Солдатова, Л.А. Пуртова, Т.А. Агеева, Л.М. Маслова, М.И. Лосева

ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России; Городской гематологический центр, Городская клиническая больница №2, Центральная клиническая больница СО РАН, Новосибирск

Введение. У подавляющего большинства больных после полихимиотерапии (ПХТ) и лучевой терапии формируются клинико-функциональные и органические изменения различных органов, чаще в виде полиорганной недостаточности, что значительно снижает качество жизни больных. Указанное требует особого внимания в плане возможной защиты органов и тканей при проведении комплексной и интенсивной ПХТ, а в последующем делает необходимым проведение этапного кон-

троля за функциональным состоянием органов и длительной реабилитации в период ремиссии. Цель исследования – оценка эффективности программы реабилитации больных гемобластозами, перенесших химиолучевую терапию, в период клинико-гематологической ремиссии заболевания.

Материалы и методы. Группу обследуемых составили 248 больных острым лейкозом, лимфомой Ходжкина и неходжкинской злокачественной лимфомой, получившие стан-