

мембране опухолевых клеток, различается иммунофенотипическая характеристика бластных клеток, отмечают различия в чувствительности опухолевых клеток к воздействию глюкокортикоستيоидами и динамике минимальной резидуальной болезни (МРБ). Российская научно-исследовательская группа по изучению острых лейкозов в 2008 г. инициировала новое многоцентровое исследование по лечению Ph-негативных ОЛЛ, основными принципами которого стали: непрерывность лечения с модификацией доз цитостатических препаратов в зависимости от глубины миелосупрессии; оценка чувствительности опухолевых клеток к преднизолону и замена его дексаметазоном при обнаружении более 25% бластных клеток в костном мозге после 7 дней предфазы; увеличение длительности применения (2,5 года) и суммарной дозы нативной аспарагиназы (590 000 МЕ/м²); поздняя интенсификация (2 курса консолидации с применением высоких доз метотрексата и цитарабина) для больных с сохраняющейся МРБ.

Материалы и методы. С ноября 2008 г. по январь 2012 г. в исследование были включены 150 больных (62 женщины и 88 мужчин) из 24 центров Российской Федерации в возрасте от 15 до 55 лет (медиана 28 лет). Иммунофенотипирование выполнено у 100 больных: у 67% больных определен В-клеточный и у 33% – Т-клеточный вариант ОЛЛ. Цитогенетическое исследование выполнено только у 90 (60%) больных, из них у 42 (47%) определен нормальный кариотип. В соответствии с исходными параметрами 26% больных отнесены к группе стандартного риска (лейкоцитоз ниже $30 \times 10^9/\text{л}$ для В-клеточных ОЛЛ и ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ для Т-клеточных ОЛЛ; common-V, пре-V и кортикальный Т-клеточный варианты ОЛЛ; отсутствие транслокации t(4;11); уровень активности ЛДГ менее 960 МЕ) и 59% больных – к группе высокого риска. У 15% больных группа риска не определена.

Результаты и обсуждение. Информация по итогам предфазы была представлена о 110 больных, из которых у 64% в

костном мозге обнаруживалось 25% бластных клеток и более. Доля нечувствительности ОЛЛ к преднизолону у больных из группы стандартного риска составила 50%, из группы высокого риска – 69% ($p = 0,04$). Результаты индукционной терапии проанализированы у 118 больных. Частота достижения ремиссии была высокой в обеих группах больных и составила 94% у больных из группы стандартного риска и 91% у больных из группы высокого риска. Ранняя летальность составила 6% (умерли 7 больных). Рефрактерные формы ОЛЛ отмечены у 3 (2,5%) больных. Терапия аспарагиназой в связи с токсичностью препарата отменена у 19% больных, что не повлияло на результаты общей и безрецидивной выживаемости. Интенсификация терапии с помощью курсов высокодозной консолидации позволило достичь отсутствия МРБ только у 2 из 7 проанализированных больных. При медиане наблюдения 11 мес (1–36 мес) в постремиссионном периоде умерли 6 (5,5%) из 108 больных, рецидивы диагностированы у 18 (16,6%) больных. Так, при длительности наблюдения 36 мес общая и безрецидивная выживаемость составили 72,4% и 60,5% соответственно. При анализе долгосрочных результатов значимые различия были получены у больных с нормальным кариотипом и тех, у кого определялись любые аномалии: общая выживаемость – 84,6% по сравнению с 71,9% ($p = 0,04$), безрецидивная выживаемость – 89% в сравнении с 70% ($p = 0,03$) соответственно.

Заключение. При анализе таких факторов риска как возраст, число лейкоцитов в дебюте, активность ЛДГ, чувствительность бластных клеток к преднизолону, перерывы в лечении, отмена терапии аспарагиназой не получено статистически значимых различий в результатах общей и безрецидивной выживаемости. Достоверным фактором прогноза, определяющим благоприятное течение заболевания, явилось отсутствие хромосомных aberrаций у взрослых больных Ph-негативным ОЛЛ.

Тактика ведения и исходы беременности у женщин с хроническими миелопролиферативными заболеваниями

Е.С. Полушкина¹, Р.Г. Шмаков¹, Н.Д. Хорошко², М.А. Соколова², Н.В. Цветаева²

¹ ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. В.И. Кулакова Минздравсоцразвития России;

² ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

Введение. Сочетание хронических миелопролиферативных заболеваний (ХМПЗ) с беременностью встречается достаточно редко, однако в последние годы наблюдается тенденция к увеличению частоты их выявления у женщин репродуктивного возраста. Это требует разработки особого подхода к подготовке и ведению беременности у данной группы пациенток. Целью данного исследования явились разработка программы подготовки к беременности, тактики ее ведения и изучение особенностей течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с ХМПЗ.

Материалы и методы. Ретроспективно было проанализировано течение 41 беременности у 21 женщины (1-я группа), которым специфическое лечение лейкоза не проводилось, либо было неадекватным. В проспективную группу (2-я группа) вошли 46 женщин с ХМПЗ, которым во время беременности проводилось лечение по разработанному алгоритму. В исследование вошли пациентки с основными видами ХМПЗ: с эссенциальной тромбоцитемией, истинной полицитемией и первичным миелофиброзом. Всем женщинам проводили исследование показателей периферической крови и системы гемостаза каждые 2 нед, а также определение мутаций генов, сопряженных с наследственной тромбофилией, волчаночного антикоагулянта, уровня гомоцистеина, антител к кофакторам фосфолипидов и гематологическое обследование, включающее трепанобиопсию костного мозга и определение мутации гена *JAK2*. Помимо тщательного наблюдения алгоритм подготовки, ведения беременности, родов и послеродового периода

женщин с ХМПЗ включал проведение специальной терапии, направленной на снижение числа клеток крови (циторедуктивная терапия, эритроцитаферез), коррекцию показателей системы гемостаза (антиагрегантная, антикоагулянтная терапия, плазмаферез), своевременное лечение акушерских осложнений и витаминотерапию. Для циторедуктивной терапии был использован рекомбинантный интерферон α .

Результаты и обсуждение. В 1-й группе искусственное прерывание беременности по медицинским показаниям было произведено в 3 (7,3%) случаях, без адекватной терапии репродуктивные потери составили 65,8%. В структуре репродуктивных потерь преобладали самопроизвольные выкидыши на разных сроках – 15 (36,6%) беременностей, в 2 (4,9%) случаях диагностирована неразвивающаяся беременность, в 8 (19,5%) – антенатальная гибель плодов (1 двойня). Преждевременными родами завершились 14,6% беременностей, своевременные роды произошли в 17,1% случаев. Из 46 беременностей во 2-й группе 2 (4,3%) закончились искусственным прерыванием по медицинским показаниям. При использовании разработанного алгоритма неблагоприятные исходы беременностей отмечены лишь в 4,5% (2 случая). Произошли один самопроизвольный выкидыш и неразвивающаяся беременность. Преждевременными родами закончились 5 (10,9%) беременностей, своевременными – 37 (80,4% беременностей) ($p = 0,000001$, ОШ 0,07; 95% ДИ: 0,018; 0,232). Беременность протекала без осложнений в 2 (15,4%) и в 14 (33,3%) случаях в 1-й и 2-й группах соответственно. Из осложнений беремен-

ности наиболее часто наблюдалась угроза прерывания – в 10 (76,9%) и 22 (52,4%) случаях ($p = 0,2$), анемия – в 4 (30,8%) и в 13 (31%) в 1-й и 2-й группах соответственно. В 1-й группе 30,8% беременностей осложнились развитием плацентарной недостаточности (ПН), в том числе с синдромом задержки развития плода (СЗРП) в 2 случаях. Несмотря на проводимую терапию у 11,2% женщин 2-й группы развилась ПН, в том числе в 3 случаях (10,3%) с СЗРП. Таким образом, у женщин

с ХМПЗ при отсутствии лечения репродуктивные потери составляют 65,8%, осложнения беременности наблюдаются в 84,6% случаев. Создание программы подготовки, ведения беременности, родов и послеродового периода у женщин с ХМПЗ привело к статистически значимому снижению репродуктивных потерь до 4,5% ($p = 0,000005$; ОШ 24,2; 95% ДИ: 4,8; 225,9) и тенденции к снижению числа осложнений беременности – до 66,7% ($p = 0,5$).

Сравнение результатов определения минимальной остаточной болезни методом проточной цитометрии и выявления химерного транскрипта в ходе полимеразной цепной реакции при ОЛЛ у детей

А.М. Попов^{1,2}, Г.А. Цаур^{1,2}, Е.В. Шориков^{1,2}, С.В. Цвиренко^{1,3}, Л.И. Савельев^{1,2,3}, Л.Г. Фечина^{1,2}

¹ ГБУЗ СО Областная детская клиническая больница № 1; ² ГБУЗ СО Центр организации специализированных видов медицинской помощи "Институт медицинских клеточных технологий"; ³ ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

Введение. Цель исследования – оценить сопоставимость результатов определения минимальной остаточной болезни (МОБ) при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) у детей методами проточной цитометрии и полимеразной цепной реакции (ПЦР) с выявлением химерных транскриптов (ХТр).

Материалы и методы. В исследуемую группу вошли 77 больных, в том числе 3 больных Т-клеточными ОЛЛ (Т-ОЛЛ) и 74 – ОЛЛ из В-линейных предшественников. У 22 больных обнаружен ХТр *MLL-AF4*, у 4 – *MLL-MLLT1*, у 3 – *MLL-EPS15*, у 6 – *MLL-MLLT3*, у 34 – *ETV6-RUNX1*, у 4 – *TCF3-PBX*, у 1 – *BCR-ABL* и у 3 – *SCL-TAL1*. Был исследован 331 образец костного мозга, взятый на разных стадиях терапии. МОБ определяли одновременно проточной цитометрией, ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ).

Результаты и обсуждение. Качественная сходимость результатов проточной цитометрии и ПЦР составила 86,7%. Детальный анализ результатов показал, что сходимость результатов определения МОБ не зависела от типа определяе-

мой молекулярной перестройки ($p = 0,879$), наличия в образце нормальных В-линейных предшественников ($p = 0,123$) и иммунофенотипа опухолевых клеток ($p = 0,300$), но существенно различалась между образцами, взятыми во время индукционной терапии и во время консолидации/интенсификации (78,3% и 91,2% соответственно; $p = 0,002$).

Заключение. Несмотря на то, что прямое количественное сопоставление результатов определения МОБ различными методами невозможно, кинетика величины МОБ во время терапии сходна для проточной цитометрии и ПЦР-РВ. У больных с наличием ХТр, с нашей точки зрения, во время индукционной терапии и в начале консолидации/интенсификации, когда необходимо количественное определение МОБ, предпочтительнее использовать данные проточной цитометрии. В то же время, в последующих ТН, когда достаточно только качественного определения МОБ, предпочтительнее использовать результаты определения ХТр в ходе ПЦР вследствие более высокой чувствительности данного метода.

Инвазивные микозы, обусловленные мицелиальными возбудителями у больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

М.О. Попова, В.Н. Вавилов, А.Г. Волкова, О.И. Долгов, И.Б. Баранова, Л.С. Зубаровская, Н.Н. Клишко, Б.В. Афанасьев

Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Введение. Цель исследования – определение частоты, этиологии, клинических проявлений и исхода инвазивных микозов (ИМ), обусловленных мицелиальными возбудителями у взрослых больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Материалы и методы. В период с 2000 по 2010 г. в исследование включены 237 больных (87 женщин и 150 мужчин) в возрасте 18–66 лет (медиана возраста 27 лет) с диагнозом: острый лейкоз – у 151, миелопролиферативные заболевания – у 45, лимфома – у 25, апластическая анемия – у 12, другие заболевания – у 4 больных; ремиссия/рецидив основного заболевания на момент трансплантации наблюдалась у 113 из 124 больных. Характеристика трансплантации: аллогенная родственная – у 109, аллогенная неродственная – у 128 больных. Донор полностью HLA-совместимый – у 199, частично HLA-совместимый – у 38 больных. Режимы кондиционирования были: миелоаблативный – у 124, со сниженной токсичностью – у 113 больных. Источником трансплантата явились: периферические стволовые клетки крови (ПСКК) – у 115, костный мозг (КМ) – у 115, ПСКК + КМ – у 7 больных. Диагноз инвазивного микоза поставлен на основании критериев EORTC/MSG 2008.

Результаты и обсуждение. Частота вероятного и доказанного ИМ, обусловленного мицелиальными возбудителями согласно критериям EORTC/MSG 2008, была у 48 (20,3%)

больных. Самым частым ИМ был инвазивный аспергиллез (ИА) – у 45 (19%), мукоормикоз – у 3 (1,3%). При исследовании ежегодной частоты ИМ в течение периода наблюдения обнаружено уменьшение частоты ИА в течение последних 3 лет, и появление мукоормикоза с 2008 г. Возбудителями ИА были: *A. fumigatus* (60%), *A. niger* (20%), *A. flavus*, *A. ochracea* и *A. terreus* (9%), а также неидентифицированные *Aspergillus* spp. (11%). Возбудителями мукоормикоза были: *Mucor* spp. (67%), *Rhizopus* spp. (33%). Медиана срока возникновения ИА составила 34 (3–610) дня, мукоормикоза – 44 (30–68) дня после ТГСК. Клинические проявления ИМ неспецифичны, обусловлены органом поражения. Наиболее частыми клиническими проявлениями были: резистентная к антибактериальным препаратам широкого спектра действия лихорадка с температурой выше 38°C (96%), кашель (68%) и одышка (71%). Кровохарканье отмечено у 3 (5,5%) больных. Суммарно, изолировано и в сочетаниях поражались: легкие (97,9%), придаточные пазухи носа (16,7%), центральная нервная система (12,5%), кровь (6,3%), мягкие ткани (2%), другие (8,3%). Поражение одного органа выявлялись в 73%, поражение двух, трех органов и систем и более составило 27%. Общая выживаемость в течение 12 нед от установления диагноза ИМ у больных ИА составила 66,7%, что значительно лучше, чем у больных мукоормикозом – 33,3%; $p = 0,08$ (log-rank). Атрибутивная летальность составила 2%. От мукоормикоза легких (легочное кровотечение) умер