

учный центр, Москва; НИИ клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск; гематологические отделения областных клинических больниц).

С января 2005 г. по апрель 2012 г. зарегистрировано 315 больных АА. Данная работа посвящена результатам ИСТ взрослых больных АА, получавших лечение в 2005–2011 гг.

Результаты и обсуждение. Оценку результатов лечения провели у 173 больных (58% мужчин и 42% женщин) в возрасте от 16 до 72 лет (медиана возраста 23 года), в программу лечения которых были включены антитимоцитарный глобулин в сочетании с циклоспорином. Тяжелую АА диагностировали у 75% больных, нетяжелая АА – у 25%. Оценку результатов проводили согласно общепринятым критериям: клиничко-гематологическое улучшение, частич-

ная и полная ремиссия. На лечение ответили 139 (80%) из 173 больных, при этом ремиссии были получены у 107 из 139 ответивших на ИСТ больных. Рецидивы наблюдались у 13% больных. Общая 7-летняя выживаемость составила 75%. В течение анализируемого периода времени (7 лет) число гематологических центров, принимающих участие в исследовании и имеющих возможности проведения больным АА современной иммуносупрессивной терапии (антитимоцитарный глобулин в сочетании с циклоспорином), увеличилось с 5 до 14. При этом большинство больных ответили на комбинированную ИСТ развитием стабильных ремиссий.

Заключение. Сохраняется проблема лечения рефрактерных АА, требующая дальнейших совместных исследований.

Роль трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в лечении лимфом

Н.Б. Михайлова, Е.В. Кондакова, А.А. Власов, Е.С. Борзенкова, О.С. Успенская, Н.Э. Осипова, Б.В. Афанасьев

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

Введение. Основной проблемой в лечении лимфом в эру моноклональных антител остаются рецидивы заболевания, развившиеся из лимфомных клеток, резистентных не только к химиопрепаратам 1-й линии, но и к моноклональным антителам, в частности к ритуксимабу (при неходжкинских лимфомах). В основном лечение рецидивов у больных моложе 65 лет без тяжелых сопутствующих заболеваний основано на применении препаратов 2-й линии, не имеющих перекрестной токсичности с препаратами 1-й линии и высокодозной полихимиотерапии под защитой трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Показания к ауто-ТГСК разработаны и опубликованы в виде рекомендаций EBMT. Основная причина неудач ауто-ТГСК – резистентность заболевания и, как следствие, посттрансплантационные рецидивы.

Материалы и методы. Для улучшения результатов лечения больных с рецидивами и резистентными формами лимфом в Институте детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой использовали следующие методы: прогнозирование риска посттрансплантационного рецидива с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), применение новых режимов кондиционирования, использование адаптивной иммунотерапии (алло-ТГСК с последующим переливанием донорских лимфоцитов). В случае первичной резистентности возможно применение тандемной трансплантации: аутологичной–аллогенной.

Результаты и обсуждение. В период с 2008 г. у 64 больных агрессивными неходжкинскими лимфомами и лимфомой Ходжкина (НХЛ и ЛХ) перед и после ауто-ТГСК выполняли ПЭТ для определения метаболической активности опухоли. Выживаемость больных, у которых удалось достичь ПЭТ-отрицательный статус перед ауто-ТГСК была существенно лучше, чем у ПЭТ-положительных больных: 3-х летняя общая выживаемость (ОВ) составила 87% против 42% ($p = 0,013$). У 7 больных с высоким риском рецидива ЛХ после

ауто-ТГСК с декабря 2011 г. применен новый режим кондиционирования с включением бендамустина в дозе 140 мг/м² в течение 2 дней, мелфалана 140 мг/м², вепезида 200 мг/м² в течение 4 дней, цитозара 200 мг/м² в течение 4 дней (ВеЕАМ). В качестве контрольной группы выбрали 18 больных, сравнимых по риску рецидива, возрасту, предлеченности. В результате не выявлено различий по времени восстановления гемопоэза, нефротоксичности, гепатотоксичности, однако в группе с бендамустином было меньше эпизодов фебрильной нейтропении, реже использовали заместительную гемокомпонентную терапию. Посттрансплантационной летальности не было. Непосредственно после ауто-ТГСК полная ремиссия была получена у 6 больных, частичная ремиссия (в группе с режимом кондиционирования ВеЕАМ) – у 1 больного. Бендамустин был также включен в режим кондиционирования при алло-ТГСК у 2 больных ХЛЛ и у 1 больного ЛХ. Мы применили немиелоаблативный режим (бендамустин 120 мг/м² в течение 3 дней, флударабин 25 мг/м² в течение 3 дней, ритуксимаб 1000 мг/м² 1 раз в неделю на дни -14, -7, +1, +8). Режим впервые был предложен в М.Д. Anderson центре для лечения НХЛ. У больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) получена полная ремиссия заболевания, продолжающаяся до настоящего времени. У пациентов с ХЛЛ кондиционирование и весь посттрансплантационный период проведен амбулаторно в условиях дневного стационара. Следует отметить отсутствие инфекционных осложнений, у пациентов, получивших аллоТГСК амбулаторно.

Заключение. Выполнение ПЭТ перед ауто-ТГСК у пациентов НХЛ и ЛХ позволяет прогнозировать результаты ауто-ТГСК; включение бендамустина в режимы кондиционирования как при ауто-ТГСК, так и при алло-ТГСК не увеличивает токсичность ХТ. Немиелоаблативный режим (бендамустин + флударабин + мегадозы ритуксимаба) нетоксичен, эффективен и позволяет провести алло-ТГСК в амбулаторных условиях.

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных ХМЛ во 2-й и последующей хронической стадии, акселерации или бластном кризе

Е. Морозова¹, Т. Забелина², А. Цандер², Ф. Айук², У.Бахер², Б. Афанасьев¹, Н. Крегер²

¹ Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П. Павлова; ²Клиника трансплантации костного мозга, Университетская клиника Hamburg

Введение. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) сохраняет значимость как терапевтический метод у больных хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) при развитии резистентности к терапии ингибиторами тирозинкиназ. Результаты алло-ТГСК у больных с продвинутыми стадиями течения ХМЛ значительно хуже,

чем у больных в первой хронической фазе. Цель работы – оценить эффективность алло-ТГСК у больных с продвинутыми стадиями ХМЛ.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ долгосрочных результатов терапии в группе из 66 больных (41 лиц мужского пола и 25 – женского в возрасте

6–75 лет, средний возраст 44 года) с продвинутыми стадиями ХМЛ, получивших алло-ТГСК с миелоаблативным ($n = 50$) или немиелоаблативным ($n = 16$) кондиционированием от совместного родственного ($n = 20$), совместного неродственного ($n = 28$), частично совместимого неродственного ($n = 18$) донора. На момент алло-ТГСК 21 больной находился в фазе акселерации, 22 – во второй или последующей хронической фазе, 23 – в бластном кризе. С момента установки диагноза до выполнения алло-ТГСК прошло в среднем 22 мес (3–171 мес).

Результаты и обсуждение. На момент анализа жив 31 больной. Средний срок наблюдения составляет 62 мес (3–203 мес). 10-Летняя общая выживаемость (ОВ) равна 44% (95% ДИ; 30–58%), безрецидивная общая выживаемость (БРВ) –

35% (95% ДИ; 21–49%). При многофакторном анализе не установлено зависимости ОВ и БРВ от следующих факторов: возраста больного, типа и степени совместимости реципиента с донором, источника гемопоэтических стволовых клеток, интенсивности режима кондиционирования и времени с момента постановки диагноза до алло-ТГСК. Факторы, отрицательно влияющие на выживаемость: использование цитомегаловирус (ЦМВ)-отрицательного донора для ЦМВ-положительного реципиента (ОР 3,28; 95% ДИ; 1,44–7,47; $p = 0,005$) и повышенное количество бластов в костном мозге до начала алло-ТГСК (ОР 1,03; 95% ДИ; 1,0–1,05; $p = 0,02$).

Заключение. Алло-ТГСК – метод, характеризующийся хорошими долгосрочными результатами у больных с продвинутыми стадиями ХМЛ.

Результаты лечения миелопролиферативных заболеваний, протекающих с эозинофилией и идиопатического гиперэозинофильного синдрома

И.С. Немченко, А.Г. Туркина, М.А. Соколова, Е.В. Домрачева, А.В. Мисюрин, Е.А. Семенова, А.В. Кохно, О.В. Марголин, Н.Д. Хорошко
ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

Введение. Заболевания, сопровождающиеся эозинофилией, встречаются в практике гематолога крайне редко; при этом, схожесть в ряде случаев клинических проявлений и лабораторных данных при заболеваниях с принципиально различными причинами эозинофилии (пролиферативной в рамках миелоидных опухолей и реактивной в ответ на различные стимулы) значительно усложняет определение терапевтической тактики. В последние годы, благодаря успехам в области молекулярных исследований, из группы заболеваний, обозначаемых согласно классификации ВОЗ как хронический эозинофильный лейкоз/идиопатический гиперэозинофильный синдром, выделили новые нозологические формы – "миелоидные опухоли, ассоциированные с реаранжировками генов *PDGFRA* и *PDGFRB*". Патогенетическим методом лечения, позволяющим быстро достичь полной клинико-гематологической и молекулярной ремиссии, является ингибитор *PDGFRA*- и *B*-тирозинкиназ (ингибитор тирозинкиназ – ИТК) – гливек. Там же, где молекулярные "мишени" для имеющихся в настоящее время ИТК отсутствуют, терапевтический спектр невелик. Основными вариантами лечения заболеваний, сопровождающихся эозинофилией, по-прежнему остаются препараты интерферона (IFN α), гидроксимочевина, полихимиотерапия, кортикостероиды. В настоящей работе представлен собственный опыт лечения больных с гиперэозинофильными синдромами различной этиологии, и дана оценка эффективности вариантов терапии.

Материалы и методы. Общее число больных с гиперэозинофилией, получавших лечение в разные годы в ГНЦ – 60 человек. Число больных миелопролиферативными заболеваниями (МПЗ) составило 33 человека, из них с верифицированными генетическими мутациями – 28 больных (с *FIP1L1-PDGFRB*-аномалией – 23; с *PDGFRB* – 2; с другими цитогенетическими нарушениями – 3). У 5 больных МПЗ было подтверждено результатами аутопсии (молекулярное исследо-

вание для исключения аномалии генов *PDGFRA* и *PDGFRB* на тот момент еще не выполняли). У остальных 27 больных причина эозинофилии, в том числе, генетические аномалии, не установлена, и заболевание рассматривалось как гиперэозинофильный синдром (14 больных обследованы не в полном объеме – без цито- и/или молекулярно-генетического исследования и ПЦР данных за клональность не получено, что дало основания расценивать гиперэозинофильный синдром как идиопатический). Методы лечения: препараты IFN α , гидроксимочевина, курсы полихимиотерапии (ПХТ: малые дозы цитозара, "5 + 2", AVAMP, COP), кортикостероиды, гливек.

Результаты и обсуждение. Эффективность гливека (полный или частичный ответ) составила 92% при *PDGFRA*- и *PDGFRB*-положительных МПЗ и 31% в случаях, где "мишени" гливека не выявлены или не исследованы. Эффективность других методов лечения в зависимости от наличия или отсутствия признаков МПЗ: а) все клональные заболевания и миелопролиферативный вариант гиперэозинофильного синдрома: IFN α 67%; ПХТ 64%; гидроксимочевина 100% (при развитии гематологической токсичности 3–4-й степени во всех случаях), кортикостероиды – нет эффекта ни в одном случае; б) нет признаков миелопролиферации: IFN α 100%; ПХТ 75%; кортикостероиды 100%.

Заключение. Гливек является высокоэффективным методом терапии *PDGFRA*- и *PDGFRB*-положительных МПЗ, тогда как при отсутствии молекулярных "мишеней" эффект составляет лишь 31%. Вариантом выбора может являться терапия препаратами IFN α . Терапия гидроксимочевинной позволяет снизить уровень эозинофилов, но всегда сопровождается гематологической токсичностью. Кортикостероиды неэффективны при МПЗ и могут являться косвенным свидетельством миелопролиферативного процесса.

Факторы, предсказывающие полную ремиссию и рефрактерность к терапии у первичных больных ХЛЛ, получающих режим FCR

Е. А. Никитин¹, С. А. Луговская², Е.Ю. Варламова¹, Е.В. Наумова², М.Е. Почтарь², Д.Г. Ксичичина², Т.Н. Обухова¹, А.Б. Судариков¹, Б.В. Бидерман¹, Ю.В. Сидорова¹, И.Б. Капланская¹, Е.В. Домрачева¹, В.Л. Иванова², Л.Г. Ковалева¹, В.В. Птушкин².

¹ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва; ²Городская клиническая больница им. С.П.Боткина, Москва

Введение. Токсичность режима FCR остается проблемой. Оптимальное число циклов FCR неизвестно. Задача исследования – выяснить, возможно ли сокращение объема терапии у больных с ранним полным ответом.

Пациенты и методы. В исследование включены первичные больные хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) моло-

же 60 лет и соматически сохранные больные в возрасте от 61 до 70 лет с кумулятивным индексом коморбидности менее 6. Если больной достигал полной МОБ-негативной ремиссии после 2 циклов, проводили еще 2 цикла терапии (всего 4 цикла). У всех остальных больных проводили 6 циклов FCR. С ноября 2008 г. по сентябрь 2011 г. включено 129 первичных боль-