

мунной тромбоцитопении составляет 64 %, при отсутствии — 82 %. В общепринятых стандартах первым шагом для лечения аутоиммунных расстройств является применение кортикостероидных гормонов. Эффективность кортикостероидов в этих случаях составляет 65 %. У 60 % больных развивается рецидив сразу после отмены препарата. При отсутствии эффекта в недалеком прошлом выполнялась спленэктомия. Эффективность, т.е. полное восстановление уровня гемоглобина и/или тромбоцитов, составляет 80 %. Время достижения эффекта — от 1 до 24 дней. Большое количество осложнений, таких как развитие внутрибрюшных гематом, поддиафрагмальных абсцессов, раневая инфекция, пневмония, септический синдром, тромбозы, ограничивают применение этого метода. Необходимость повторных операций в связи с осложнениями возникала у 50–60 % пациентов. С внедрением в клиническую практику моноклональных антител изменились подходы к лечению аутоиммунных расстройств при ХЛЛ. В настоящее время при рефрак-

терности к кортикостероидным гормонам используют ритуксимаб и в/в введение больших доз иммуноглобулина, спленэктомию выполняют у ограниченного числа больных (рекомендации NCCN по лечению аутоиммунных расстройств при ХЛЛ, 2008 г.).

Эффективность применения ритуксимаба в случаях рефрактерности к кортикостероидам также составляет около 60 %.

Литературные данные об использовании кэмпаса при аутоиммунных расстройствах крайне скудны. В основном это описание отдельных случаев, сообщающих об успешном лечении аутоиммунных цитопений, рефрактерных к стандартной терапии. Наиболее крупных работ всего две.

В работе J. Marsh и E. Gordon-Smith сообщается о 21 пациенте с различными аутоиммунными цитопениями (у 4 — аутоиммунная нейтропения, у 8 — аутоиммунная анемия, у 4 — тромбоцитопения, у 5 — сочетанные расстройства), которые были резистентны к стандартной иммуносупрессивной терапии, включая пред-

низолон, цитостатическую терапию, ритуксимаб, иммуноглобулин, получили лечение кэмпасом, из них у 16 был достигнут эффект, который сохранялся от 4 до 61 мес. В работе J. Lundin и соавт. при лечении кэмпасом 5 больных с аутоиммунной анемией, резистентных к лечению кортикостероидами и ритуксимабом, эффект был достигнут у всех 5 пациентов и сохранялся в течение 12 мес. Описание отдельных случаев и эти работы стали основанием для составления рекомендаций по лечению аутоиммунных цитопений при ХЛЛ. В конце 2009 г. проходило совещание по лечению аутоиммунной тромбоцитопении, в котором принимали участие представители 21 института стран Европы, США и Канады. В ходе этого совещания место кэмпаса было определено как препарата второй линии для лечения рефрактерных аутоиммунных тромбоцитопений. Результаты опубликованы в 2010 г.

**Заключение:** кэмпас эффективен для лечения рефрактерных аутоиммунных осложнений при ХЛЛ.

## ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

Канд. мед. наук И. С. Мартынкевич

РосНИИ гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург

Клинические проявления и прогноз при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) гетерогенны. Некоторые пациенты живут 20 лет и более, однако у 50 % пациентов наблюдается быстрая прогрессия с последующим неблагоприятным исходом. Становится очевидным, что у этих пациентов терапию необходимо начинать немедленно, не дожидаясь прогрессии. И это обусловлено открытием новых прогностических маркеров, отражающих биологию опухолевых клеток. К наиболее важным из них относятся мутационный статус генов вариабельного региона иммуноглобулинов (*IgV(H)*), экспрессия антигена CD38 на циркулирующих опухолевых клетках и цитогенетические маркеры (Dreger P. et al. Blood 2004; 103: 2850–8, Nayat A. et al. Leuk. Lymphoma 2006; 47: 2371–9). По причине низкой пролиферативной ак-

тивности клеток митозы для рутинного цитогенетического исследования удавалось получать менее чем у 50 % больных ХЛЛ. Однако в настоящее время благодаря использованию комбинаций различных В-клеточных митогенов информативность стандартного цитогенетического метода удалось повысить до 80–90 %. Кроме того, с появлением в 1990-е годы FISH-метода стало возможным проводить исследования и на интерфазных ядрах, что позволяет обнаруживать цитогенетические aberrации более чем у 80 % больных ХЛЛ.

Наиболее часто встречающимися и прогностически значимыми являются трисомия хромосомы 12 — у 15–30 % пациентов, del(13)(q14) — у 40–60 %, del(11)(q13-23) — у 15–20 %, del(17)(p13) — у 5–10 % (Krober A. et al. Blood 2002; 100: 1410–6, Dewald G. W. et al. Br. J. Haematol. 2003; 121: 287–



95, Dohner H. et al. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 1910–6).

Показано, что выживаемость у пациентов с  $del(13)(q14)$  такая же, как у больных с нормальным кариотипом, она значительно выше, чем у пациентов с трисомией хромосомы 12. В то же время наличие  $del(11)(q13-23)$ , ген *ATM*, и  $del(17)(p13)$ , ген *TP53*, играющее ключевую роль в индукции апоптоза клеток, связано с крайне неблагоприятным течением заболевания

и диктует необходимость терапии препаратами, индуцирующими апоптоз лимфоидных клеток р53-независимым путем (алемтузумаб и метилпреднизолон).

Вместе с тем у больных ХЛЛ в 15–30 % случаев при стандартном цитогенетическом исследовании определя-

ются множественные комплексные хромосомные аберрации, обуславливающие короткую выживаемость пациентов и служащие более важным прогностическим фактором, чем данные FISH и статус генов *IgVH* (Никитин Е. А. и др. Онкогематология 2007; 2: 67–70, Обухова Т. Н. и др. Тер. арх. 2004; 76(7): 70–7).

## СТАНДАРТНЫЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ В-КЛЕТОЧНОМ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ

Д-р мед. наук Н. Н. Тупицын

РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Подходы к лечению В-клеточного хронического лимфолейкоза (В-ХЛЛ) за последние годы претерпели существенные изменения. Применение современных препаратов на основе моноклональных антител позволяет добиться высокой частоты полных ремиссий (ПР) как у первичных (нелеченных), так и у больных, получавших лечение и даже резистентных к нему. В значительной части случаев при достижении ПР (критерии NCI-WG, 1996) опухолевые клетки В-ХЛЛ определяются в периферической крови и костном мозге больных. Присутствие этих клеток в количествах более 1 клетки на 10 000 лейкоцитов (именно этот уровень надежно и воспроизводимо определяется современными методами) носит название минимальной остаточной болезни (МОБ). Эрадикация МОБ, т. е. достижение МОБ-отрицательного статуса ПР, считается мощным фактором благоприятного прогноза. Европейскими и американскими исследователями (European Research Initiative in CLL, ERIC) в 2007 г. в дополнение к стандартно-

му определению МОБ методом аллель-специфической количественной ПЦР в реальном времени предложен иммунологический метод — 4-цветная проточная цитометрия (Rawstron A. et al. Leukemia 2007; 21: 956–64). Из 50 квартетов моноклональных антител отобрано три. Это оценка коэкспрессии CD20/CD38, CD81/CD22, CD79b/CD43 в пределах популяции CD19+/CD5+ В-лимфоцитов. Особое внимание уделено оценке порога чувствительности метода в каждом конкретном случае. Метод характеризуется высокой корреляцией с ПЦР с аллель-специфичными олигонуклеотидами, низкой межлабораторной вариабельностью, точностью 95,7 %. При сопоставлении 728 пар крови и костного мозга показано, что в 92 % случаев исследование крови дает такие же данные, как и костный мозг, или является более чувствительным по сравнению с изучением костного мозга. Однако анализ костного мозга необходим в течение 3 мес. лечения алемтузумабом. В докладе Международного рабочего совещания по ХЛЛ — IWCLL



(Hallek M. et al. Blood 2008; 111: 5446–56) отмечается, что клинические исследования, направленные на достижение длительных ПР, должны включать оценку МОБ. В докладе проиллюстрирована возможность использования данного метода для диагностики МОБ при В-ХЛЛ.