

рации являются "идеальными мишенями" для молекулярного мониторинга минимальной резидуальной болезни (МРБ). Однако проблема состоит в том, что эти маркеры выявляются далеко не у всех больных. Поэтому требуются иные, более универсальные подходы к детекции и мониторингу МРБ, в частности, определение клональных перестроек генов иммуноглобулинов (IgH) и Т-клеточных рецепторов (TCR) с помощью ПЦР. Динамическое исследование специфической реаранжировки генов IgH и TCR требует обнаружения индивидуальной молекулярной метки в дебюте заболевания и создания индивидуальных для каждого больного праймеров. Мониторинг МРБ с помощью ПЦР, использующей индивидуальные пациентспецифические праймеры, позволяет идентифицировать пациентов с высокой вероятностью развития рецидива и имеет большую прогностическую ценность, определяя новый критерий ремиссии.

**Материалы и методы.** Костный мозг больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) исследовали методом ПЦР на разных этапах лечения: в дебюте заболевания, в период индукции и консолидации ремиссии (включая посттрансплантационный период) и на этапе поддерживающей терапии. Чувствительность метода составила  $10^{-4}$ . В исследование включены 59 больных, из них у 34 больных проводили терапию по протоколу ОЛЛ-2005 и у 25 больных – терапию по протоколу ОЛЛ-2009. У 44 больных был диагностирован В-линейный ОЛЛ и у 15 больных – Т-линейный ОЛЛ. Всем больным в дебюте заболевания проведен анализ реаранжировки генов IgH и TCRG. Для больных с выявленными клональными маркерами были синтезированы аллельспецифичные праймеры, индивидуальные для каждого пациента, с помощью которых методом ПЦР выполнен мониторинг МРБ во время терапии.

**Результаты и обсуждение.** Клональные реаранжировки генов IgH и/или TCRG обнаружены у 53 (90%) из 59 больных. Среди больных В-линейным ОЛЛ полные перестройки IgH выявлены у 71%, неполные перестройки IgH – у 23% и перестройки TCRG – у 55% больных. При Т-линейном ОЛЛ реаранжировки TCRG выявлены у 87% (13 из 15) больных.

При этом полные перестройки IgH не обнаружены ни у одного больного, а неполные перестройки IgH только у 3 (20%) из 15 больных. У большинства (64%) больных выявлено более одного маркера для мониторинга МРБ: 2 клональные реаранжировки обнаружены у 18 (34%) больных, 3 клональных маркера – у 11 (21%) и 4 маркера – у 5 (9%) больных. Интересно отметить, что у 3 больных выявлено по 3 клональных реаранжировок IgH, и динамика этих субклонов на фоне терапии различна. Это свидетельствует о необходимости мониторинга МРБ во время лечения ОЛЛ с помощью всех выявляемых маркеров. На момент окончания индукционной терапии у 21 (84%) из 25 проанализированных больных сохранялась МРБ: у 7 (70%) из 10 больных, которым проводили лечение по программе ОЛЛ-2005, и у 14 (93%) из 15 больных после индукции по программе ОЛЛ-2009. Перед началом поддерживающей терапии МРБ сохранялась у 11 (42%) из 26 проанализированных больных: у 5 (36%) из 14 больных, которым проводили лечение по программе ОЛЛ-2005, и у 6 (50%) из 12 больных – по программе ОЛЛ-2009. Более длительное сохранение МРБ на фоне лечения по программе ОЛЛ-2009 возможно обусловлено изменением суммарной дозы и тактики применения антрациклинов, аспарагиназы, цитарабина. Однако это не повлияло на результаты выживаемости больных. В рамках протокола ОЛЛ-2009 также проведен анализ влияния интенсификации консолидации двумя высокодозными курсами с метотрексатом и цитарабином. Регрессия МРБ после курсов высокодозной консолидации отмечена только у 2 из 7 больных, у которых минимальная остаточная популяция опухолевых клеток сохранялась перед началом интенсификации.

**Заключение.** У большинства (90%) больных ОЛЛ в дебюте заболевания выявляют реаранжировки генов IgH и/или TCRG. Независимо от тактики цитостатического воздействия при ОЛЛ наблюдается очень медленное уменьшение опухолевой массы. Мониторинг МРБ важно проводить с помощью всех выявляемых клональных маркеров, так как динамика опухолевых субклонов на фоне химиотерапии может быть разной.

### **В-клеточная лимфома селезенки богатая Т-клетками: клиника, диагностика, лечение**

У.Л. Джулакян, С.К. Кравченко, А.У. Магомедова, А.Б. Судариков, А.М. Ковригина

ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

**Введение.** В-клеточная лимфома селезенки богатая Т-клетками/гистиоцитами (T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma – TCRBCL) описана как отдельная нозологическая форма диффузной В-крупноклеточной лимфомы с первичным поражением селезенки (Doganetal., 2003). В литературе описаны единичные случаи заболевания. Селезеночная TCRBCL характеризуется спленомегалией, анемией, В-симптомами, минимальной лимфаденопатией, нередко поражением костного мозга. Встречается крайне редко. Цель нашего исследования – клинично-морфологическая характеристика TCRBCL селезенки.

**Материалы и методы.** В Гематологическом научном центре с января 2000 по март 2012 г. выполнено 2300 спленэктомий при различных лимфомах. У 5 больных по данным иммуноморфологическом исследовании установлен диагноз TCRBCL селезенки. Этим больным спленэктомия была выполнена с лечебно-диагностической целью. Соотношение мужчин и женщин 2:3, средний возраст составил 59, 4 лет (от 54 до 70 лет). Заболевание у всех дебютировало с изолированной спленомегалией, без лимфаденопатии. По данным гистологического исследования костного мозга были обнаружены морфологические признаки поражения костного мозга, однако детально верифицировать диагноз по данным иммуногистохимического исследования не удалось (высказано подозрение на Т-клеточную лимфому). Во всех случаях Т-клеточной клональности не выявлено, в биоптате

селезенки методом ПЦР была обнаружена В-клеточная клональность по реаранжировкам генов IgH. У всех больных отмечалось высокое содержание ЛДГ (от 800 до 2062 ЕД/л), анемия и тромбоцитопения у всех больных, лейкопения – у 4, секреция парапротеина – у 2 больных. Ни в одном случае не отмечено абсолютного лимфоцитоза. Положительные серологические маркеры вируса гепатита В были у 1 больного. Учитывая диагностические трудности, а также разную степень выраженности цитопенический синдром всем 5 больным выполнена лечебно-диагностическая спленэктомия.

**Результаты и обсуждение.** При морфологическом исследовании биоптатов селезенки были обнаружены микронодулярные разрастания лимфоидных клеток мелких размеров, среди которых обнаруживались единичные крупные лимфоидные клетки. При иммуногистохимическом исследовании были выявлены поля мелких CD3 позитивных клеток, среди которых обнаруживались крупные CD20 и CD79a позитивные клетки. Во всех случаях проводилась дифференциальная диагностика между лимфомой Ходжкина, лимфомой из клеток маргинальной зоны. На основании иммуноморфологической картины всем больным был установлен диагноз TCRBCL селезенки. Учитывая то, что TCRBCL является агрессивной лимфомой (вариант диффузной В-крупноклеточной лимфомы) всем больным после спленэктомии проводили химиотерапию: 4 больным проводили программу CHOP-21 с ритуксимабом, а 1 больно-

му без ритуксимаба. 4 больным проведено 6 курсов ПХТ, 1 больной продолжает терапию в настоящее время. У всех 4 больных, которым проведена химиотерапия, получена полная ремиссия (отсутствие лимфаденопатии, поражения костного мозга морфологически и при ПЦР-исследовании В-клеточной клональности по реаранжировке тяжелой цепи

иммуноглобулина). Длительность ответа от 18–36 мес (медиана 28 мес).

**Заключение.** TCRBCL селезенки редкий вариант диффузной В-крупноклеточной лимфомы, требующий детального иммуноморфологического исследования. Верификация диагноза по трепанобиоптату не представляется возможным.

### Стратегии безопасности переливания крови

Е.Б. Жибурт, Е.А. Шестаков, А.В. Караваев, Ж.К. Буркитбаев, А.К. Абдукаримова, Ж.Ж. Бибек, М.Е. Оспанова

Национальный медико-хирургический центр им. Н.И.Пирогова, Москва

В американской службе крови выделяют шесть положений, соблюдение которых необходимо для снижения летальности, связанной с переливанием крови и повышения безопасности трансфузионной терапии компонентами крови:

1. Избегать ненужных трансфузий, используя трансфузионные правила, основанные на доказательствах, для того, чтобы сократить потенциально фатальные (инфекционные и неинфекционные) трансфузионные осложнения.

2. Уменьшение риска развития связанного с трансфузией острого повреждения легких (TRALI) у реципиентов тромбоцитов, используя с этой целью аферезные тромбоциты доноров-мужчин или доноров-женщин без беременностей в анамнезе, либо с отсутствием антител к лейкоцитам.

3. Предупреждение гемолитических трансфузионных реакций с помощью усиления процедуры идентификации реципиента добавлением информационных технологий, а также профилактики аллоиммунизации у пациентов, которым предполагается многочисленные переливания эритроцитов.

4. Избегать пулированных продуктов крови (таких, как пулированные тромбоциты из единичных доз цельной крови) без лейкодеплеции во избежание риска передачи "новых" гемотрансмиссивных инфекций (ГТИ) и остаточного риска известных ГТИ, особенно трансфузионно-ассоциированного сепсиса.

5. Удаление лейкоцитов из клеточных компонентов крови, применяемых в кардиохирургии, для предупреждения летальности кардиохирургических пациентов, связанной с нелейкодеплецированными трансфузиями.

6. Инактивация патогенов в концентратах тромбоцитах и плазме.

Положения 1 и 6 могут быть приняты в России без оговорок. В положении 2 к тромбоцитам следует добавить и плазму. Политика выдачи для переливания только плазмы доноров-мужчин принята во многих развитых странах и доказала свою эффективность.

В положение 3 следует добавить необходимость стандартизации скрининга антител к эритроцитам в лаборатории клиники. Соответственно, возможно будет освободить врача, выполняющего трансфузию, от постановки сложных проб на совместимость.

Обсуждая положение 4, следует отметить, что необходимо уменьшать применение еще менее эффективной технологии – переливание тромбоцитов, выделенных из единичных доз крови.

В положении 5 следует отметить необходимость контроля качества (удаление лейкоцитов, потеря гемоглобина) обедненной лейкоцитами эритроцитной взвеси.

Кроме этого, необходимо совершенствовать нормативную базу, удаляя из нее устаревшие или ненужные положения. В частности, для российских гематологов и трансфузиологов актуальна отмена 18-часовой отсрочки начала скрининга серологических маркеров инфекций. Соответственно, на 1–3 дня задерживается выдача в клинику концентрата тромбоцитов. Тем самым увеличивается риск развития тромбоцитопенического кровотечения у пациента с его негативными последствиями. Концентрат донорских гранулоцитов, который нужно перелить в течение 24 ч, становится вовсе недоступным. Ни в одной службе крови подобного ограничения нет, как нет и рационального объяснения его введения без какого-либо обсуждения со специалистами.

### Поддерживающая терапия хронического лимфолейкоза

Т.П. Загоскина, Е.Н. Зотина, О.В. Малых, Е.Е. Криницына, А.В. Кудрявцева

ФГБУН Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России

**Введение.** Применение в последние годы флударабинсодержащих режимов терапии в комбинации с моноклональными анти-CD20 антителами значительно улучшило показатели беспрогрессивной и общей выживаемости больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). Однако избежать рецидивов у значительной части пациентов, к сожалению, не удается, так как остается открытым вопрос о возможности полной эрадикации опухолевого клона при данной неоплазии. Исходя из этого, основной задачей на современном этапе является разработка стратегии, позволяющей удлинить безрецидивный период заболевания. В настоящее время известно, что ритуксимаб обладает рядом свойств, которые не исключают возможность использовать его в качестве поддерживающей терапии. Целью настоящей работы явилась оценка эффективности и безопасности поддерживающей терапии ритуксимабом после индукционной химио- или иммунохимиотерапии у больных ХЛЛ.

**Материалы и методы.** В исследование включены 217 больных ХЛЛ в стадии ремиссии. Медиана возраста составила 59 лет. Ремиссия заболевания была получена в результате индукционной терапии по программе RFC (ритуксимаб, флу-

дарабин, циклофосфан) у 119 больных и FC (флударабин, циклофосфан) – у 98. Полная ремиссия наблюдалась у 132 (61%) больных, частичная ремиссия – у 85 (39%). После окончания 6 курсов химио- или иммунохимиотерапии больные были рандомизированы либо на наблюдение ( $n = 107$ ), либо на поддерживающую терапию ритуксимабом в виде 4 еженедельных введений ( $375 \text{ мг/м}^2$ ) каждые 6 мес в течение 2 лет ( $n = 110$ ).

**Результаты и обсуждение.** На фоне поддерживающей терапии у 93% больных сохранялся общий ответ, полученный после 1-й линии терапии RFC. В то же время без поддерживающей терапии ответ на лечение оставался лишь у 71% больных. Среди больных без поддерживающей терапии развитие рецидива заболевания отмечено значительно чаще, чем у больных, получающих ритуксимаб ( $\chi^2 = 8,574$ ;  $p = 0,003$ ). У лиц, пролеченных комбинацией FC, ответ на терапию сохранялся на фоне поддерживающей терапии у 80% больных, без поддерживающей терапии – у 46%. Частота рецидивов на поддерживающей терапии составила 20%, а без нее – 54% ( $\chi^2 = 10,875$ ;  $p < 0,001$ ).

Сравнительный анализ безрецидивной выживаемости (БРВ) больных ХЛЛ, получивших различные режимы терапии, выявил