

## Оценка эффективности терапии больных хроническим миелолейкозом согласно критериям современных рекомендаций

Шухов О.А., Чельшева Е.Ю., Гусарова Г.А., Быкова А.В., Туркина А.Г.  
ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

**Введение.** В 2013 г. экспертами European Leukemia Net (ELN) на основании анализа проведенных клинических испытаний было предложено обновление рекомендаций, используемых с 2009 г. В этом же году были разработаны обновленные Федеральные рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ). Ключевым изменением согласно новым Федеральным рекомендациям является использование принципа индукции раннего (цитогенетического и молекулярного) ответа на лечение с целью снижения риска прогрессии заболевания. Для достижения поставленной задачи возможно использование ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) 2-го поколения в качестве первой линии терапии, а также раннее переключение на ИТК-2 при неудаче терапии иматинибом через 3 мес лечения.

**Цель работы.** Оценить результаты терапии больных хроническим миелолейкозом в ранней хронической фазе заболевания, получающих лечение ИТК в качестве первой линии терапии согласно обновленным федеральным рекомендациям 2013 г.

**Материалы и методы.** Критерии включения: возраст до 18 лет, подтвержденный диагноз ХМЛ (цитогенетическое или молекулярное подтверждение), хроническая фаза (ХФ), отсутствие предшествующего лечения интерфероном- $\alpha$  или химиотерапией (кроме гидроксимочевины). Характеристика группы: с августа 2012 г. по настоящий момент в исследование включены 28 больных (15 мужчин, 13 женщин). Медиана возраста составила 44 года (19–76 лет). Медиана наблюдения 12 мес (1–17 мес). Низкая группа риска по Sokal диагностирована у 20 (71,5%), промежуточная – у 6 (21,5%), высокая – у 2 (7%) больных. Терапия первой линии: иматиниб – у 23 (82%), nilотиниб – у 4 (14,4%) дазатиниб – у 1 (3,6%). Согласно федеральным рекомендациям, ответ оценивается через 3, 6 и 12 мес от начала лечения ИТК. Уровень транскрипта BCR-ABL  $\leq 10\%$  через 3 мес,  $< 1\%$  через 6 мес и  $\leq 0,1\%$  через 12 мес лечения, а также наличие частичного цитогенетического ответа (ЧЦО; Ph<sup>+</sup>  $\leq 35\%$ ) через 3 мес терапии и полного цитогенетического ответа (ПЦО) через 6 мес терапии соответствуют оптимальному ответу на лечение. В то же время уровень BCR-ABL  $> 10\%$ , Ph<sup>+</sup>  $> 65\%$  и отсутствие гематологического ответа через 3 мес; BCR-ABL  $\geq 10\%$ , Ph<sup>+</sup>  $> 35\%$  через 6 мес; BCR-ABL  $\geq 1\%$ , Ph<sup>+</sup>  $> 0\%$  через 12 мес расцениваются как неудача терапии и требуют коррекции лечения. Промежуточные значения ответов относятся к категории предупреждения и при наличии неблагоприятных факторов и высокой группы риска является поводом для увеличения дозы или замены ИТК. Молекулярное исследование уровня экспрессии BCR-ABL осуществлялось методом ПЦР-диагностики в режиме реального времени (ПЦР-РВ), цитогенетическая диагностика и мониторинг осуществлялись каждые 3 мес терапии методом стандартного цитогенетического исследования или методом FISH до получения ПЦО.

**Результаты.** Контрольное обследование через 3 мес терапии проведено 24 больным. Один больной был переведен на дазатиниб в течение первого месяца терапии из-за непереносимости иматиниба. Оптимальный ответ на лечение достигнут у 18 (75%) больных, из них 14 больных принимали иматиниб, 4 – nilотиниб; неудача терапии зафиксирована у 6 (25%), 1 больной умер в течение 1-го месяца терапии из-за прогрессии заболевания и развития бластного криза (терапия иматинибом, изначально высокая группа риска, наличие дополнительных хромосомных перестроек: +8, +der22, +mar). Через 6 мес терапии контрольное обследование проведено 18 больным, оптимальный ответ на лечение зафиксирован у 13 (72,2%) больных, из них при терапии иматинибом – у 7, nilотинибом – у 5, дазатинибом – у 1. Неудача лечения была у 1 (5,5%) больного, 4 (22,3%) находились в промежуточной зоне (предупреждение). Через 12 мес терапии контрольное обследование проведено 13 больным, оптимальный ответ на лечение был у 7 (54%) больных, 6 (46%) находились в зоне предупреждения.

Результаты терапии через 3, 6 и 12 мес

Месяц лечения	Число больных	Оптимальный ответ	Предупреждение	Неудача
3 мес	24	18	0	5(+1смерть)
6 мес	18	13	4	1
12 мес	13	7	6	0

Все больные с неудачей лечения были переведены на ИТК 2-го поколения (3 – на nilотиниб, доза 800 мг/сут, 2 – на дазатиниб, доза 140 мг/сут) в течение 3 мес после констатации неудачи. Из 5 больных при дальнейшем наблюдении 2 достигли оптимального ответа, 2 перешли в зону предупреждения, у 1 больного ответ еще не оценивали.

**Выводы.** На примере данной группы больных продемонстрирована важность молекулярной и цитогенетической диагностики каждые 3 мес в течение 1-го года терапии. Выделение группы больных с неудачей терапии через 3 мес лечения позволило своевременно принять решение о переходе на 2-ю линию терапии. На сегодняшний день через 12 мес терапии обследование прошли 13 (46%) больных, ни один больной не находится в зоне неудачи лечения, у 13 (100%) имеется ПЦО, у 7 (53%) – полный и большой молекулярный ответ. Для более достоверной оценки результатов терапии необходимо дальнейшее наблюдение.

## Влияние несовместимости по антигенам эритроцитов системы ABO на течение раннего посттрансплантационного периода при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Эстрина М.А., Кочина Е.А., Куга П.С., Иванова Н.Е., Алянский А.Л., Залялов Ю.Р., Кучер М.А., Афанасьев Б.В.  
НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой, Санкт-Петербург

**Введение.** Эффективность трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) во многом определяется адекватной иммунологической совместимостью по HLA-системе между донором гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и реципиентом. Однако добиться соответствия по антигенам эритроцитов системы ABO и Rh-фактору не удается в 30–50% случаев успешного поиска HLA-идентичного донора, что может спровоцировать развитие целого ряда жизнеугрожающих иммунологических осложнений.

**Цель работы.** Анализ влияния несовместимости по антигенам эритроцитов системы ABO на течение раннего посттрансплантационного периода при алло-ТГСК.

**Материалы и методы.** В исследование включены 240 пациентов – реципиентов алло-ТГСК, из них больных острым миелобластным лейкозом – 61 (25,4%), острым лимфобластным лейкозом – 101 (42%), апластической анемией – 12 (5%), хроническим миелолейкозом – 25 (10,4%), идиопатическим миелофиброзом – 2 (0,8%), миелодиспластическим синдромом – 9 (3,7%), неходжкинской лимфомой – 11 (4,7%), лимфомой

Ходжкина – 6 (2,5%), хроническим лимфолейкозом – 2 (0,8%), группой редких наследственных заболеваний – 11 (4,7%). Медиана возраста 19 (1–66) лет. В качестве источника ГСК 69 (28,7%) больных имели родственных доноров, 171 (71,3%) – неродственных. У 92 больных использовали костный мозг, у 148 больных – периферические ГСК. Несовместимость по антигенам эритроцитов системы АВО определяли у 146 (60,8%), из них малая несовместимость была у 67 (45,9%), большая – у 54 (37%), комбинированная – у 25 (17,1%). Профилактика реакции "трансплантат против хозяина" (РТПХ) была сравнима во всех группах наблюдения. При большой несовместимости в качестве профилактики острого гемолиза перед инфузией трансплантата использовали удаление несовместимых эритроцитов (седиментация с 6% гидроксиэтилкрахмалом), при малой несовместимости – удаление плазмы путем центрифугирования, при комбинированной несовместимости – сочетание обоих методов.

**Результаты.** В ходе исследования выявлено более длительное восстановление эритроидного ростка (Д+50) в группе больных с несовместимым по антигенам эритроцитов

системы АВО источником донорского трансплантата по сравнению с совместимым (23,8 и 10% соответственно;  $p = 0,01$ ). Общая частота возникновения острой РТПХ была выше в случае несовместимости по АВО-системе (81,3 и 54% соответственно;  $p < 0,01$ ). Тяжелые формы острой РТПХ III–IV степени определялись чаще при наличии несовместимости по системе АВО (23 и 6% соответственно;  $p = 0,01$ ). Ранняя выживаемость после алло-ТГСК (Д+100) в зависимости от несовместимости по системе АВО составила 71 и 88% в случае идентичного источника трансплантата ( $p = 0,006$ ). Не получено статистически значимых различий в двух группах сравнения по срокам приживления трансплантата ( $Leu > 1,0 \cdot 10^9/л$ ,  $Neu > 0,5 \cdot 10^9/л$ ,  $Tg > 50 \cdot 10^9/л$ ;  $p = 0,95$ ).

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи между наличием несовместимости по антигенам эритроцитов системы АВО и повышенным риском развития иммунологических осложнений после алло-ТГСК, что приводит к снижению эффективности метода ТГСК и требует более агрессивной иммуносупрессивной терапии.

### Мутации в генах MAP-киназ у больных волосатоклеточным лейкозом

Якутик И.А., Аль-Ради Л.С., Бидерман Б.В., Никитин Е.А., Судариков А.Б.

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

**Введение.** Мутацию BRAFV600E выявляют почти в 100% случаев волосатоклеточного лейкоза (ВКЛ). Данная мутация приводит к конститутивной активации MAPK-каскада, которая в свою очередь вызывает нарушения в процессах пролиферации, дифференциации и роста клеток. Однако встречаются случаи ВКЛ, не несущие мутации BRAFV600E.

**Цель работы.** Выявление альтернативных путей активации MAPK-каскада у больных ВКЛ, не несущих мутацию BRAFV600E.

**Материалы и методы.** В работе использованы образцы геномной ДНК от 65 больных ВКЛ. Диагноз ВКЛ подтверждали данными иммунофенотипирования лимфоцитов костного мозга и крови. Мутацию BRAFV600E определяли методом аллельспецифической ПЦР-РВ. Поиск активирующих мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и *MAP2K1* осуществляли с помощью прямого сэнгеровского секвенирования отдельных экзонов соответствующих генов.

**Результаты и обсуждение.** Мутацию BRAFV600E выявили у 62 (95,4%) больных ВКЛ. У 3 (4,6%) больных мутацию не обнаружили, несмотря на высокий процент опухолевых клеток в образцах. У больных без мутации BRAFV600E были выявлены отличия клинической картины от классиче-

ского течения ВКЛ: во всех случаях не было лейкопении и отмечены aberrации фенотипа ворсинчатых лимфоцитов (у 2 больных  $CD25^+$  и у 1 больного с дополнительной экспрессией  $CD5^+$ ). Предположив, что патогенная активация RAS/RAF/MEK/ERK-каскада в данных случаях достигается за счет активирующих мутаций в других генах каскада, мы исследовали экзоны 2 и 3 генов *K-* и *N-RAS*, экзоны 11 и 15 гена *BRAF*, а также экзоны 2, 3 и 11 гена *MAP2K1* для обнаружения активирующих мутаций, описанных в литературе и выявляющихся при других видах опухолей. Ни в одном из данных случаев мутаций в генах вышеупомянутых протеинкиназ не обнаружено. Стандартную терапию ВКЛ интерфероном- $\alpha$  и кладрибином провели у 1 больного, достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия (срок наблюдения 30 мес). У 2 больных терапия не завершена.

**Заключение.** Отсутствие мутации BRAFV600E ассоциировано с клинико-лабораторными отличиями от классической формы ВКЛ. Ни в одном случае ВКЛ без мутации BRAFV600E активирующих мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и *MAP2K1* не выявлено. Возможно, активация MAPK-каскада в данных случаях вызвана мутациями в генах других киназ, не вошедших в данное исследование.

### Гипонатриемия при острой порфирии

Яцков К.В., Шулуток Е.М., Пустовойт Я.С., Кречетова А.В., Глухова Т.Е.

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

**Введение.** Гипонатриемия при острой порфирии обусловлена синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона. Гипоосмолярность приводит к отеку головного мозга, быстрая коррекция гипонатриемии может вызвать миелолиз.

**Цель работы.** Определить частоту и степень гипонатриемии у больных острой перемежающейся порфирией (ОПП) тяжелого течения; создать протокол контроля и лечения гипонатриемии; оценить его эффективность.

**Материалы и методы.** У 13 реанимационных больных ОПП исследовали концентрацию натрия в плазме крови, суточную экскрецию с мочой, неврологические симптомы, показатели порфиринового обмена. Рассчитывали дефицит натрия, планируемое суточное повышение, скорость введения 7,5% раствора хлорида натрия.

**Результаты.** Гипонатриемия до 107 ммоль/л выявлена у всех 13 больных ОПП; потери натрия достигали 770 ммоль/сут (17,2 г/сут). Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона купировался после лечения аргинатом гема, однако рецидивировал при очередной атаке порфирии, продолжительность эпизодов от 6 до 30 дней. Скорость инфузии 7,5% раствора натрия хлорида для восполнения потерь до 25 мл/ч (32 ммоль/ч). Повышение суточного натрия не превышало 10–12 ммоль/л в сутки. Не отмечено признаков центрального pontинного миелолиза.

**Заключение.** Гипонатриемия – компонент критических состояний при ОПП. Применение протокола мониторинга и коррекции гипонатриемии позволяет поддерживать безопасную концентрацию натрия, избегая опасных неврологических расстройств.