

рапии и в динамике в период ремиссии или рецидива заболевания. В качестве контрольной группы были обследованы 50 первичных доноров крови. Данные представлены в виде средней арифметической и 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты и обсуждение. Результаты исследования показали, что концентрация тимидинкиназы в сыворотке крови у больных с впервые выявленным ХЛЛ, независимо от стадии заболевания, была в 4 раза выше, чем у здоровых лиц. В группе сравнения уровень данного фермента составил 5,2 ЕД/л (95% ДИ 4,3–6,8), тогда как у больных ХЛЛ – 20,8 ЕД/л (95% ДИ 17,7–24) ($p < 0,001$). При этом у 89% больных уровень сывороточной тимидинкиназы превышал верхнюю границу нормы. При оценке показателей тимидинкиназы в зависимости от пола оказалось, что ее содержание в сыворотке крови у мужчин почти в 1,5 раза превышало уровень изучаемого фермента у женщин и составило 23,2 ЕД/л (95% ДИ 18,5–27,9) и 16,3 ЕД/л (95% ДИ 14,2–18,4) соответственно ($p = 0,043$). В то же время концентрация тимидинкиназы не зависела от возраста пациентов ($r = 0,099$; $p = 0,264$). Наряду с этим выявлена прямая корреляция между повышенным уровнем тимидинкиназы и общим соматическим статусом больных ($r = 0,447$; $p < 0,001$), числом лейкоцитов в периферической крови ($r = 0,624$; $p < 0,001$), абсолютным количеством лимфоцитов ($r = 0,658$; $p < 0,001$), показателями сывороточной лактатдегидрогеназы ($r = 0,549$; $p < 0,001$), наличием лимфаденопатии ($r = 0,262$; $p = 0,024$) и типом инфильтрации костного мозга (очаговый, диффузный)

($r = 0,486$; $p < 0,001$). Кроме того, наблюдалась отрицательная взаимосвязь между повышенной активностью тимидинкиназы и содержанием гемоглобина ($r = -0,273$; $p = 0,012$), тромбоцитов ($r = -0,312$; $p < 0,001$), а также временем удвоения числа лимфоцитов < 12 мес ($r = -0,682$; $p < 0,001$). При изучении уровня сывороточной тимидинкиназы в зависимости от стадии ХЛЛ было установлено, что у больных с продвинутыми стадиями отмечалось более выраженное повышение содержания тимидинкиназы по сравнению с больными, имеющими стадию А, и равнялось соответственно 25,9 ЕД/л (95% ДИ 20,7–31,2) и 14 ЕД/л (95% ДИ 12,3–15,8); $p < 0,001$. Наиболее значительное повышение тимидинкиназы отмечено у больных с рецидивом заболевания: 42,7 ЕД/л (95% ДИ 26,6–58,7). В то же время у больных, достигших ремиссии, концентрация тимидинкиназы составила 7,9 ЕД/л (95% ДИ 7,4–8,2) ($p < 0,001$). Было обнаружено, что активность тимидинкиназы зависела от варианта ХЛЛ. Так, при прогрессирующей форме уровень фермента был статистически значимо выше, чем при индолентном течении заболевания: 21,6 ЕД/л (95% ДИ 19,9–24,3) и 13,2 ЕД/л (95% ДИ 11,6–14,9); $p < 0,001$.

Заключение. Выявленные ассоциации клинико-лабораторных показателей с уровнем тимидинкиназы указывают на ее прогностическое значение при ХЛЛ. Определение содержания данного фермента позволит улучшить идентификацию больных на разных этапах заболевания, что будет способствовать оптимизации выбора терапии.

Применение флударабина в сочетании с алемтузумабом у больных с рецидивами и рефрактерными формами хронического лимфолейкоза

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

ФГБУН Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России

Введение. Несмотря на достигнутые успехи в лечении хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), у ряда больных наблюдается рефрактерность к флударабинсодержащим режимам химиотерапии и/или их комбинациям с ритуксимабом. Возможность применения в клинической практике алемтузумаба стало новым этапом терапии рефрактерных форм ХЛЛ и рецидивов. Целью работы явилась оценка эффективности и токсичности применения комбинации флударабина и алемтузумаба (FluCam) у больных с рецидивами и рефрактерными формами ХЛЛ.

Материалы и методы. В исследование включено 26 больных ХЛЛ в возрасте от 36 до 69 лет (медиана 56 лет). У 20 (77%) больных констатирована стадия В, у 6 (23%) – стадия С. У 11 (42%) больных зарегистрирована рефрактерность к ранее проводимой терапии, 15 (58%) – рецидив ХЛЛ. Предшествующая терапия включала алкилирующие препараты и флударабинсодержащие режимы лечения (FC, FCM и RFC). У 92% обследованных больных до начала лечения выявлена положительная экспрессия белка ZAP-70, у 65% – положительная экспрессия антигена CD38 методом проточной цитометрии. У 38% больных определялась del17p13.1, у 35% – комбинированные кардиологические нарушения.

Результаты и обсуждение. Программа FluCam включала флударабин 25 мг/м² внутривенно в 1–3-й дни и алемтузумаб 30 мг подкожно в 1–3-й дни курса после стандартной эскалации дозы. Курсы повторяли каждые 28 дней, их количество колебалось от 4 до 6. На протяжении всего периода лечения и 2 мес после его окончания проводили профилактику пневмоцистной пневмонии триметопримом/сульфаметоксазолом по 960 мг в день 3 раза в неделю, а также реактивации цитомегаловирусной инфекции валганцикловиром по 900 мг 1 раз в сутки. В качестве

первичной профилактики нейтропении на 4-й день каждого курса терапии вводили подкожно 6 мг пегфилграстима. У всех больных проводили мониторинг ДНК цитомегаловируса, вирус Эпштейна–Барр, герпеса 1-го и 2-го типов, гепатита В и РНК вируса гепатита С перед началом лечения и каждые 2 нед в процессе терапии с помощью полимеразной цепной реакции. При применении комбинации FluCam в качестве 2–4-й линии терапии общий ответ получен у 20 (77%) больных, из них – полная ремиссия (ПР) достигнута у 7 (27%), частичная ремиссия (ЧР) – у 13 (50%). Прогрессирование заболевания наблюдалось у 2 (8%), стабилизация процесса – у 4 (15%) больных. Среди 7 больных с ПР у 4 больных не выявлялась минимальная остаточная болезнь. Медиана наблюдения составила 28 мес. Медиана общей выживаемости больных не достигнута. Медиана времени до прогрессии в общей группе больных равнялась 12 мес (95% ДИ 8,4–17,9). Медиана времени до прогрессии у больных с ПР составила 22 мес, у лиц с ЧР – 9 мес. Установлена прямая зависимость времени до прогрессии от наличия у больных комплексных кардиологических нарушений или del17p13.1 ($r = 0,624$; $p = 0,017$). Наиболее частыми проявлениями гематологической токсичности были нейтропения (58%), тромбоцитопения (38%) и анемия (23%). Инфекционные осложнения встречались у 54% больных, из них тяжелые – у 12% в виде пневмонии. У 42% больных выявлена бессимптомная реактивация цитомегаловируса. Все побочные эффекты были курабельными.

Заключение. У больных рефрактерным ХЛЛ и рецидивом заболевания применение комбинации FluCam является высокоэффективным и характеризуется приемлемой токсичностью. При тщательной профилактике инфекционных осложнений применение комбинации FluCam становится безопасным.

Восьмилетний опыт применения модифицированной программы NHL-BFM-90 в лечении взрослых больных первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомой желудка

Е.Е. Звонков, А.К. Морозова, С.К. Кравченко, А.У. Магомедова, Е.А. Илюшкина, Б.Б. Красильникова, Э.Г. Гемджян, В.И. Воробьев, А.М. Кременецкая, А.И. Воробьев

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

Введение. Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома желудка (В-ККЛЖ) – самая распространенная экстранодальная лимфатическая опухоль. Общая и без-

рецидивная 5-летняя выживаемость при использовании стандартной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме СНОР/РСНОР составляет от 40 до 80%. Результат лечения за-

висит от наличия факторов неблагоприятного прогноза (ФНП): распространенные стадии заболевания, размеры опухоли более 10 см, высокий уровень лактатдегидрогеназы, наличие В-симптомов. Эффективной терапии больных первичной диффузной В-ККЛЖ с ФНП нет. Возникающие после СНОР/РСНОР рецидивы химиорезистентны. Поэтому рационально применение интенсивных программ ПХТ на первых этапах лечения. Целью исследования являлась оценка эффективности и токсичности модифицированной программы mNHL-BFM-90 у взрослых больных первичной диффузной В-ККЛЖ.

Материалы и методы. С января 2004 г. по ноябрь 2011 г. на лечение по программе mNHL-BFM-90 были приняты 34 больных первичной диффузной В-ККЛЖ в возрасте от 16 до 73 лет (медиана 48 лет). Факторы неблагоприятного прогноза (один и более) выявлены у 27 (79%) больных. Стадия IЕ была установлена у 13 (38%), стадия IЕЕ – у 19 (56%), стадия IVE – у 2 (6%) больных (у 1 больного было сочетанное поражение желудка и миндалины, у другого – желудка и кишки). Повышение концентрации ЛДГ отмечено у 15 (44%), В-симптомы – у 15 (44%) больных. Эндоскопические размеры опухоли превышали 10 см у 16 (47%) больных. У 20 из 27 больных с ФНП проведены 4 курса ПХТ по программе mNHL-BFM-90, а у 7 (группа больных старше 60 лет с сопутствующей соматической патологией) были проведены 2 курса по программе mNHL-BFM-90 и 2 курса СНОР. Еще

7 больных без ФНП получили 2 курса по программе mNHL-BFM-90 и 2 курса СНОР.

Результаты и обсуждение. Полная ремиссия достигнута у всех больных. Рецидивы развились у 3 (9%) больных с ФНП через 2, 8 и 76 мес после окончания терапии, у 31 (91%) больных сохраняется ремиссия заболевания. При среднем сроке наблюдения 39 мес (от 1 до 90 мес) общая и безрецидивная выживаемости у больных с ФНП составили 92% и 89% соответственно, а у больных без ФНП – 100%. Гематологическая токсичность 4-й степени отмечена у всех больных, при этом у больных старше 60 лет период миелосупрессии в 60% случаев сопровождался развитием тяжелых осложнений (сепсис, электролитные нарушения, некротическая энтеропатия, язвенно-некротический стоматит, пневмония и др.). Кроме того, на фоне проводимой ПХТ отмечено развитие следующих осложнений: перфорация желудка ($n = 1$), декомпенсированный стеноз, потребовавшей проведения хирургической резекции желудка по Бильрот-1 ($n = 2$). Тяжелых желудочных кровотечений не наблюдалось.

Заключение. Применение интенсивной ПХТ по программе mNHL-BFM-90 при первичной диффузной В-ККЛЖ позволяет достичь от 89 до 100% стойких ремиссий как у больных с ФНП, так и у пациентов без признаков агрессивного течения опухоли. Учитывая высокую токсичность лечения в старшей возрастной группе, для таких больных изучается возможность редукции доз химиопрепаратов.

Прогностическое значение натуральных киллерных клеток у больных хроническим лимфолейкозом

Е.Н. Зотина, Т.П. Загоскина, О.В. Малых

ФГБУН Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России

Введение. Клиническое течение хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) крайне гетерогенно. Как показывает практика, стратификация больных ХЛЛ не проста и нуждается в совершенствовании. Известно, что злокачественный рост во многом обусловлен взаимодействием опухоли с иммунокомпетентными клетками. Особенностью ХЛЛ является непосредственное вовлечение в опухолевый процесс клеток иммунной системы. Данные литературы и наши собственные наблюдения указывают на разнообразные нарушения иммунного ответа у больных ХЛЛ, в том числе и системы естественной резистентности организма – натуральных киллерных клеток (НК-клеток). Целью настоящего исследования явилась оценка прогностического значения величины соотношения НК-клеток и клеток опухолевого клона ХЛЛ.

Материалы и методы. В исследование включены 123 больных ХЛЛ – 76 (62%) мужчин и 47 (38%) женщин в возрасте от 35 до 82 лет (медиана 59,5 года). У 72 (59%) пациентов заболевание было диагностировано впервые, из них у 48 (67%) больных констатирована стадия А, у 17 (23%) – стадия В и у 7 (10%) – стадия С. Среди обследованных больных 27 (22%) находились в периоде ремиссии заболевания, у 24 (19%) наблюдался рецидив ХЛЛ. Оценку иммунофенотипа лимфоидных элементов проводили с помощью проточной цитометрии с использованием специфических моноклональных антител ("ДАКО", Дания). Наряду с этим определяли величину соотношения абсолютного числа НК-клеток ($CD3^+CD16/56^+$) к абсолютному числу клона клеток ХЛЛ (НК-клетки/клетки ХЛЛ). Клетки опухолевого клона выделяли по коэкспрессии антигенов $CD19^+$, $CD5^+$, $CD23^+$, слабой экспрессии $CD20$ и $CD79b$, отсутствию $CD10$ и $FM7$, а также рестрикции легких цепей иммуноглобулинов – к или λ . Результаты представлены в виде средней арифметической и 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты и обсуждение. При изучении субпопуляции

онного состава лимфоцитов периферической крови у больных ХЛЛ выявлены изменения соотношения НК-клетки/клетки ХЛЛ. У пациентов с впервые выявленным ХЛЛ значение соотношения НК-клетки/клетки ХЛЛ равнялось 0,06 (95% ДИ 0,04–0,08). У больных с продвинутыми стадиями заболевания (В и С по Binet) наблюдалось более выраженное снижение величины соотношения НК-клетки/клетки ХЛЛ, чем у больных со стадией А. У больных с продвинутыми стадиями величина соотношения НК-клетки/клетки ХЛЛ составила 0,03 (95% ДИ 0,02–0,05), тогда как у больных с ранней стадией ХЛЛ она равнялась 0,08 (95% ДИ 0,05–0,10; $p = 0,036$). При изучении величины соотношения НК-клетки/клетки ХЛЛ в зависимости от этапа заболевания выявлено, что наиболее выраженное снижение данного показателя отмечалось у больных с рецидивом заболевания. Величина соотношения НК-клетки/клетки ХЛЛ в этой группе пациентов была в 3 раза ниже аналогичного значения этого показателя в группе больных с впервые диагностированным ХЛЛ и составила 0,02 (95% ДИ 0,01–0,04; $p = 0,042$). Кроме того, величина соотношения НК-клетки/клетки ХЛЛ у больных со стадией А зависела от варианта течения заболевания. При прогрессирующей форме его значение было почти в 2 раза ниже, чем при индолентном течении ХЛЛ и равнялось 0,05 (95% ДИ 0,03–0,06) и 0,09 (95% ДИ 0,07–0,11) соответственно ($p = 0,014$). При проведении однофакторного анализа установлено, что низкая величина соотношения НК-клетки/клетки ХЛЛ предсказывает короткую выживаемость, свободную от лечения ($p = 0,023$).

Заключение. У больных ХЛЛ с различным клиническим течением заболевания наблюдается достоверное изменение величины соотношения НК-клетки/клетки ХЛЛ. Наиболее низкие показатели соотношения НК-клетки/клетки ХЛЛ свойственны больным с продвинутыми стадиями, прогрессирующим течением ХЛЛ и с рецидивом опухолевого процесса.

Опыт использования ромиплостима при хронической иммунной тромбоцитопении, резистентной к предшествующей терапии

И.И. Зотова, К.М. Абдулкадыров

ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург

Введение. Иммунная тромбоцитопения (ИТП) характеризуется повышенным разрушением тромбоцитов и/или не-

достаточной их продукцией. У 8–10% больных развивается тяжелая форма заболевания, резистентная к традиционным