

нении с медианой уровня *WT1* в ремиссии. Среди больных В-ОЛЛ с высоким *WT1* в дебюте ($n = 17$) только у 2 (11%) обнаружен химерный ген *Bcr/Abl* (1 – p210 и 1 – p190), тогда как в группе больных В-ОЛЛ с низким *WT1* в дебюте ($n = 17$) химерный ген *Bcr/Abl* обнаружен у 8 (47%) больных (1 – p210 и 7 – p190), различия статистически значимы; $p = 0,03$ (Fisher Exact test). Гематологический рецидив при ОЛЛ коррелировал с увеличением экспрессии *WT1*: у 9 больных ОМЛ m(ОМЛ) = 1993 (157–7404) и у 7 – ОЛЛ m(ОЛЛ) = 1934 (31–5428). У больных ОМЛ и ОЛЛ при рецидиве обнаружено, что рост уровня *WT1* происходил раньше, чем был установлен факт гематологического рецидива. Для больных ОМЛ и ОПЛ оценивали динамику снижения *WT1* по окончании курса консолидации: снижение на 2 логарифма (log) и более показали 73% больных в благоприятной подгруппе (ОПЛ + ОМЛ с AML1/ETO, CBFB/MYH11), и только 25% в неблагоприятной подгруппе (ОМЛ с *Bcr/Abl*, *DEC/CAN*, *dupMLL*), различия

статистически значимы; $p = 0,033$ (Fisher Exact test). Для ОПЛ и ОМЛ оценивали корреляцию между динамикой снижения *WT1* после консолидации и наступлением неблагоприятного события (рецидив, отсутствие молекулярной ремиссии при ОПЛ) в течение курса лечения (в среднем 1 год): среди 19 больных с благоприятной динамикой снижения *WT1* на 2 log и более только у 4 (21%) отмечено неблагоприятное событие, тогда как у 21 больного с динамикой снижения *WT1* менее 2 log неблагоприятное событие отмечено у 12 (57%), различия статистически значимы; $p = 0,027$ (Fisher Exact test).

Заключение. Уровень экспрессии *WT1* можно использовать как дополнительный маркер мониторинга МРБ у больных ОЛ с высоким уровнем *WT1* в дебюте, особенно у тех, которые не имеют выявленного химерного гена как молекулярного маркера ОЛ. Низкая динамика снижения *WT1* после курса консолидации у больных ОМЛ и ОПЛ может служить маркером повышенного риска рецидива.

Характеристика больных хроническим миелолейкозом с резистентностью к терапии иматинибом, у которых выполнено исследование мутаций киназного домена гена *BCR-ABL*

О.А. Шухов¹, Е.Ю. Чельшева¹, А.Г. Туркина¹, Г.А. Гусарова¹, О.Ю. Виноградова¹, С.В. Кузнецов¹, О.В. Лазарева¹, Н.А. Афанасьева³, С.Р. Горячева¹, Т.В. Иванова¹, Т.И. Колошейнова¹, Е.В. Аксенова², А.В. Мисюрин², Н.Д. Хорошко¹

¹ ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России; ² Федеральное научное клиническое учреждение здравоохранения «Федеральный научный клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева»; ³ Городская клиническая больница №81, Москва

Введение. Точечные мутации киназного домена гена *BCR-ABL* (КД *BCR-ABL*) способны привести к изменению пространственной структуры белка *BCR-ABL*, повлияв на снижение аффинности ингибиторов тирозинкиназы (ИТК), что может снизить эффективность терапии. Исследование мутаций КД *BCR-ABL* является важным шагом в понимании механизмов резистентности у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ). Цель работы – охарактеризовать больных ХМЛ с резистентностью к терапии иматинибом (ИМ), у которых проводили исследование мутаций КД *BCR-ABL*. Определить частоту выявления и спектр мутаций КД *BCR-ABL*.

Материалы и методы. Проанализированы клинические данные у 59 больных ХМЛ – 22 (37,3%) лиц мужского пола и 37 (62,7%) женского в возрасте от 10 до 63 лет (медиана возраста на момент диагноза 40 лет). На момент диагноза хроническая фаза (ХФ) ХМЛ была у 53 (90%) больных, фаза акселерации (ФА) – у 6 (10%). Распределение больных ХФ ХМЛ по группам риска (по Sokal): группа низкого риска 19 (32%), группа промежуточного риска – 18 (30%), группа высокого риска – 22 (38%). Показаниями к проведению исследования на мутации КД *BCR-ABL* было развитие гематологической резистентности (ГР), цитогенетической резистентности (ЦР) или молекулярной резистентности (МР) при терапии ИМ. Медиана длительности болезни до начала лечения ИМ составила 18 мес (0–118) мес; медиана длительности терапии ИТК на момент выполнения исследования – 37 мес (2–110) мес. Исследование мутаций КД *BCR-ABL* выполняли методом прямого секвенирования ДНК.

Результаты и обсуждение. Мутации КД *BCR-ABL* выявлены у 30 (57%) и у 5 (83%) больных ХМЛ в ХФ и ФА соответственно. В группе низкого риска (по Sokal) мутации выявлены у 9 (47%) больных, в группе промежуточного риска – у 10 (56%), в группе высокого риска – у 10 (45%). Медиана длительности терапии ИТК на момент исследования составила 51 мес (3–110) мес у больных с мутациями и 33 мес (2–96) мес

у больных без мутаций. Критериями резистентности были: первичная ГР – отсутствие полного гематологического ответа (ПГО) к 3-м мес терапии; первичная ЦР – отсутствие большого цитогенетического ответа (БЦО) к 12-м мес терапии и полного цитогенетического ответа (ПЦО) к 18-м мес; первичная молекулярная резистентность – отсутствие полного молекулярного ответа (ПМО) через 12 мес после достижения ПЦО. Вторичная резистентность – потеря достигнутого ответа, подтвержденная в двух исследованиях подряд. ГР (первичная и вторичная) констатирована у 13 (22%) больных, из них у 10 (77%) выявлены мутации. Первичная ЦР – у 37 (62,7%) больных, из них у 18 (48,6%) выявлены мутации; вторичная ЦР – у 8 (13,6%), из них у 6 (75%) выявлены мутации. Первичная МР была у 1 (1,7%) больной с мутацией КД *BCR-ABL*.

Локализация выявленных мутаций представлена следующим образом: Р-петля – у 17 (48,6%), SH2 домен – у 8 (22,9%), промежуточный последовательности – у 6 (17%), каталитический домен – у 2 (5,7%), А-петля – у 1 (2,9%), С-концевая часть – у 1 (2,9%). Спектр выявленных мутаций: G250E – у 7 (20%), E255K, T315I – по 4 (11,43%) каждая, M244V, S348L – по 3 (8,57%), F317L, F359V, M351T – по 2 (5,71%), E334G, E355A, E459A, H396R, F359C, K247R, Q252H, L248V – по 1 (2,86%). Наиболее клинически значимые (T315I, G250E, E255K, F317L, F359V) – 19 (54,29%).

Заключение. У больных ХМЛ с мутациями КД *BCR-ABL* чаще наблюдалась ГР и вторичная ЦР, чем у больных без мутаций; также эти больные имели более длительный срок терапии ИТК до момента исследования. Наибольшее число выявленных мутаций локализовано в области фосфатного домена (Р-петля), влияющей на перевод *BCR-ABL* киназы в активную конформацию, что может послужить ключевым фактором снижения ингибирования мутантного клона при терапии ИМ. Необходим анализ большего количества данных для более полной характеристики больных.

Значение мутации *BRAF*^{V600E} в диагностике гемобластозов

И.А. Якутик, Л.С. Аль-Ради, Б.В. Бидерман, Е.А. Никитин, А.Б. Сударинов
ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

Введение. Мутация *BRAF*^{V600E} обнаруживается при более чем 6% раковых заболеваний человека и имитирует фосфорилирование активационного сегмента киназного домена В-Raf серин/треонин киназы, что, в свою очередь, приводит к значительной активации Ras/Raf/MEK/ERK – каскада фосфорилирования. Данный каскад играет ключевую роль в процессах пролиферации и дифференциации

клеток, в том числе и кроветворных. Ранее было показано, что у 47 (100%) из 47 пациентов с диагнозом волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) обнаруживается данная мутация (*BRAF*^{V600E}), тогда как ни в одном случае лимфомы маргинальной зоны селезенки или вариантной формы ВКЛ (характеризуемой лейкоцитозом и слабым ответом на терапию), мутация не выявлена [Tiaacci E. et al., 2011]. Более

того, при ВКЛ была доказана значительная активация Ras/Raf/MEK/ERK – каскада [Tiacci E. et al.; Slupsky J. R. et al., 2007]. Цель настоящего – выявление мутации BRAF^{V600E} у больных ВКЛ с помощью амплификации соответствующего участка гена BRAF и секвенирования по Сенгеру полученного амплификата. Более того, предполагалось оценить потенциальную применимость данной методики в дифференциальной диагностике ВКЛ.

Материалы и методы. В исследование включены 14 больных с типичной формой ВКЛ, 9 – с вариантной формой ВКЛ и 7 – с лимфомой маргинальной зоны селезенки.

Результаты и обсуждение. Исследование показало, что у больных в крови, которых, по данным иммунофенотипиро-

вания, доля ворсинчатых лимфоцитов составляла более 20% (у 7 из 14), выбранная методика показывает наличие мутации, в остальных случаях ее чувствительности оказывается недостаточно. Вдобавок, у 4 (44%) из 9 больных с вариантной формой ВКЛ, тоже обнаружили мутацию, что противоречит более ранним данным литературы [Tiacci E. et al., 2011]. Ни в одном случае лимфомы маргинальной зоны селезенки мутация не обнаружена.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о большом значении мутации BRAF^{V600E} для дифференциальной диагностики ВКЛ и необходимости выбора или создания более чувствительной методики для ее определения.

Интенсивная терапия тяжелого течения острой перемежающейся порфирии

К.В. Яцков, Е.М. Шулуто, Т.Е. Глухова, В.М. Городецкий

ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

Введение. Порфирии – группа редких заболеваний, вызванных генетически обусловленным нарушением пути биосинтеза гема. Наибольший интерес для специалистов по интенсивной медицине представляют острые порфирии, так как они могут дебютировать угрожающими неврологическими осложнениями и требовать лечения в условиях отделения реанимации. Недооценка важности знания симптомокомплекса острых порфирий приводит к запоздалой диагностике, неправильному лечению и неблагоприятным исходам. При отсутствии лечения у пациентов возникает моторная нейропатия: мышечная слабость, переходящая в тетрапарез и вялую тетраплегию. Развивается паралич диафрагмы, вспомогательной дыхательной мускулатуры, голосовых связок, мускулатуры мягкого неба, мышц верхней трети пищевода. Это приводит к нейромышечной дыхательной недостаточности. В отсутствии патогенетического лечения прогрессирует нарушение сознания вплоть до комы вследствие порфирической энцефалопатии. Длительная иммобилизация осложняется нозокомиальными инфекциями и синдромом гиперкатаболизма. Смерть пациентов наступает, как правило, от осложнений, излечение которых невозможно без адекватной терапии основного заболевания. Цель исследования – определение наиболее частых осложнений тяжелого течения острой перемежающейся порфирии и методы их лечения.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ течения заболевания у 9 больных острой перемежающейся порфирией (ОПП), наблюдавшихся в отделении анестезиологии и реаниматологии (ОАР) Гематологического научного центра с 1996 по 2010 г.

Результаты и обсуждение. В анализируемой группе преобладают больные женского пола – 8 (89%). Средний возраст 28 лет, средняя длительность пребывания в ОАР – 98 дней, при этом длительно (более 10 дней) в ОАР наблюдались 7 (78%) женщин, у них средняя продолжительность пребывания в ОАР – 125 дней (от 63 до 260 дней). Наиболее тяжелое течение ОПП было обусловлено запоздалой диагностикой и лечением. Средняя продолжительность от начала заболевания до перевода в специализированное ОАР составила 31 день (от 18 до 67 дней). Основными осложнениями, обуславливающими длительность пребывания в ОАР, были: тетраплегия с парезом дыхательной мускулатуры, требующая длительной (от 14 до 300 дней) искусственной вентиляции легких (ИВЛ) – в среднем 112 дней. Длительная иммобилизация, ИВЛ, пребывание

в отделении реанимации неизбежно осложнялись рецидивирующими инфекциями: частота пневмонии, катетерассоциированной инфекции мочевыводящих путей и сепсиса (в том числе катетерассоциированного) составила 100%, острого бескаменного холецистита – 14%, инфекции ЦНС – 28%. Причиной инфекции ЦНС являлось осложненное течение синуситов, их частота среди всех пациентов составила 90%. Следующим осложнением, обусловленным длительным отсутствием адекватной нутритивной поддержки на предыдущем этапе госпитализации, а также синдромом гиперкатаболизма, является тяжелая белково-энергетическая недостаточность смешанного типа (57%). Средний ИМТ при поступлении – 17,4 кг/м² (от 11 до 23 кг/м²). У больных, поступивших в ОАР в ранние сроки после начала заболевания, белково-энергетическая недостаточность не развилась благодаря адекватной нутритивной поддержке. Лечение основного заболевания проводили с помощью введения аргината гема в расчетной дозе. В его отсутствии с целью элиминации предшественников порфиринов выполняли плазмаферезы (у 3 больных), гемофильтрацию (у 1 больной), введение концентрированного раствора глюкозы в дозировке 300–400 г углеводов в сутки (у всех больных). Терапию инфекционных осложнений проводили с учетом регулярного микробиологического мониторинга. Белково-энергетическая недостаточность корректировали посредством индивидуального расчета энергетических потребностей и проведения соответствующего искусственного питания (парентеральное, смешанное, энтеральное и вспомогательное). Таким больным показана как можно более ранняя установка гастростомы с заведением через нее зонда за связку Трейца, так как часто у больных ОПП наблюдается длительный парез желудка. Ранняя гастростомия позволяет избежать синуситов, осложняющих назогастральное и назоэнтеральное зондирование. Результаты терапии: 1 из 9 больных, наблюдавшихся в ОАР, умерла. Остальные больные были переведены в профильное отделение, из которого впоследствии выписаны на амбулаторное лечение и реабилитацию.

Заключение. Интенсивная терапия тяжелых форм ОПП отличается большой продолжительностью и многокомпонентностью. Правильно проводимая терапия осложнений и контроль остроты основного заболевания, а также ранняя реабилитация (начиная с реанимационного отделения) позволяют добиться длительной ремиссии и практически полностью вернуть больных к активной повседневной жизни.