

**Результаты и обсуждение.** В результате терапии полная ремиссия была достигнута у 6 больных. Диспластические изменения кроветворных клеток были обнаружены при исследовании как пунктатов, так и трепанобиоптатов костного мозга. В эритроидном ряду мы наблюдали (по результатам двух видов исследования) значительную редукцию диспластических проявлений вплоть до полного их исчезновения у больных, у которых гипометилирующая терапия была эффективна. Несмотря на сохраняющееся расширение красного ростка обнаруживались (по данным трепанобиопсии) в ремиссии лишь единичные формы эритрокариоцитов с мегалоцитарноидным оттенком. Восстановление нормального гранулоцитопоэза происходит у большинства больных, положительно ответивших на лечение. Признаки дисгранулоцитопоэза у преобладающего ( $p = 0,04$ ) числа больных в пунктатах на фоне терапии не обнаруживались или были слабо выражены, в трепанобиоптатах на фоне лечения единичные атипично локализованные предшественники гемопоэза (АЛПГ) выявлялись у 2 больных перед трансформацией в ОМЛ, у 1 больной (в течение ремиссии) периодически наблюдались мелкие единичные

группы АЛПГ. Диспластические изменения в клетках мегакариоцитарного ряда статистически значимо ( $p = 0,05$ ) чаще определяли при анализе трепанобиоптатов; оценить степень дисплазии в пунктатах было затруднительно, поскольку на фоне лечения у многих больных количество мегакариоцитов в пунктатах костного мозга было снижено или полностью отсутствовало. По данным трепанобиоптатов отмечено статистически значимое ( $p = 0,05$ ) значительное уменьшение диспластических форм у большинства больных, положительно ответивших на лечение.

**Заключение.** В этом исследовании показано, что гипометилирующий препарат децитабин, примененный у больных МДС, обладает (по результатам двух видов исследования) дифференцирующим воздействием с выраженным снижением проявлений дисмиелопоэза во всех клеточных линиях у больных, у которых достигнута ремиссия заболевания. Это отражает уменьшение количества клеток патологического клона в трех ростках кроветворения. Отметим, что оценка особенностей кроветворной ткани должна проводиться при совокупном анализе данных аспирата и трепанобиоптата костного мозга.

### Крупноклеточная трансформация селезеночной В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны

УЛ. Джулакян, А.У. Магомедова, С.К. Кравченко, В.В. Рыжко, А.В. Гржимоловский, И.Б. Капланская, А.М. Ковригина, Р.С. Самойлова  
ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

**Введение.** Селезеночная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны (СЛКМЗ) характеризуется сплено-мегаалией, поражением костного мозга, иммунофенотипически характеризуется экспрессией панВ-клеточных антигенов (CD20, CD19, CD79a), отсутствием экспрессии дифференциально-диагностических маркеров, таких как CD10, CD5, CD23, CD103, CyclinD1. Часто имеет относительно благоприятное течение. Цель нашего исследования – изучение частоты встречаемости крупноклеточной трансформации у больных СЛКМЗ, особенности течения и подходы к лечению.

**Материалы и методы.** С января 2000 г. по февраль 2012 г. в Гематологическом научном центре наблюдались 122 больных СЛКМЗ, из которых у 11 (9%) были отмечены иммуноморфологические признаки крупноклеточной трансформации. Диагноз СЛКМЗ был установлен на основании клинических (изолированная сплено-мегаалия, очаговое поражение костного мозга, лимфоцитоз в периферической крови) и иммуноморфологических данных. Крупноклеточная трансформация была диагностирована при гистологическом исследовании удаленной селезенки ( $n = 8$ ) и в среднем через 21,7 мес (3–51 мес) после спленэктомии на момент прогрессии при гистологическом исследовании периферического лимфатического узла ( $n = 3$ ). Средний возраст больных составил 56,7 года (33–77 лет). У всех больных была IV стадия заболевания и В-симптомы. Анемия отмечена у 9 больных, лейкопения – у 5, лейкоцитоз – у 3, тромбоцитопения – у 9 больных. Повышение содержания ЛДГ было отмечено во всех случаях, а М-компонент у 6 больных.

**Результаты и обсуждение.** Гистологическое исследование трепанобиоптата выявило очаговую лимфоидную инфильтрацию клетками мелких и среднего размеров, что со-

провождалось уменьшением количества клеток нормального гемопоэза. Признаков крупноклеточной трансформации – наличие пластов крупных клеток, обилие фигур митозов в трепанобиоптатах не было обнаружено. У 8 больных крупноклеточная трансформация была диагностирована на момент спленэктомии. При гистологическом исследовании селезенки выявлялась стертость рисунка строения селезенки, сохранялись нодулярные разрастания. В клеточном составе преобладали пласты крупных лимфоидных клеток с омоложенной структурой хроматина ядра и выраженным полиморфизмом нуклеол. После спленэктомии в среднем через 21,7 мес (3–51 мес) у 3 больных развилась прогрессия заболевания, что проявлялось массивной лимфаденопатией. При гистологическом исследовании биопсированных лимфатических узлов, обнаружена диффузная инфильтрация крупными клетками, обилие фигур митозов. По данным иммунофенотипического исследования отмечалась экспрессия активационных маркеров (CD71, CD38). В большинстве случаев отмечена не характерная для этой нозологии высокая пролиферативная активность (12–20%). Все больные с крупноклеточной трансформацией получили химиотерапию по программе СНОР-21 (у 4 больных с добавлением ритуксимаба). Полная ремиссия продолжительностью в среднем 36,3 мес (20–70 мес) получена у 7 (63,6%) больных, частичный ответ – у 2 больных. Двое больных умерли от прогрессии заболевания и инфекционных осложнений.

**Заключение.** Крупноклеточная трансформация СЛКМЗ может быть диагностирована как на момент спленэктомии, так и после спленэктомии в прогрессии опухоли. Проведение химиотерапии по программе СНОР-21 приводит к полной ремиссии у 63,6% больных на сроках до 3 лет.

### Значение тимидинкиназы при хроническом лимфолейкозе

Т.П. Загоскина, Е.Н. Зотина, М.Г. Крюкова, М.М. Куликова, В.И. Шардаков  
ФГБУН Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России

**Введение.** Особенности онкогематологических заболеваний зависят от пролиферативной активности опухолевых клеток. К сожалению, при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) пролиферативный компонент до последнего времени в полной мере недооценивался. Одним из факторов, отражающих пролиферативную активность опухоли и характеризующих биохимические свойства клеток, является тимидинкиназа. Цель настоящего исследования – оценка содержания тими-

динкиназы в сыворотке крови больных ХЛЛ в зависимости от особенностей клинического течения заболевания.

**Материалы и методы.** В исследование включено 229 больных ХЛЛ, из них 66% мужчины и 34% – женщины, в стадии А – 43% больных, в стадии В – 44%, в стадии С – 13%. Активность тимидинкиназы в сыворотке крови больных определяли радиоферментным методом. Исследование выполняли в момент постановки диагноза до начала специфической те-

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/м<sup>2</sup> 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, вирусов 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 линий 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-