

*А.В. Пономарёв¹, В.А. Мисюрин¹, Е.Н. Мисюрина²,
Е.С. Маврина², Е.Ю. Гришина², М.Н. Стрекова², О.С. Бурова¹,
А.Н. Иниаков¹, О.Н. Солопова¹, И.С. Монин¹, М.Ю. Кичигина¹,
М.А. Барышникова¹, Е.А. Османов¹, А.В. Мисюрин¹*

**ПРИ БОЛЬШЕМ КОЛИЧЕСТВЕ КЛЕТОК
С ФЕНОТИПОМ CD14⁺HLA-DR^{low/-} У ПЕРВИЧНЫХ
БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ
УВЕЛИЧИВАЕТСЯ КОЛИЧЕСТВО
PRAME-ЭКСПРЕССИРУЮЩИХ КЛЕТОК
В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ**

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

²ГБУЗ ГKB № 52 ДЗМ, Москва

Введение. В норме у большинства исследованных здоровых людей на поверхности 80–90 % клеток моноцитарного гейта наблюдается коэкспрессия CD14 и HLA-DR. При онкогематологических заболеваниях снижается количество моноцитов, экспрессирующих HLA-DR. Описана популяция миелоидных супрессоров с фенотипом CD14⁺HLA-DR^{low/-}. Данные клетки подавляют противоопухолевый иммунитет, в связи с чем можно ожидать увеличения опухолевой массы у больных онкогематологическими заболеваниями. Известно, что для первичных больных множественной миеломой (ММ) характерно повышенное количество CD14⁺HLA-DR^{low/-} по сравнению со здоровыми донорами. Поскольку ММ является онкогематологическим заболеванием, у больных с данным диагнозом может наблюдаться экспрессия онкобелка PRAME.

Цель исследования – оценить количество CD14⁺HLA-DR^{low/-} и PRAME-экспрессирующих клеток у первичных больных ММ.

Материалы и методы. Количество CD14⁺HLA-DR^{low/-} и опухолевых клеток оценивали методом проточной цитофлуориметрии на цитометре FACSCanto II с помощью антител к HLA-DR, CD14 и PRAME. В качестве клинического материала использовали периферическую кровь 7 первичных больных ММ. Для сравнения исследовали кровь 5 здоровых доноров. Количество клеток с фенотипом миелоидных супрессоров оценивалось в моноцитарном гейте и представляло собой долю (в %) клеток с фенотипом CD14⁺HLA-DR^{low/-} среди CD14⁺-клеток.

Результаты. Медиана количества клеток с фенотипом CD14⁺HLA-DR^{low/-} у здоровых доноров составила 5,1 %, а у первичных больных ММ – 22 %, что было статистически значимо больше, чем у здоровых доноров ($p = 0,0001$). Медиана уровня экспрессии белка PRAME в клетках здоровых доноров составила 0 %, у первичных больных ММ – 4,6 %, что указывает на присутствие опухолевых клеток в венозной крови больного. Наблюдалась положительная корреляция между количеством клеток с фенотипом CD14⁺HLA-DR^{low/-} и PRAME-экспрессирующих клеток (коэффициент корреляции 0,7622).

Заключение. Показано, что количество клеток с фенотипом CD14⁺HLA-DR^{low/-} повышено у первичных больных ММ. Так как эти клетки обладают способностью подавлять противоопухолевый иммунитет, мы ожидали увеличения количества опухолевых клеток. Действительно, при большем значении содержания клеток с экспрессией маркеров CD14⁺HLA-DR^{low/-} мы наблюдали большее количество PRAME-экспрессирующих клеток.

*И.В. Понтелеева¹, Е.Н. Калиниченко¹, И.А. Цибульская¹,
И.А. Исков², А.Л. Усс², И.Ю. Лендина²*

**ПРЕПАРАТ ДЕЦИТАБИН В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ
С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

¹Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь;

²УЗ ГKB № 9, Минск, Республика Беларусь

Введение. Миелодиспластический синдром (МДС) – группа клональных заболеваний костного мозга (КМ), характеризующихся цитопенией в периферической крови, клональными хромосомными изменениями и высоким риском трансформации в острый лейкоз (ОЛ). Основными задачами терапии МДС являются улучшение клеточного состава крови, отсрочка прогрессирования заболевания (ПЗ) в ОЛ, снижение зависимости от гемотрансфузий, увеличение выживаемости. Терапия гипометилирующими агентами (децитабин, азацитидин) заняла прочные позиции в лечении МДС. В Институте биоорганической химии НАН Беларуси разработан генерический препарат Децитабин, являющийся аналогом оригинального препарата Дакоген® (Нидерланды).

Цель исследования – изучение эффективности и безопасности применения генерического препарата Децитабин в терапии пациентов с МДС.

Материалы и методы. Эффективность и безопасность Децитабина оценивали в многоцентровом клиническом исследовании. По состоянию на момент подготовки публикации в испытание включено 7 пациентов с впервые диагностированным МДС из групп промежуточного и высокого риска по шкале WPSS. Децитабин назначали в дозе 20 мг/м² внутривенно в течение 5 дней. Планировалось проведение терапии в объеме 4 курсов с последующей оценкой ответа. При достижении полной/частичной ремиссии (ПР/ЧР) применение Децитабина продолжали в прежнем режиме, в противном случае его отменяли. Результаты лечения оценивали по частоте гематологического улучшения (ГУ), костномозгового ответа, ПР, ЧР и ПЗ.

Результаты. На момент включения больных в исследование медиана возраста составила 58 (39–65) лет. Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией (0,3–0,4 % бластов в КМ) была установлена у 3 пациентов, рефрактерная анемия с избытком бластов-2 (10,2–16,2 % бластов в КМ) – у 4 больных. Испытуемые по возрасту и/или соматическому статусу не рассматривались в качестве кандидатов для высокодозной терапии либо трансплантации. Все пациенты получили 4 курса терапии Децитабином. После 4 курсов объективный ответ на терапию был получен у 6 из 7 пациентов, включая ЧР – у 2, костномозговую ремиссию – у 2, 1-ростковое ГУ – у 1 и 2-ростковое ГУ – у 1. На протяжении анализируемого периода у испытуемых не зарегистрировано случаев ПЗ. Наиболее частым нежелательным явлением III–IV степени была гематологическая токсичность; случаев негематологической токсичности выше II степени не выявлено.

Заключение. Согласно полученным предварительным данным терапия препаратом Децитабин (Институт биоорганической химии НАН Беларуси) характеризуется высокой клинической эффективностью у пациентов с МДС,

что клинически проявляется нормализацией лейкоцитарной формулы и снижением потребности в проведении гемотрансфузий.

П. Б. Попов

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПЕРВИЧНОЙ МЕЛАНОМЫ

Специализированная клиника лазерной и фотодинамической терапии, Краснодар

Введение. Способность к эпителиально-мезенхимальному переходу стволовых клеток меланомы нелинейно нарастает с толщиной опухоли; таким образом, у 80 % пациентов без клинических метастазов присутствует скрытая гематогенная диссеминация. Широкое иссечение первичной опухоли устраняет ее ингибирующее влияние на рост микрометастазов и способствует манифестации последних. Становится очевидной несостоятельность хирургической концепции лечения первичной меланомы.

Цель исследования — сравнение эффективности фотодинамической терапии (ФДТ) и хирургического лечения при первичной меланоме.

Материалы и методы. ФДТ была проведена 340 пациентам с морфологически верифицированной первичной меланомой кожи Т1–4 по разработанной нами и используемой с 2004 г. оригинальной методике. Оценка результатов лечения проводилась путем сравнения с прогностически сопоставимыми группами пациентов, получивших хирургическое или комбинированное лечение. Общий период наблюдения за пациентами, вошедшими в исследование, составил 3–10 лет, в среднем 5–6 лет.

Результаты. Полной резорбции первичной опухоли удалось добиться у всех пациентов. Заживление дефекта происходило под струпом с образованием мягкого рубца. Пластика не требовалась даже на месте очень протяженных опухолей. Ни в одном случае не отмечено локального рецидива в области рубца, тогда как в группе сравнения локальные рецидивы наблюдались у 8 % пациентов. Пятилетняя выживаемость при толщине опухоли до 4 мм составила 91,0 %, в группе сравнения — 83,6 %; свыше 4 мм — 57 и 47,6 % соответственно. Десятилетняя выживаемость при толщине опухоли до 2 мм в группе наблюдения составила 91,6 %, в группе сравнения — 88,9 %; от 2 до 4 мм — 66,3 и 59,8 % соответственно; более 4 мм — 49,5 и 37,1 % соответственно.

Заключение. ФДТ при первичной недиссеминированной меланоме кожи является высокоэффективным методом лечения, предупреждающим развитие локальных рецидивов заболевания даже у пациентов с неблагоприятными морфологическими характеристиками первичной опухоли, что улучшает отдаленные результаты лечения. Более высокая результативность ФДТ в сравнении с хирургическим лечением связана с системным влиянием ФДТ на процессы диссеминации и метастазирования. В отличие от широкого иссечения, ФДТ не требует сложных методик пластического закрытия дефектов и позволяет проводить лечение в амбулаторном режиме, что положительно сказывается на качестве жизни пациентов и значительно снижает затраты на лечение и реабилитацию.

П. Б. Попов

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Специализированная клиника лазерной и фотодинамической терапии, Краснодар

Введение. Актуальность органосохраняющего лечения рака шейки матки (РШМ) у нерожавших пациенток репродуктивного возраста не вызывает сомнений. В этом плане представляет интерес наш 10-летний опыт применения фотодинамической терапии (ФДТ) для лечения этого заболевания.

Цель исследования — оценить отдаленные результаты ФДТ при неинвазивном и инвазивном РШМ.

Материалы и методы. Всего за истекший период было пролечено 203 пациентки, из них 169 прослежено в течение 5–10 лет. В ходе подготовки к ФДТ опухоли были верифицированы. У 32 (18,9 %) пациенток выявлена инвертирующая кондилома с очагами *cancer in situ*. В остальных случаях был обнаружен инвазивный умеренно- и низкодифференцированный плоскоклеточный рак. Глубину инвазии оценивали по результатам биопсии и магнитно-резонансной томографии с контрастированием. В 107 (63,3 %) случаях поражение соответствовало стадии IA по FIGO, в 30 (17,8 %) — IB. ФДТ неглубоких опухолей проводили с использованием оригинальных насадок для шейки матки, позволяющих равномерно засвечивать наружную поверхность и цервикальный канал. При глубокой инвазии излучение лазера подводили на границу раздела опухоль/здоровая ткань интерстициально при помощи кварцевых и сапфировых игл-диффузоров. Подведенная энергия составила 150 Дж/см² границы раздела. В группе с высоким риском метастазирования кроме локальной ФДТ проводили курс непрямого фотодинамического лизиса. Контрольную кольпоскопию выполняли через 8 нед после ФДТ. В отдельных случаях, когда инвазия превышала 3 мм, осмотры проводили по индивидуальному графику. Все подозрительные участки подвергались биопсии.

Результаты. Полной регрессии опухоли удалось добиться у всех пациенток. У 2 (1,2 %) больных со сложной геометрией опухоли через 1 мес был выявлен рецидив, потребовавший повторного проведения ФДТ. У 37 (21,9 %) пациенток с персистенцией папилломавирусной инфекции через год потребовалась повторная ФДТ по поводу *de novo* возникшей дисплазии. Всем им была проведена ФДТ с положительным результатом. Прогрессирование в виде поражения лимфатических коллекторов имело место у 4 (2,4 %) пациенток с глубокой инвазией. Пятилетняя выживаемость составила 97,6 %.

Заключение. Разработанная нами медицинская технология ФДТ инвазивного РШМ позволяет сохранить фертильность и высокое качество жизни при высокой результативности лечения.

Е. А. Поттер, Е. В. Долгова, А. С. Проскурина, В. П. Николин, Н. А. Попова, Я. Р. Ефремов, О. С. Таранов, С. С. Богачев

РАЗРАБОТКА СТРАТЕГИИ ЭЛИМИНАЦИИ АСЦИТА НА МОДЕЛИ ОПУХОЛИ МЫШИ КРЕБС-2

ФГБНУ ИЦГ СО РАН, Новосибирск

Введение. Асцитная форма рака относится к неизлечимым заболеваниям и характеризует терминальную стадию