

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научно-исследовательский институт
гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства»**

ВЕСТНИК ГЕМАТОЛОГИИ

THE BULLETIN OF HEMATOLOGY

Том XV № 3 2019

Ежеквартальный научно-практический журнал
Основан в сентябре 2004 года

Главный редактор

Доктор медицинских наук

профессор

С. С. Бессмельцев

Санкт-Петербург
2019

Редакционная коллегия:

С. С. Бессмельцев (главный редактор)

А. Н. Богданов; Л. Н. Бубнова; Т. В. Глазанова (ответственный секретарь);

С. А. Гусева; А. Ю. Зарицкий; Н. М. Калинина; Л. П. Папаян; В. Г. Радченко;

В. И. Ругаль; О. А. Рукавицын; В. Н. Чеботкевич, С. В. Грицаев.

Редакционный совет:

Б. В. Афанасьев (Санкт-Петербург); *В. В. Базарный* (Екатеринбург);

И. Г. Дуткевич (Санкт-Петербург); *Г. А. Зайцева* (Киров);

Ю. М. Захаров (Челябинск); *Л. Г. Ковалева* (Москва); *А. В. Литвинов* (Смоленск);

В. И. Мазуров (Санкт-Петербург); *И. В. Поддубная* (Москва); *Т. Н. Поспелова* (Новосибирск);

А. Г. Румянцев (Москва); *В. Г. Савченко* (Москва); *Н. Н. Третьяк* (Киев); *Н. П. Шабалов* (Санкт-Петербург).

Зав. редакцией — *Е. Р. Шилова*, тел.: (812) 717-58-57

Ответственный секретарь — *Т. В. Глазанова*, тел.: (812) 717-08-90, факс: (812) 717-20-87

Адрес редакции:

191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16

E-mail: bloodscience@mail.ru

Сайт: www.bloodscience.ru

За содержание рекламных объявлений редакция ответственности не несет.

При перепечатке материалов ссылка на журнал «Вестник гематологии» обязательна.

Мнение членов редакционной коллегии не всегда совпадает с мнением авторов статей.

Обложка и художественное оформление *О. С. Дмитриева*

Компьютерная верстка *О. С. Дмитриева*

Журнал зарегистрирован Северо-Западным окружным межрегиональным территориальным управлением по Санкт-Петербургу и Ленинградской области Министерства Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средствам массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации ПИ № 2-7271 от 28 мая 2004 г.

Подписано в печать 20.05.2019 г. Формат бумаги 60 × 90 1/8.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 500 экз. Заказ 122.

Издательство РосНИИГТ, 193024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16.

Отпечатано в ООО «Агентство «ВиТ-принт»», Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 23.

18 +

СОДЕРЖАНИЕ

ТЕЗИСЫ:

Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ГЕМАТОЛОГИИ И ТРАНСФУЗИОЛОГИИ» Санкт-Петербург, 30–31 мая 2019 г.	4
--	----------

Л. Р. Алексанян, Л. П. Рыбакова, С. И. Капустин, С. В. Грицаев, С. С. Бессмельцев

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

НЕКОТОРЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ЗАЩИТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ В ПРОЦЕССЕ РАЗВИТИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА

Введение. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) характеризуется нарушением пролиферации, созревания и функционирования полиморфноядерных лейкоцитов, которое может сопровождаться развитием хронических воспалительных процессов, способствующих гиперпродукции свободных радикалов и ослаблению защитных систем организма. К числу последних относятся, прежде всего, иммунная и окислительно-антиокислительная системы (ОС-АОС). Защита от свободных радикалов представляет собой многоуровневую систему биооксидантов, включающую различные ферменты, неферментные белки, а также низкомолекулярные соединения. Дисбаланс функционирования ОС-АОС ведет к повреждению клеточных мембран и структуры белков, особенно гликозилированных, а также нуклеиновых кислот и углеводов. Значение сбалансированности ОС-АОС у больных ОМЛ, в том числе, в процессе проведения высокодозной химиотерапии, к настоящему времени остается малоизученным.

Цель исследования. Изучить динамику показателей ОС-АОС у больных ОМЛ в ходе проведения высокодозной химиотерапии с целью оценки возможности использования изученных параметров для прогнозирования эффективности применяемых схем лечения.

Материалы и методы. В работе исследовалось состояние ОС-АОС у больных ОМЛ в процессе лечения в следующих 4 точках: до лечения, после лечения, в стадии глубокой цитопении и по выходе из нее. Всего обследовано 39 больных ОМЛ (17 мужчин и 22 женщины, средний возраст 50 лет). Контрольную группу составили 50 здоровых лиц. Для большинства больных ОМЛ в проводимом исследовании высокодозная химиотерапия (ВДХТ) была консолидирующим курсом с разовой дозой цитарабина ≥ 1 г/м². Наряду с этим ряд больных получали индукционный курс (ИР) по схеме «7+3». Диагноз ОМЛ верифицирован по критериям классификации ВОЗ. В группе больных с применением аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых кле-

ток (АутоТГСК) параллельно проводился блок интенсивной терапии, включающий режим кондиционирования с введением мелфалана в дозе 200 мг/м². В плазме крови больных ОМЛ и здоровых лиц определяли содержание малонового диальдегида — продукта вторичной перекисидации липидов, как показателя состояния окислительной системы, и ряда показателей АОС — ферментативной активности супероксиддисмутазы и каталазы, содержание церулоплазмينا в эритроцитах. Проводилось исследование содержания небелковых тиоловых групп (НТГ) с использованием общепринятых биохимических методов.

Результаты. У больных ОМЛ наблюдается дисбаланс ОС-АОС: отклонения от нормы в большинстве случаев содержания МДА — незначительные до лечения и наиболее заметные в состоянии глубокой цитопении. Наилучшее восстановление большинства показателей (кроме НТГ) происходит у больных ОМЛ при использовании в лечении ВДХТ и аутоТГСК — показатели ОС-АОС при выходе из цитопении приближаются к таковым в норме, хотя полного восстановления не наблюдается. Характерным практически у всех обследованных больных до, в процессе и после окончания лечения было значительное (на 40–70 %) снижение содержания НТГ эритроцитов.

Выводы. Полученные в работе результаты свидетельствуют о дисбалансе ОС-АОС у больных ОМЛ. Использованные методы лечения ОМЛ не оказывали влияния на содержание НТГ. Поскольку 90 % НТГ составляет глутатион, это свидетельствует о глубоком истощении данного антиоксиданта первичной линии защиты от СР. Учитывая участие глутатиона во многих биохимических реакциях (восстановление железа из трехвалентной в двухвалентную форму, способность связывать ионы меди, детоксикация перекиси и транспорт аминокислот через мембрану), следует обратить внимание на содержание НТГ при подборе и оценке методов лечения ОМЛ, а именно необходимы поиски стабилизации данного показателя.

В. В. Базарный^{1,2}, А. Ю. Максимова¹, Е. Н. Бессонова²

¹ ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург;

² ГБУЗ СО Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург

ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У РЕЦИПИЕНТОВ ПЕЧЕНИ

Введение. Особое место в мониторинге пациентов после перенесенной ортотопической трансплантации печени (ОТП) занимают прогностические шкалы выживаемости, такие как BAR, SOFT, DRI и другие, которые учитывают показатели донора, реципиента и трансплантата. Однако ни одна из представленных шкал не обладает высокой прогностической чувствительностью и не в полной мере отвечает клиническим потребностям. Поэтому существует необходимость в поиске лабораторных биомаркеров прогнозирования выживаемости после ОТП. При этом при оценке пациентов с циррозом печени, находящихся в листе ожидания, используются различные шкалы (FornsIndex, GUGI, HALT-C и другие), которые в качестве важного показателя включают тромбоциты.

Цель исследования. Оценить прогностическое значение гематологических параметров у пациентов после ОТП.

Материалы и методы. Обследовали 15 реципиентов ГУЗ СО «СОКБ № 1» с диагнозом цирроз печени различной этиологии, которые поступили для ОТП. Диагноз ставился на основании стандартных клинико-лабораторных критериев, степень тяжести определяли по шкалам MELD и Child-Pugh. Все пациенты были подразделены на две группы: основная группа — неблагоприятный (летальный) исход

после ОТП, группа сравнения — реципиенты с благоприятным исходом трансплантации. Контрольную группу составили 37 здоровых доноров. Исследования проводили до операции, на 3, 10 и 21 сутки после. Клинический анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе CELL DYN3500 Abbott.

Результаты. У всех пациентов на претрансплантационном этапе была выявлена тромбоцитопения гипердеструктивного типа и, как ни парадоксально, в группе с благоприятным исходом прослеживалась более выраженная анемия. После трансплантации печени на 3 сутки отмечалась умеренная цитопения относительно контрольной группы ($p < 0,05$). При этом в группе с благоприятным исходом количество тромбоцитов возрастало на 10-е сутки в 2,5 раза относительно 3-х суток, а при неблагоприятном исходе трансплантации степень тромбоцитопении нарастала.

Выводы. Выявленные динамические изменения гематологических параметров у реципиентов печени — прежде всего тромбоцитов и гемоглобина, в пре- и постоперационном периодах отражают в некоторой степени исход лечения. Наши дальнейшие исследования направлены на установление диагностических параметров выявленных сдвигов.

Д. А. Байтаева, Ш. С. Кафарова, Э. С. Аскерова

Азербайджанский научно-исследовательский институт им. Б. А. Эйвазова, Баку, Республика Азербайджан

ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КРОВИ

Введение. Диагностика, лечение и профилактика нарушений в системе гемостаза является важной проблемой современной медицины. Актуальность обусловлена высокой частотой и тяжелыми последствиями тромбоза и тромбоемболий. Система гемостаза включает в себя три основных тесно взаимосвязанных морфо-функциональных звена: сосудистого, плазменно-коагуляционного и клеточного. Ос-

новной механизм образования артериального и венозного тромбоза связан с повышением прокоагуляционной активности крови, стазом, с нарушением баланса с антикоагулянтами и фибринолитическими факторами. Патология сложна и мало изучена при наследственных заболеваниях крови, когда наряду с прогрессирующей гемолитической анемией развиваются тромбгеморрагические осложнения, которые

в конечном счете могут стать причиной сердечно-сосудистой недостаточности и нередко летального исхода. Это диктует необходимость ранней диагностики изменений в системе гемостаза больных с наследственными аномалиями крови, выявить гиперкоагуляционный синдром (ГКС) на начальном этапе его развития. В настоящее время изучение особенностей гемостаза является актуальной проблемой, тем более, в республике, где каждый 12-й житель является носителем патологического гена серповидно-клеточной анемии, промежуточной бета-талассемии и дрепаноталассемии. Выработка единого комплексного подхода к обследованию и лечению пациентов с наследственными аномалиями крови позволит повысить качество диагностики и эффективность терапии, улучшить прогноз заболеваний, сократить число летальных исходов.

Цель исследования. Изучение показателей плазменно-коагуляционного звена гемостаза у больных с серповидно-клеточной анемией (СКА), промежуточной бета-талассемией (ПТ) и дрепаноталассемией (ДТ), сочетанием СКА и ПТ, до и после лечения.

Материалы и методы. Обследовано 20 пациентов с СКА, 30 с ПТ и 26 с ДТ, в возрасте 14–43 лет, перенесших спленэктомию. Для оценки физиологических параметров исследуемых показателей гемостаза обследована контрольная группа из 30 практически здоровых лиц. Отбор проб для анализов проводился по запланированной программе: до операции, через 1 час после нее, спустя 24 часа, 1, 3 и 6 месяцев. Для функциональной оценки системы гемостаза определялось общее количество тромбоцитов в периферической крови, время свертывания крови, ретракция кровяного сгустка, адреналин-, коллаген-, ристомицин и аденозиндифосфат (АДФ) индуцированная агрегация тромбоцитов (агрегометр MultiPlate). О состоянии тромбинемии свидетельствовало определение комплекса тромбин-антитромбина (ТАТ), Д-димера, протеина-С (иммуноферментный метод), количества фибриногена (ФГ). Учитывались данные тромбинового и протромбинового времени (ТВ, ПВ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбина (ПТ). Из первичных физиологических антикоагулянтов исследовали антитромбин-III (АТ-III). Больным с СКА, ПТ и ДТ проводилось поэтапное обследование. На I этапе оценивались показатели первичного скрининга: время свертывания крови, АЧТВ, ТВ, ПВ, уровень ФГ,

что позволило выявить изменения в гемостазе как до, так и после спленэктомии и продолжить обследование. На II этапе применялись тесты, способствующие выявлению непосредственной причины обнаруженной тромбинемии (данные ретракции кровяного сгустка, АТ-III, агрегация тромбоцитов с различными индукторами).

Результаты. У наблюдавшихся больных с СКА, ПТ и ДТ до операции спленэктомии в различной степени был нарушен гемостаз. Статистически значимых различий между количеством тромбоцитов в контрольной группе и больными с СКА, до и после спленэктомии не выявлено. Их нормальный уровень коррелировал с нормальными значениями ТАТ, Д-димера и С-протеина и несущественно отличался от повышенных значений АЧТВ, АТ-III, ПТ и концентрации ФГ. По сравнению с этой группой анализ показателей плазменно-коагуляционного звена гемостаза у пациентов с ПТ и ДТ, как до, так и после спленэктомии выявил более достоверные изменения. Нарушения коагуляционного гемостаза свидетельствовали об активации системы в виде гиперкоагуляции и снижения антикоагуляционной функции. После операции при ПТ и ДТ выявлены повышенные средние значения ФГ, ПВ и Д-димера, что свидетельствует об ослаблении активности фибринолиза. В группах фиксировался высокий процент гиперкоагуляционных сдвигов, о чем свидетельствовали данные ПВ и АЧТВ. При ПТ и ДТ увеличение содержания Д-димера было отдаленным сигналом возможно начавшегося тромбоза в микрососудах кровеносного русла. Следует отметить, что по сравнению с СКА, при ПТ и ДТ, после спленэктомии, независимо от сроков давности, у всех больных сохранялись признаки ГКС различной степени тяжести, вызывая развитие ДВС синдрома и тромбоз сосудов, создавая угрозу жизни больных. У 3 пациентов с СКА, 5 с ПТ и у 8 с ДТ, если слабopоложительный ДВС не требовал экстренного вмешательства, то у остальных больных с ПТ и ДТ, для коррекции гемостаза применялась интенсивная терапия, с применением свежезамороженной плазмы, антикоагулянтов и антиагрегантов. Не исключается, что выявленные нарушения в гемостазе при ПТ и ДТ были связаны с хроническим течением ГКС, еще до оперативного вмешательства и были одной из причин развития сердечной недостаточности у больных. При СКА, в целом, показатели АДФ, адреналина, коллагена, ристомицина индуцированной агрегации тромбоцитов соответствовали нормальному агрегационному потенциалу.

Получены статистически значимые различия агрегационной активности тромбоцитов между группами больных с ПТ и ДТ. У пациентов с ПТ выявлено усиление функциональной активности тромбоцитов по сравнению с контрольной группой и больными с ДТ. Обнаружено увеличение как спонтанной агрегации тромбоцитов, так и индуцированной (АДФ, адреналин, ристомидин). Такая активация тромбоцитов приводит к прогрессированию заболевания с последующим развитием тяжелых осложнений.

Выводы. 1. Полученные результаты проведенных исследований при наследственной патологии крови свидетельствуют о большой значимости выявленных нарушений системы гемостаза еще на 1 этапе скрининга, что диктует необходимость, в обязательном порядке, комплексного обследования этой категории больных.

2. Повышение степени тяжести ГКС при СКА, ПТ и ДТ после операции спленэктомии

позволяет оценить степень риска возможных осложнений, определить своевременно индивидуальную программу антитромботической терапии и профилактики.

3. Изучение всех звеньев системы гемостаза в динамике, до и после спленэктомии, с учетом клинических проявлений заболеваний, позволит создать определенную модель влияния увеличенной селезенки на гемостаз, с целью оптимизации медикаментозного и хирургического лечения.

4. Изучение агрегации тромбоцитов играет большую роль в плане оценки физиологии и патологии системы гемостаза у больных с наследственными аномалиями крови. Важно у больных с ПТ и ДТ, склонных к тромботическим осложнениям, выявлять случаи спонтанной и индуцированной агрегации, что позволит своевременно устанавливать функциональную способность тромбоцитов.

**В. В. Бураков, Н. Б. Салтыкова, В. Е. Солдатенков,
К. А. Комиссаров, О. Х. Кузакбердиева, В. В. Каргин**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства, г. Санкт-Петербург

УЛЬТРАЗВУКОВОЙ КОНТРОЛЬ МАЛОИНВАЗИВНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА СУСТАВАХ У БОЛЬНЫХ С ГЕМОФИЛИЧЕСКОЙ ПОЛИАРТРОПАТИЕЙ

Введение. Основным проявлением гемофилии является поражение суставов, вызывающее развитие гемартроза, хронического синовита, остеоартроза, что, в конечном счете, приводит к разрушению хряща и суставных поверхностей, нарушению функции сустава и последующей инвалидизации.

Цель. Повысить эффективность малоинвазивных хирургических вмешательств на суставах у больных с гемофилической полиартропатией.

Материал и методы. В 2018 году в хирургической клинике ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России» проходили лечение 49 больных гемофилией, у всех из них отмечено тяжелое течение заболевания. Диагнозы: гемофилия А (n = 47), В (n = 2), у 3 больных выявлен ингибитор к фактору VIII. Возраст пациентов составил от 18 до 65 лет (медиана 26 лет). Гемофилическая полиартропатия (изменения двух и более суставов) выявлена у всех 49 больных, хронический остеоартроз II–III стадии подтвержден рентге-

нологически. Хронический синовит установлен в 5 случаях. При ультразвуковом исследовании у одного пациента выявлена осумкованная синовиальная полость с геморрагическим содержимым.

Для лечения острого болевого синдрома выполнялись пункции суставов с введением дипроспана, от 1 до 3 внутрисуставных введений. При хроническом синовите проводился рифампициновый синовиртез: от 4 до 6 применений рифампицина в локтевой сустав (150 мг), в коленный сустав (600 мг). Хондропротекторы (остенил) внутрисуставно вводились для лечения хронического остеоартроза (от 3 до 5 инъекций). Все малоинвазивные хирургические вмешательства осуществлялись под ультразвуковым контролем. Предварительно проводилась заместительная гемостатическая терапия фактором VIII/IX, пациентам с ингибиторной формой гемофилии вводился концентрат фактора VII/препарат шунтирующего действия ФЕЙБА.

Результаты. Внутрисуставное введение дипропана ($n = 31$) привело к снятию болевого синдрома. Рифампициновый синовиортез проведен у 5 больных с хроническим синовитом коленного ($n = 3$) и локтевого ($n = 2$) суставов. Предварительно из полости коленного сустава потребовалась аспирация геморрагического содержимого (от 20 до 100 мл). В одном случае с осумкованной синовиальной полостью потребовалась дополнительная пункция этой полости под ультразвуковым контролем, аспирация содержимого и введение лекарственного средства. Проведение рифампицинового синовиортеза под ультразвуковым контролем, визуализация иглы в полости сустава, позволили минимизировать болевой синдром, в сравнении с группой больных, которым ранее внутри-

суставно вводился рифампицин и отмечался выраженный болевой синдром.

Внутрисуставное введение хондропротекторов ($n = 230$) в коленные ($n = 130$), голеностопные ($n = 78$) и в локтевые ($n = 22$) суставы позволило снизить боли в суставах на срок от 6 до 8 месяцев, снять стартовые боли и увеличить объем движений в суставе.

Выводы. Ультразвуковой контроль малоинвазивных хирургических вмешательств на суставах позволяет визуализировать ход операции, оценить степень аспирации жидкости из полости, контролировать распределение лекарственного препарата в полости сустава, исключить внесуставное введение препарата и, соответственно, снизить выраженность болевого синдрома.

*М. А. Бутолина, К. А. Ветошкин, Н. В. Минаева,
Е. С. Осипова, М. В. Сарпова, И. А. Новоселова*

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г. Киров

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ПРОЛИФЕРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ КЛЕТОК СТРОМЫ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

Введение. В настоящее время многие исследователи активно изучают структуру и пролиферативную активность стромального микроокружения кроветворной ткани доноров, а также больных с онкогематологическими заболеваниями. Установлены количественные и качественные изменения мезенхимальных клеток стромы костного мозга (МСК) больных острыми и хроническими лейкозами как в момент диагностики основного заболевания, так и после проведенного лечения. Состояние мезенхимального компонента костномозговой стромы при других вариантах гемобластозов практически не изучено. Множественная миелома (ММ) — лимфопролиферативное заболевание. Значительный прогресс в лечении пациентов с ММ достигнут за счет внедрения в клиническую практику новых лекарственных препаратов и проведения трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Результат аутоТГСК зависит в том числе от состояния гемопоэтического микроокружения при трансплантации. Однако количественный и качественный состав стромы

костного мозга больных ММ остается малоизученным.

Цель работы — изучить пролиферативный потенциал и культуральные особенности МСК пациентов с ММ в момент диагностики основного заболевания.

Материалы и методы. В исследование включены 7 пациентов с ММ до начала проведения программной химиотерапии. Медиана возраста составила 55 лет (42–61 г.). Костный мозг получали при процедуре стерильной пункции. Выделение ядерных клеток осуществляли путем фракционирования на градиенте плотности ($\rho = 1,077$ при температуре 22 °С). МСК культивировали в полной питательной среде, состоящей из среды α MEM (StemCells), богатой тромбоцитами плазмы (4 %), гепарина (Sigma, 2 Ед/мл), L-глутамин 2 мМ (StemCells). Первичный посев (P0) выполняли с плотностью 4–10 × 10⁴ миелокариоцитов на см² поверхности. МСК культивировали при 37 °С и 5 % CO₂ на поверхности пластиковых флаконов. Полную замену питательной среды производили каждые 4–5 суток. Оценивали количество колониеобразующих единиц (КОЕ-Ф),

время достижения клетками первичного посева конфлуентного монослоя. Кариотип и хромосомные аномалии определяли путем проведения стандартного цитогенетического исследования.

Результаты. Все полученные культуры представлены клетками типичной для МСК морфологии. Адгезированные на поверхности флакона клетки образовывали дискретные клеточные колонии характерной формы, которые при продолжении культивирования сливались и формировали конфлуентный монослой. Подсчет КОЕ-Ф производили на 7 сутки от начала культивирования с использованием инвертированного микроскопа. Среднее количество КОЕ-Ф в культурах, полученных от пациентов с ММ, составило $2,8 \pm 1,78$ ($n = 7$) КОЕ-Ф на 1×10^6 выделенных из костного мозга миелокариоцитов, что оказалось в 4,2 раза меньше, чем аналогичный показатель, определенный для миеловзвеси доноров ($11,73 \pm 5,54$, $n = 7$). Вы-

явленные отличия статистически достоверны ($p < 0,05$). Вторым исследованным показателем — время достижения клетками первичного посева (P0) сливного роста, который косвенно отражает число мезенхимальных стволовых элементов. В случае исследования костного мозга пациентов с ММ культуры клеток достигали стадии сливного роста за $23,5 \pm 6,3$ ($n = 7$) суток, что превышает аналогичный показатель у доноров в среднем на 7,2 суток (для МСК доноров этот период составил $16,3 \pm 2,8$ ($n = 7$) суток). При определении кариотипа МСК, полученных из костного мозга больных ММ, во всех случаях хромосомных aberrаций не выявлено.

Выводы. Таким образом, на момент диагностики основного заболевания установлены количественные и качественные изменения мезенхимальных клеток стромы костного мозга больных с ММ, а именно — уменьшение количества КОЕ-Ф и существенное снижение скорости роста культуры.

Е. В. Ванеева¹, В. А. Росин¹, Д. А. Дьяконов¹, С. В. Самарина¹, А. В. Рылов¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства России», Киров

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКА STAT3 ПРИ ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ

Введение. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) является наиболее распространенным вариантом лимфоопролиферативных заболеваний взрослых (30–40 % от всех неходжкинских лимфом). Данная нозология объединяет гетерогенную группу лимфоидных неоплазий с различными морфологическими, иммунофенотипическими, генетическими характеристиками, а также варибельным клиническим течением и ответом на терапию. Стандартным лечебным подходом при этом заболевании является иммунохимиотерапия по схеме R-СНОР, применение которой позволило существенно улучшить показатели 5-летней общей выживаемости. Несмотря на это, у значительной части больных результаты лечения остаются неудовлетворительными. По данным разных авторов, у 30–50 % пациентов нет шансов на длительную ремиссию: заболевание остается рефрактерным к лечению или рано рецидивирует. Для анализа индивидуального риска раннего прогрессирования применяется ряд клинических систем стратификации

(международные прогностические индексы, стадирование и другие). Однако они не всегда позволяют точно оценить индивидуальный риск неудач терапии. В связи с этим актуальным является поиск дополнительных критериев, определяющих прогноз заболевания. Одним из перспективных биомаркеров прогноза при ДВККЛ может быть протеин STAT3, который является важным участником JAK/STAT сигнального пути, где он выступает в качестве активатора транскрипции онкогенов, опосредуя пролиферацию и выживаемость неопластических клеток. Значение белка STAT3 при ДВККЛ изучено недостаточно, вопрос о его прогностической роли остается открытым.

Цель исследования. Оценить прогностическое значение экспрессии белка STAT3 у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включили 50 пациентов (28 мужчин и 22 женщины) с впервые установленным диагнозом ДВККЛ, проходивших лечение в кли-

нике ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России с 2014 по 2017 гг. Все больные получали стандартную терапию первой линии по схеме R-СНОР. Медиана возраста составила 59 лет (от 31 до 83 лет). Иммуногистохимические исследования проводили на биопсийных образцах опухолевой ткани и лимфоузлов с использованием антитела к STAT3 (pSTAT3-Tyr⁷⁰⁵) по общепринятой методике. На основании анализа данных литературы и результатов собственных исследований всех больных разделили на две группы в зависимости от количества STAT3 позитивных опухолевых клеток, их пороговый уровень при этом составил 66 %. В первую группу вошли 34 обследуемых (68 %) с гиперэкспрессией белка (66 % и выше), во вторую — 16 (32 %) с низкой степенью экспрессии маркера (меньше 66 % клеток). Общую и беспрогрессивную выживаемость рассчитывали по методу Каплана-Мейера с графическим построением кривых выживаемости. Сравнительный анализ показателей проводили с использованием логарифмического рангового критерия (log-rang test).

Результаты. В группе с гиперэкспрессией STAT3 3-х летняя общая выживаемость пациентов была значительно ниже, чем в группе с низкой экспрессией данного маркера, (53 %, n = 18, медиана наблюдения = 30 мес. против 94 %, n = 15, медиана не достигнута, p = 0,004). Аналогичная закономерность обнаружена при оценке выживаемости, свободной от прогрессии — 38 % (n = 13) в случаях с высокой экспрессией маркера STAT3, 50 % (n = 8) — с низкой, p = 0,047. Медиана выживаемости без прогрессии в первой группе соответствовала 8 мес., во второй — 26 мес., то есть была в три раза ниже.

Вывод. Гиперэкспрессия белка STAT3 ассоциирована с неблагоприятным течением заболевания у больных ДВККЛ, получавших терапию первой линии по схеме R-СНОР. Уровень экспрессии STAT3 можно применять в качестве дополнительного критерия, позволяющего прогнозировать ответ на стандартную терапию при этой патологии.

К. В. Винокурова¹, **А. В. Евстратова**¹, **М. А. Сказина**^{2,3},
И. А. Пирожков^{2,3}, **Д. А. Иволгин**^{2,3}, **Ш. Ф. Адылов**²

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА CCR5 СРЕДИ ОБРАЗЦОВ ОБЩЕСТВЕННОГО БАНКА ПУПОВИННОЙ КРОВИ ООО «ПОКРОВСКИЙ БАНК СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК»

¹ СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург;

² ООО «Покровский Банк стволовых клеток», Санкт-Петербург;

³ НИЛ Клеточных технологий СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Введение. В результате многолетних исследований ведущими лабораториями созданы эффективные схемы терапии, продлевающие жизнь больных ВИЧ-инфекцией, однако данные стратегии не приводят к полному излечению. На сегодняшний день известно, что восприимчивость к ВИЧ-инфекции может варьировать в зависимости от индивидуального генотипа человека. В частности, наиболее достоверная ассоциация с устойчивостью к ВИЧ-инфекции показана у людей, несущих в гомозиготном состоянии мутантную аллель CCR5delta32 гена CCR5. Ген CCR5 кодирует белок-рецептор, который экспрессируется на поверхности Т-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов и дендритных клеток. Предполагается, что рецептор CCR5 участвует в воспалительном процессе, однако до конца его функции не изучены. Известно, что механизм проникновения ВИЧ в иммунные клетки вовлекает рецептор

CCR5. Мутантная аллель гена CCR5 несет делецию в 32 пары нуклеотидов, которая приводит к экспрессии нефункционального рецептора, что в свою очередь препятствует проникновению ВИЧ в клетку. Вследствие этого носители мутации CCR5delta32 в гомозиготном состоянии обладают практически полной резистентностью к инфицированию ВИЧ. Особое внимание к данной мутации привлек случай трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) костного мозга ВИЧ инфицированному реципиенту с острым миелоидным лейкозом в 2007 году в Германии. После трансплантации ВИЧ не обнаруживался в организме реципиента. Оказалось, что донор стволовых клеток пуповинной крови нес в гомозиготном состоянии аллель с мутацией CCR5delta32. В 2019 году опубликованы данные о двух новых случаях излечения ВИЧ-инфекции в результате ТГСК от доноров с мутацией CCR5delta32

в гомозиготном состоянии. Данные клинические случаи свидетельствуют в пользу перспективности применения стволовых клеток пуповинной крови с мутацией CCR5delta32 для терапии ВИЧ-инфекции. Таким образом, особую ценность имеет информация о полиморфизме образцов пуповинной крови по гену CCR5 в общественном банке стволовых клеток.

Цель исследования. Генотипирование образцов пуповинной крови общественного банка ООО «Покровский Банк стволовых клеток» для идентификации образцов, в генотипе которых содержится мутация CCR5delta32 в гомозиготном состоянии.

Материалы и методы. Материалом для данного исследования послужили 245 образцов пуповинной крови, полученных ООО «ПБСК» с 2015 по 2019 год. Также в работе приводятся данные И. А. Пирожкова по образцам, полученным за период с 2009-по 2014 год. Выделение ДНК из 5 мкл крови производили с помощью ионообменной смолы Chelex 5 %. Полученные образцы ДНК были амплифицированы в ходе

ПЦР со специфичными праймерами к гену CCR5. ПЦР-продукты были визуализированы в 8 % полиакриламидном геле.

Результаты. Генотипировано 245 образцов стволовых клеток пуповинной крови. Частота мутантной аллели CCR5delta32 соответствует уже известным данным о ее распределении в популяции Северо-Западного региона.

Выводы. Получены новые данные о распределении генотипов CCR5 в Северо-Западном регионе Российской Федерации. Метод выделения ДНК из крови с помощью ионообменной смолы Chelex не требует больших трудозатрат, имеет низкую стоимость по сравнению с другими методами выделения ДНК и позволяет обработать большое количество образцов за короткие сроки. Разработанная методика по определению полиморфизма CCR5delta32 методом ПЦР может быть использована в клинической практике для оценки предрасположенности человека к ВИЧ-инфекции, а также для прогнозирования динамики развития СПИД у ВИЧ-инфицированных.

М. С. Войтко¹, Т. И. Поспелова¹, В. В. Климонтов^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Новосибирск, Россия;
² Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск, Россия

ПРОБЛЕМА ОСТЕОПОРОЗА У БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ СТАДИЯМИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Введение. В настоящее время ЛХ стала потенциально излечимым заболеванием не только при ранних стадиях, но и у пациентов с распространенными стадиями. Увеличение продолжительности жизни было достигнуто благодаря разработке многокомпонентной химиотерапии, которая резко изменила прогноз для жизни у этой категории больных, однако отдаленные эффекты противоопухолевой терапии по-прежнему являются важной проблемой для гематологического сообщества. Одним из последствий терапии может быть изменение костного ремоделирования. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о высокой частоте развития остеопороза у больных с лимфопрлиферативными заболеваниями, особенно с ЛХ.

Цель исследования. Оценить состояние минеральной плотности костной ткани (МПК) у пациентов с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина (ЛХ).

Материалы и методы. Дизайн: одномоментное (поперечное) обсервационное исследование. В исследование включено 48 пациентов с III–IV стадиями ЛХ (19 (39,6 %) мужчин, 29 (60,4 %) женщин), от 19 до 70 лет, наблюдавшихся в Городском гематологическом центре г. Новосибирска. Средний возраст начала ЛХ у данной категории больных составил 33 [26;44] года, длительность заболевания — 7,5 лет. Шесть женщин находились в постменопаузальном периоде. Длительность менопаузы составила от двух до 24 лет. О курении сообщили 8 мужчин. Дефицит массы тела имели 4 женщины, нормальную массу тела — 19 больных ЛХ, избыточную массу тела — 12, ожирение — 13. ИМТ варьировал от 16,99 до 43,6 кг/м² (медиана — 25,9 кг/м²). Среди гистологических типов ЛХ у пациентов с распространенными стадиями наиболее часто регистрировались нодулярный склероз (n = 15; 31,25 %) и сме-

шанно-клеточный вариант ($n = 20$; 41,6 %), у 6 (12,5 %) больных выявлена редкая нозологическая форма — нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием, лимфоидное истощение и классический вариант с большим количеством лимфоцитов был диагностирован у 3 (6,25 %) и 4 (8,4 %) обследуемых соответственно. Большая опухолевая масса (bulky disease) была диагностирована у 16 (33,3 %) пациентов. Экстранодальные поражения (ЭП) отмечены у 27 больных ЛХ, из них у 9 пациентов в опухолевый процесс были вовлечены две и более экстранодальные зоны. В качестве индукции ремиссии все пациенты получали полихимиотерапию по программе ABVD ($n = 10$) и BEACOPP ($n = 38$), последующая лучевая терапия (ЛТ) проводилась 28 больным ЛХ в средней суммарной очаговой дозе 30 Гр на зоны исходного поражения. ПХТ II линии (DHAP, ESHAP) была назначена 9 пациентам. Терапия приводила к достижению оптимального ответа (случаи полной и частичной ремиссии) у 39 (81,25 %) пациентов. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) проведена 1 больному с IV стадией ЛХ. Исследование МПК проводилось с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) на аппарате Lunar Prodigy (GE, США). Определяли показатели МПК, Т-критерий в позвоночнике (поясничные позвонки: L1-L4), проксимальных отделах бедра, шейке бедра, предплечье недоминантной руки, у женщин до менопаузы, мужчин моложе 50 лет и детей — Z-критерий. Определение риска основных низкоэнергетических переломов проводилось

с помощью опросника FRAX (веб-версия 3.8, расчет по российской модели). Статистическая обработка проводилась с использованием программы STATISTICA 10 (StatSoft Inc, 2011, США).

Результаты. По результатам DXA у 23 (47,9 %) пациентов с III–IV стадиями ЛХ зафиксировано снижение МПК. Пациенты с остеопорозом в целом были старше, имели меньший ИМТ по сравнению с больными с нормальной МПК. Десятилетний риск основных низкоэнергетических переломов и переломов шейки бедра, согласно FRAX, оказался выше в группах больных с остеопорозом и остеопенией, по сравнению с больными ЛХ с нормальной МПК ($p < 0,05$). При оценке денситометрических показателей у больных ЛХ, получавших комбинированную терапию, в большинстве случаев ($\chi^2 = 6,23$; $p = 0,0271$) выявлялось снижение МПК в сравнении с пациентами, получавшими только ПХТ. У пациента с проведенной аутоТГСК установлена остеопения. Более чем у половины больных, получавших схемы ПХТ, содержащие ГКС (60,1 %), было выявлено снижение МПК. В группе пациентов старше 50 лет и женщин в постменопаузе наиболее частой локализацией остеопороза была шейка бедренной кости, а у молодых пациентов с распространенными стадиями зафиксировано снижение МПК в поясничном отделе позвоночника.

Выводы. Проведение комбинированной терапии и протоколов ПХТ, включающих ГКС, положительно ассоциированы со снижением МПК у пациентов с распространенными стадиями ЛХ.

*Е. Н. Воропаева, Т. И. Поспелова, М. И. Воевода,
В. Н. Максимов, И. Б. Ковынев, Т. А. Агеева, И. П. Михно*

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 2», Новосибирск

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЙ В ГЕНЕ TP53 ПРИ ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ

Введение. Снижение функции TP53 может быть вызвано нарушениями в структуре гена, процессах транскрипции, стабильности мРНК, посттрансляционных модификациях или взаимодействиях белка p53. В клетках с инактивацией TP53 отмечается повышенная генетическая

нестабильность, которая способствует ускорению прогрессирования опухоли, ускользанию клеток от иммунологического надзора и формированию лекарственной резистентности.

Цель исследования. Изучение клинического значения соматических мутаций и метилиро-

вания промотора гена *TP53* в опухолевой ткани диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ).

Материалы и методы. Были исследованы образцы ДНК пациентов с ДВККЛ ($n = 74$): 35 мужчин и 39 женщин, средний возраст составил $52,8 \pm 14,3$ года. Подавляющее большинство больных имели III–IV стадии заболевания (91%), две трети больных — неблагоприятный прогноз, согласно Международному прогностическому индексу (МПИ) [35]. Все пациенты получили 6–8 циклов R-СНОР и подобных протоколов лечения. Геномная ДНК была выделена из парафиновых блоков опухолевых лимфатических узлов и экстранодальных очагов поражения методом фенольно-хлороформной экстракции с применением гуанидина. Анализ кодирующей последовательности гена *TP53* выполнялся методом прямого секвенирования по Сангеру. Оценка биологической значимости выявленных миссенс мутаций проводилась с применением программ SIFT, Mut_ass и PolyPhen-2, а интронных мутаций — с применением программы NetGene2. Статус метилирования промотора *TP53* изучали с применением метил-специфической ПЦР.

Результаты. Среди миссенс мутаций преобладали (95%) замены в областях гена, кодирующих ДНК-связывающий домен. В анализируемой выборке пациентов кодоны 275, 155, 272 и 212 были «горячими точками» мутаций

в *TP53*. Функционально значимыми были следующие типы мутаций: p. R213X, p. A189Pfs, p. L130F, p. T155I, p. R196Q, p. G244S, p. V272E и p. A276V. Среди интронных мутаций также были обнаружены две функционально значимые замены (IVS6–36G > C и IVS5 + 43G > T). Метилирование промотора гена *TP53* наблюдалось лишь в нескольких проанализированных образцах (6,7% случаев). Группа исследования была разделена на две подгруппы: с наличием (*TP53mut*) и отсутствием (*TP53wt*) функционально значимых мутаций в гене *TP53*. Было показано, что *TP53mut* статус коррелировал с В-симптомами ($p = 0,016$), спленомегалией ($p = 0,044$), опухолевым поражением костного мозга ($p = 0,028$), а также неблагоприятными группами прогноза по МПИ > 2 ($p = 0,018$). Пациенты с *TP53wt* чаще постигали ремиссии ($p = 0,066$) и имели лучшие показатели общей выживаемости ($p = 0,026$) в сравнении с пациентами с *TP53mut* (69,4% против 41,7%, соответственно). Анализ методом регрессии Кокса показал, что наличие экстранодальных очагов поражения опухолью, МПИ > 2 и *TP53mut* являются независимыми предикторами общей выживаемости больных ДВККЛ группы исследования.

Выводы. В ходе исследования было показано, что мутационный статус гена *TP53* может быть ценным прогностическим биомаркером при ДВККЛ.

А. Х. Габдулхакова, В. А. Овсепян, Е. В. Трегубова, Е. Л. Назарова

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г. Киров

ВЗАИМОСВЯЗЬ МУТАЦИОННОГО СТАТУСА ГЕНОВ *JAK2*, *CALR* И *MPL* С ФЕНОТИПИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИИ

Введение. Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) — миелопролиферативное заболевание, характеризующееся повышенной продукцией мегакариоцитов в костном мозге и тромбоцитозом в периферической крови. Ключевым звеном патогенеза ЭТ является неконтролируемая активация клеточного сигнального пути *JAK-STAT*, в основе которой лежат соматические точечные мутации генов, кодирующих тирозинкиназу (*JAK2*) и белок кальретикулин (*CALR*), а также гена рецептора тромбопоэтина (*MPL*). В последние годы установлена молекулярная картина ЭТ, что предопределило необходимость

дальнейшего изучения влияния указанных мутаций на течение, риск развития осложнений и прогноз заболевания.

Цель исследования. Оценить распространенность драйверных соматических мутаций у пациентов с ЭТ и определить их взаимосвязь с временем дебюта заболевания и некоторыми клинико-лабораторными показателями.

Материалы и методы. Проведен анализ историй болезни 193 пациентов с ЭТ, наблюдавшихся в ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России с 1995 по 2019 гг. Возраст обследованных в дебюте заболевания колебался от 18 до 90 лет (меди-

ана 57 лет), из них 65 (33,7 %) мужчин и 128 (66,3 %) женщин, сопоставимых по возрасту. Мутации генов *JAK2*, *CALR* и *MPL* определяли с помощью праймеров ЗАО «Евроген» (г. Москва) и компании «Синтол» (г. Москва), используя геномную ДНК путем полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией продуктов реакции в полиакриламидном геле. Статистическая значимость различий в случае нормального распределения количественных показателей оценивалась с помощью критерия Стьюдента, при отсутствии нормального распределения — критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты. Мутация V617F гена *JAK2* обнаружена у 130 (67,4 %) человек, мутации гена *CALR* — у 35 (18,1 %) пациентов, в 1 (0,5 %) случае выявлена мутация W515L гена *MPL* (*MPL+*). У 26 (13,5 %) пациентов не обнаружено ни одной драйверной мутации. Они отнесены к обследованным с так называемым тройным негативным статусом (TN+). Мутационный статус гена *CALR* складывался из like мутаций p. L367fs*46 (делеция в 52 п.о. — тип 1) и p. K385fs*47 (инсерция в 5 п.о. — тип 2). Мутации типов 1/like и 2/like обнаружены у 18 (51,4 %) и 17 (48,6 %) пациентов соответственно. При сравнительном анализе полученных данных установлено, что в дебюте ЭТ пациенты с мутацией в гене *JAK2* были значительно старше больных с мутациями гена *CALR* типа 2/like (медианы возраста 58 (24–81) и 39 (31–78) лет соответственно, $p = 0,008$) и пациентов с TN+ (медианы возраста 58 (24–81) и 48 (18–90) лет соответственно, $p = 0,002$). У больных с мутацией гена *JAK2* уровень гемоглобина (Hb) превышал аналогичный показатель пациентов с мутациями *CALR* типа 1/like (медианы уровня Hb 147 (102–219) и 131 (117–161) г/л соответственно, $p = 0,007$) и с TN+ (медианы уровня Hb 147 (102–219) и 136 (93–176) г/л соответственно, $p = 0,004$). Содержание тромбоцитов у носи-

телей мутации в гене *JAK2* было значимо ниже, чем у пациентов с мутациями *CALR* типа 2/like (медианы количества тромбоцитов $729 \times 10^9/\text{л}$ (448–2074) и $1197 \times 10^9/\text{л}$ (676–3766) соответственно, $p = 0,000006$). Межгрупповые различия по возрасту в дебюте заболевания и содержанию тромбоцитов обнаружены и при разных типах мутаций гена *CALR*. Те, у кого обнаружили мутации гена *CALR* типа 1/like, характеризовались более старшим возрастом в дебюте заболевания по сравнению с носителями мутаций типа 2/like (медианы возраста 63,5 (31–88) г. и 39 (31–78) лет соответственно, $p = 0,008$) и более низким содержанием тромбоцитов в периферической крови (медианы количества тромбоцитов $819 \times 10^9/\text{л}$ (623–1727) и $1197 \times 10^9/\text{л}$ (676–3766) соответственно, $p = 0,01$). Больные с тройным негативным статусом отличались от пациентов с мутациями гена *CALR* типа 1/like более ранним дебютом заболевания (медианы возраста 48 (18–90) лет и 63,5 (31–88) г. соответственно, $p = 0,005$), а от носителей мутаций типа 2/like более низким уровнем тромбоцитов (медианы количества тромбоцитов $838 \times 10^9/\text{л}$ (457–1657) и $1197 \times 10^9/\text{л}$ (676–3766) соответственно, $p = 0,002$).

Выводы. Частота выявления драйверных мутаций у больных ЭТ согласуется с результатами общемировых и российских исследований. Подтверждена ассоциация мутации V617F гена *JAK2* с дебютом заболевания в пожилом возрасте и более высоким уровнем гемоглобина, чем у носителей других драйверных мутаций. Пациенты с мутациями в гене *CALR* типа 2/like в сравнении со всеми исследуемыми группами имели наибольшее количество тромбоцитов. Установлено статистически значимое отличие больных по возрасту дебюта заболевания и содержанию тромбоцитов в зависимости от типа выявленной мутации гена *CALR*.

**А. Д. Гарифуллин¹, С. В. Волошин^{1,2,3}, Ж. В. Чубукина¹, А. А. Кузьева¹,
А. В. Шмидт¹, С. С. Бессмельцев¹**

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург;

² Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Минздрава России, г. Санкт-Петербург;

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

РОЛЬ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ПОВЫШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Введение. Несмотря на появление новых лекарственных препаратов, множественная миелома (ММ) остается неизлечимым заболеванием. Продолжается поиск оптимальной тактики лечения для увеличения продолжительности жизни, количества и длительности ремиссии у пациентов с данным заболеванием. Этому способствует достижение максимально возможного ответа и ликвидация остаточной опухолевой нагрузки (ОН). Существующие рекомендации по лечению множественной миеломы одобряют использование аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) для улучшения контроля над заболеванием.

Цель исследования. Определить влияние аутоТГСК на эффективность лечения и ОН у пациентов с ММ.

Материалы и методы. Обследовано 89 пациентов с множественной миеломой ММ (медиана возраста 58 лет; соотношение мужчины/женщины — 1,12 : 1). Индукционная терапия бортезомиб-содержащими программами (VD, CVD, VMP, PAD) была проведена в 62/89 (69,6 %) случаев, иммуномодулятор-содержащие программы (Thal + D, RD, VRD, PomD) — в 22/89 (24,8 %) случаев, химиотерапия — у 4/89 (5,6 %) случаев. Высокодозная терапия (Mel200) и аутоТГСК проводилась у 64/89 (71,9 %) пациентов. Эффективность терапии оценивалась по критериям IMWG. Опухолевая нагрузка определялась с помощью 5-цветной проточной цитометрии у 79 пациентов — после проведения 4–6 циклов терапии, у 39 пациентов — после проведения аутоТГСК, у 29 пациентов ОН оценивалась в динамике (до и после аутоТГСК).

Результаты. Пол, возраст, вариант индукционной противомиеломной терапии не влияли

на частоту ответа и опухолевую нагрузку. Полный ответ (ПО) был достигнут в 28/89 (31,4 %) случаев до аутоТГСК и в 50/89 (56,2 %) случаев после аутоТГСК. Высокодозная химиотерапия (Mel200) и аутоТГСК позволили увеличить частоту достижения ПО в динамике: до аутоТГСК 5/29 случаев (17,2 %), после аутоТГСК — в 13/29 случаев (44,8 %) ($p < 0,05$). Опухолевая нагрузка после 4–6 циклов индукционной терапии ($n = 79$) составила $0,28 \pm 0,34$ для ПО и строго полного ответа (сПО), $1,65 \pm 2,66$ для очень хорошего частичного ответа (ОХЧО), $2,10 \pm 2,53$ для частичного ответа (ЧО). Опухолевая нагрузка после высокодозной терапии (Mel200) и аутоТГСК составила $0,06 \pm 0,07$ для ПО и сПО, $0,15 \pm 0,46$ для ОХЧО, $0,17 \pm 0,22$ для ЧО. Влияние аутоТГСК на беспрогрессирующую выживаемость (БПВ) оценивалось у 39 пациентов. Медиана БПВ составила 97 месяцев в группе «ОН после аутоТГСК $< 0,01$ %», 70 месяцев в группе «ОН без аутоТГСК $< 0,01$ %», 50 месяцев в группе «ОН после аутоТГСК $> 0,01$ %» и 25 месяцев «ОН без аутоТГСК $> 0,01$ %» ($p = 0,006$). Определение ОН в динамике у 29 пациентов показало, что аутоТГСК снижает уровень ОН (до аутоТГСК — $2,27 \pm 0,20$, после аутоТГСК — $0,14 \pm 0,01$). Снижение опухолевой нагрузки до $< 0,01$ % достигалось чаще после проведения аутоТГСК, чем до аутоТГСК (14/29 и 5/29 пациентов соответственно) ($p < 0,05$).

Выводы. Высокодозная химиотерапия с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток позволяет повысить эффективность терапии, уменьшить опухолевую нагрузку и увеличить продолжительность беспрогрессирующей выживаемости у больных множественной миеломой.

Т. А. Даминов, Ш. Б. Рахматуллаева, О. Б. Шадыбекова, К. С. Самарина

Научно-исследовательский Институт Гематологии и Переливания крови, город Ташкент

ИССЛЕДОВАНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

Введение. ВИЧ-инфекция стремительно распространилась по земному шару, приобретая масштаб пандемии. Рост заболеваемости в детском возрасте связан с увеличением ВИЧ-инфицированных беременных женщин, а также интенсивным вовлечением в эпидемию подростков за счет ранних беспорядочных половых связей и увеличения числа инъекционных наркоманов. В настоящее время в мире ВИЧ-инфекцией заражено 2,5 млн. детей до 15 лет, 400 тыс. детей ежегодно инфицируется, 200 тыс. ежегодно умирает.

У больных ВИЧ-инфекцией нарушается система гемостаза, причем оценка этих нарушений представляет довольно большую сложность. Генез нарушений гемостаза у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний, как правило, обусловлен одновременным воздействием нескольких факторов: прямым действием ВИЧ на клетки крови и костного мозга, опосредованным путем — через изменения в системе иммунитета, а также влиянием вторичных заболеваний и лекарственных препаратов. При этом выраженность нарушений в системе гемостаза возрастает по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции, что диктует необходимость проведения мониторинга показателей системы гемостаза.

Цель исследования. Исследовать состояние системы гемостаза у детей с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Материалом для наших исследований явились образцы крови детей с ВИЧ-инфекцией на 2 и 3 клинической стадии заболевания. Для оценки системы гемостаза были использованы современные методы исследования: агрегация тромбоцитов

с АДФ 1 ммоль/л, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс, тромбиновое время, фибриноген, XIIIa зависимый фибринолиз, растворимые фибриномерные комплексы.

Результаты. В лаборатории гемостаза Отдела молекулярной медицины и клеточных технологий НИИГ и ПК было обследовано 158 детей (94 мальчика и 64 девочки) в возрасте от 3 до 18 лет с ВИЧ-инфекцией. Из них 13 детей старше 15 лет, 108 детей в возрасте от 12 до 15 лет, 44 ребенка от 7 до 12 лет, 5 детей от 3 до 7 лет. При исследовании агрегационной функции тромбоцитов с АДФ индуктором у 27 человек (17 %) агрегация была в пределах нормы (50–75 %), умеренное снижение наблюдалось у 44 человек (28 %), у 65 человек (41 %) выявлено значительное снижение агрегации (менее 20 %) и у 22 человек (14 %) агрегация полностью отсутствовала. Количество тромбоцитов у всех обследованных больных было в пределах нормы. При исследовании показателей коагуляционного гемостаза каких-либо значимых отклонений не обнаружено. У 64 человек (41 %) отмечалось повышение фибринолитической активности плазмы, а у 17 человек (11 %) фибринолитическая активность плазмы была снижена.

Выводы. Таким образом, у большинства обследованных детей с ВИЧ-инфекцией наблюдались различные нарушения в системе гемостаза, что диктует необходимость у пациентов с данной патологией проведения мониторинга в системе свертывания крови с целью уменьшения риска геморрагических осложнений.

И. А. Докшина, Н. В. Минаева, О. Р. Лагунова, Ф. С. Шерстнев, С. В. Игнатъев

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», Киров

РЕЖИМЫ ЦИТОРЕДУКЦИИ И МОБИЛИЗАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК С ПРИМЕНЕНИЕМ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ФОРМАХ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Введение. Современной терапевтической опцией при резистентных/рецидивных (р/р) формах лимфомы Ходжкина (ЛХ) является терапия II линии с последующей высокодозной химиотерапией (ВДХТ) и аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Максимальная редукция опухоли до проведения аутоТГСК является одним из важных прогностических факторов, влияющих на исход заболевания. Новым подходом к преодолению химиорезистентности ЛХ стало внедрение в клиническую практику таргетных препаратов, среди которых конъюгат моноклонального антитела к CD30+ и химиотерапевтического агента — брентуксимаб ведотин (Bv). Одной из лечебных тактик при неблагоприятных формах ЛХ может стать применение Bv в монорежиме или в комплексе с химиотерапией для циторедукции опухоли и возможность мобилизации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) с последующей аутоТГСК у молодых пациентов. Данные о влиянии Bv на мобилизацию ГСК немногочисленны.

Цель исследования. Оценить эффективность брентуксимаба ведотина с возможностью мобилизации ГСК при неблагоприятных формах ЛХ.

Материал и методы. В исследование включены 18 пациентов (мужчин — 9, женщин — 9) в возрасте от 20 до 43 лет (медиана возраста 29 лет) с неблагоприятными формами ЛХ. Инициальное лечение ЛХ у 12 больных включало в себя комбинированную химиолучевую терапию, у 6 — полихимиотерапию (ПХТ). Количество предшествующих курсов ПХТ — от 6 до 22. Длительность заболевания до начала исследования составила от 8 мес. до 7 лет. При включении в исследование 8 (44 %) больных имели резистентную форму течения ЛХ, 10 (56 %) — множественные рецидивы. Проведен

анализ клинического исследования эффективности Bv в дозе 1,8 мг/кг в/в в комплексе с химиотерапией у пациентов р/р CD30+ ЛХ. В качестве циторедуктивного режима химиотерапии применялся протокол BeGEV (бендамустин, гемцитабин, винорельбин). Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор в дозе 5 мкг/кг/сут вводили, начиная с 7 дня окончания химиотерапии (ХТ) и до сбора достаточного числа клеток CD34+. Сбор ГСК проводили после 2–3 курсов ХТ. Эффективность терапии оценивали после 2–4 курсов ХТ с применением ПЭТ-КТ. При сборе ГСК анализировали абсолютное число полученных клеток CD34+/кг массы тела, количество аферезов для получения полноценного трансплантата, регистрировали нежелательные явления.

Результаты. Подтвержденная ПЭТ-КТ полная ремиссия достигнута у 9 (50 %) больных после 4 курсов циторедуктивного режима. Частичная ремиссия установлена у 5 (28 %) пациентов, прогрессирование заболевания — у 4 (22 %). Общий процент ответов составил 78 (у 14 из 18). Возможности брентуксимабсодержащего режима в целях мобилизации ГСК изучены у 13 больных ЛХ. Медиана числа полученных CD34+ клеток составила $5,36 \times 10^6$ /кг (диапазон 2,6–9,6). Серьезных гематологических и негематологических осложнений и связанной с ними летальности не зарегистрировано.

Выводы. Брентуксимаб ведотин в режиме с химиотерапией характеризуется высокой эффективностью, приемлемой токсичностью и обеспечивает преодоление резистентности и достижения повторных ремиссий. Bv не оказывает токсического действия на ГСК и может быть включен в протокол их мобилизации в целях получения полноценного трансплантата у пациентов с неблагоприятными формами ЛХ для проведения аутоТГСК.

А. А. Жернякова¹, Л. Р. Алексанян¹, Т. И. Ионова^{2,3}, Т. Б. Никитина^{2,3}, Н. М. Порфирьева³,
Л. П. Рыбакова¹, И. М. Запирева¹, А. В. Четкин¹, С. В. Грицаев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург;

² Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург;

³ Межнациональный центр исследования качества жизни, Санкт-Петербург

ДИНАМИКА СИМПТОМОВ И СТАТУС АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ В РАННЕМ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Введение. Диагноз множественной миеломы (ММ) является одним из наиболее частых показаний для проведения высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Оценка изменения симптомов заболевания после аутоТГСК важна для выбора стратегии их коррекции. Дисбаланс антиоксидантной системы рассматривается в качестве одного из основных элементов патогенеза неблагоприятных исходов проводимой терапии. В настоящее время имеющиеся данные о взаимосвязях между аутоТГСК и оксидативным стрессом в раннем посттрансплантационном периоде расходятся. Остается открытым вопрос о наличии связи между уровнем биомаркеров оксидативного стресса и симптомами у пациентов.

Цель исследования. Изучить динамику симптомов у больных ММ в раннем посттрансплантационном периоде, ее взаимосвязь с интенсивностью свободнорадикального окисления.

Материалы и методы. В исследование были включены больные ММ после аутоТГСК. Для оценки симптомов использовался опросник MDASI. Пациенты заполняли MDASI до аутоТГСК, на Д+7 после аутоТГСК и в день выписки из стационара. Антиоксидантный статус измерялся путем определения в плазме уровня малонового диальдегида (МДА) на Д-1 перед аутоТГСК и Д+7 после аутоТГСК. Уровень МДА определялся колориметрическим методом. Статистический анализ выполнен с помощью теста Уилкоксона, корреляционный анализ — корреляция Спирмена.

Результаты. В исследование включены данные 36 пациентов множественной миеломой: медиана возраста составила 58,5 (44–67 лет), соотношение мужчин и женщин — 13:23. Выявленное увеличение баллов MDASI было на

Д + 7 после аутоТГСК с тенденцией к возвращению к базовому уровню к дню выписки. На Д + 7 после аутоТГСК выраженность симптомов достигла среднего значения 2,5 по сравнению с 1,6 на исходном уровне ($p < 0,002$). Наиболее выраженные симптомы тяжести — усталость ($ES = 0,56$), сонливость ($ES = 0,6$), сухость во рту ($ES = 0,57$), тошнота ($ES = 1,17$), потеря аппетита ($ES = 0,74$) — наблюдались на Д + 7 после аутоТГСК. Уровень МДА был повышен у всех пациентов до аутоТГСК — $15,0 \pm 6,97$ мкмоль/л. У 37,5 % пациентов после аутоТГСК выявлено снижение уровня МДА — изменение среднего значения на 3,3 мкмоль/л. В этой группе значительной выраженности симптомов не наблюдалось (имеется в виду прирост симптомов тяжести на 0,3). У 62,5 % пациентов уровень МДА вырос после аутоТГСК: изменение среднего значения на 4,3 мкмоль/л, у них же наблюдались симптомы тяжести (средний индекс симптомов вырос существенно — около 1,5). Выявлена корреляция между изменениями уровня МДА и симптомов интенсивности: увеличение уровня МДА сопровождается увеличением индекса симптомов тяжести; снижение уровня МДА — снижением индекса выраженности симптомов ($r_s = 0,44$; $p = 0,02$). Все пациенты с положительной динамикой уровня МДА получали леналидомид в индукционном периоде.

Выводы. АутоТГСК при ММ в течение раннего посттрансплантационного периода сопровождается выраженными, но обратимыми симптомами. Симптоматика коррелирует с уровнем свободных радикалов окисления. Обнаруженная закономерность может быть важной при последующем клиническом применении сопроводительной терапии антиоксидантными препаратами в посттрансплантационном периоде.

А. А. Жернякова, И. И. Кострома, И. М. Запорева, Ж. В. Чубукина, С. А. Тиранова, А. В. Чечеткин, С. В. Грицаев

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК С И БЕЗ ВВЕДЕНИЯ ПЕГИЛИРОВАННОГО ГРАНУЛОЦИТАРНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА В ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Введение. В настоящее время отсутствует единое мнение относительно целесообразности назначения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в посттрансплантационном периоде при выполнении аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АутоТГСК) больным множественной миеломой (ММ).

Цель исследования. Оценить первые результаты сравнительного исследования по изучению сроков приживления аутооттрансплантата и длительности периода внутривенного назначения системных антибиотиков у больных ММ в зависимости от отсутствия или назначения Г-КСФ в посттрансплантационном периоде.

Материалы и методы. Проанализированы данные, полученные при выполнении 21 АутоТГСК, выполненной в 2018 году. Однократное введение пегилированного филграстима, введенного подкожно в дозе 6 мг на +5 день, получили 13 больных ММ (группа 1). Другим 8 больным Г-КСФ не назначался. Перед АутоТГСК были констатированы следующие варианты ответа: полный ответ у 9 больных, очень хороший частичный ответ у 5 больных и частичный ответ у 7 больных. Леналидомид в период, предшествующий заготовке аутооттрансплантата, получили 6 (46,2 %) больных из группы 1 и 5 (62,5 %) больных из группы 2. Первая АутоТГСК

была выполнена 16 больным и повторная — 5 больным. В качестве режима кондиционирования были использованы схемы Mel200/Mel140 и Thio/Mel у 15 и 6 больных соответственно.

Результаты. Медиана возраста больных в группе 1 была выше, чем в группе 2: 61 и 57 лет соответственно; $p = 0,039$. Число инфузировавшихся CD34+ клеток было больше в группе 2, чем в группе 1, но разница не была значимой: $3,44 \times 10^6/\text{кг}$ и $2,05 \times 10^6/\text{кг}$; $p = 0,186$. Медиана длительности периода восстановления нейтрофилов в группе 2 имела тенденцию к удлинению по сравнению с группой 1: 12,5 дней и 10,0 дней соответственно; $p = 0,097$. Частота случаев повышения температуры тела выше нормальных показателей и эпизодов фебрильной нейтропении не различалась между группами. Длительность сроков (медиана) назначения системных антибиотиков также не различалась: 10,5 дней в группе 1 и 12 дней в группе 2; $p = 0,374$.

Выводы. Выявлена тенденция к укорочению сроков приживления трансплантата (достижение абсолютного числа нейтрофилов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$) у больных ММ при назначении пегилированного филграстима после АутоТГСК. Для получения окончательного заключения продолжено дальнейшее накопление клинической информации.

А. А. Жернякова, И. И. Кострома, И. М. Запорева, С. А. Тиранова, И. С. Мартынкевич, А. В. Чечеткин, С. В. Грицаев

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

КЛИНКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РАННИХ РЕЦИДИВОВ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПОСЛЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Введение. Ранние рецидивы множественной миеломы (ММ) после выполнения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АутоТГСК), т.е. развиваю-

щиеся в течение ближайших 18 месяцев, рассматриваются как крайне неблагоприятный прогностический фактор. Однако всегда ли ранний рецидив ассоциирован с неблагопри-

ятным прогнозом и ухудшением выживаемости остается неясным.

Цель исследования. Охарактеризовать больных с неблагоприятным течением ММ в случае раннего рецидива заболевания после выполнения АутоТГСК.

Материалы и методы. Проанализированы данные клинико-лабораторного мониторинга за 19 больными ММ с медианой возраста 54 (41–64) года, из которых 5 мужчин и 14 женщин, со следующими иммунологическими вариантами: 8 больных миеломой IgG, 6 больных миеломой IgA, 3 больных миеломой Бенс-Джонса и 2 больных несекретируемой миеломой. Одиночная и двойная АутоТГСК были выполнены 8 и 11 больным соответственно. Частичный (ЧО), очень хороший частичный (ОХЧО) и полный ответы (ПО) перед проведением первой АутоТГСК были констатированы у 15, 1 и 3 больных соответственно. В качестве предтрансплантационной подготовки были применены режимы Mel200, Mel140 и Thio/Mel при проведении 19, 7 и 4 АутоТГСК соответственно.

Результаты. Сроки верификации клинического рецидива варьировали от 2 до 18 месяцев, медиана 9,5 месяца. Характер течения заболевания ММ у 5 больных после рецидивирования не известен. Остальные 14 больных были распределены в две группы. В первую группу вошли 5 больных, у которых был достигнут один из вариантов ответа на противорецидивное лечение и которые живы в течение 2–86 месяцев, медиана 13 месяцев. Вторую группу составили 9 больных, умерших от осложнений, связанных с прогрессией заболевания, в сроки от 1 до 12 месяцев, медиана 8 месяцев. Во второй группе 8 из 9 больных была выполнена

двойная АутоТГСК, включая 6 тандемных, с назначением режима кондиционирования Mel200 при проведении 15 АутоТГСК. В этой группе перед первой трансплантацией у 2 (22,2 %), 1 (11,1 %) и 6 (66,7 %) больных имели место ПО, ОХЧО и ЧО соответственно. У 2 больных из этой группы при диагностике ММ выявлены неблагоприятные хромосомные аберрации: комплексный кариотип и наличие 2 транслокаций: t(4;14) и t(11;14). В остальных случаях при первичном обследовании в центре неблагоприятные хромосомные аберрации не были обнаружены. Противорецидивная терапия с использованием ранее назначавшихся и новых препаратов в целом оказалась неэффективной.

Выводы. Выявлена вариабельность течения ММ в случае развития раннего рецидива после АутоТГСК. Причинами агрессивного течения предполагаются неэффективность предтрансплантационной терапии с ответом ниже, чем ОХЧО и/или клональная эволюция вследствие молекулярно-генетических аберраций, имеющих место при клиническом дебюте ММ и/или вследствие дополнительного повреждающего воздействия высокодозных режимов мобилизации и/или кондиционирования. Запланированы следующие действия: 1) углубленное динамическое изучение молекулярно-генетических повреждений с целью выделения больных, которым на ранних сроках лечения целесообразно выполнение аллогенной ТГСК или CAR-T терапии. 2) соответствующая статусу болезни и больного модификация этапов АутоТГСК со снижением цитотоксичности режимов мобилизации или, напротив, усиления миелоаблативного воздействия режима кондиционирования.

Л. Ю. Жигулева

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЛИМФОИДНОЙ, КРОВЕТВОРНОЙ И РОДСТВЕННЫХ ИМ ТКАНЕЙ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ В 2017 ГОДУ. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ

Введение. В Президентском Указе от 07.05.2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» особое внимание уделяется борьбе с онкологически-

ми (в том числе онкогематологическими) заболеваниями: снижению смертности, ранней диагностике, активному внедрению современных технологий, разработке системы профилактики, рациональной диспансеризации.

Решение указанных задач должно базироваться на достоверной статистической информации о заболеваемости и смертности населения. Изучение уровня и динамики заболеваемости и смертности от опухолей кроветворной и лимфоидной тканей является основой рационального планирования онкогематологической помощи, разработки и обоснования программ профилактики, выявления факторов риска.

Целью исследования являлся анализ показателей заболеваемости и смертности населения Санкт-Петербурга от гемобластозов (ГМБ) в 2017 году.

Материалы и методы. Изучение показателей заболеваемости и смертности от ГМБ проводилось на основе учетных форм № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями», № 35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями», № 5 «Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти», № 14 «Сведения о деятельности стационара», данных информационно-аналитического центра Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга и патологоанатомического бюро города. Использовались также материалы Государственного доклада «Итоги работы в сфере здравоохранения Санкт-Петербурга в 2017 году и основные задачи на 2018 год» и данные Минздрава России об основных демографических тенденциях и медико-демографических показателях РФ в 2017 году. Генеральная совокупность составила 2405 человек.

Результаты. В 2017 году в Санкт-Петербурге впервые выявлен 1591 больной ГМБ, из них мужчин 727, женщин 864. «Грубые» (нестандартизованные) показатели первичной заболеваемости составили $29,9^0/_{0000}$: у мужчин — $30,2^0/_{0000}$, у женщин — $29,7^0/_{0000}$. Поскольку уровень заболеваемости (среди прочего) зависит от возрастной структуры населения, были рассчитаны стандартизованные показатели (использован мировой стандарт населения), которые свидетельствовали о более высоком уровне заболеваемости мужчин по сравнению с женщинами ($22,1^0/_{0000}$ и $17,3^0/_{0000}$ соответственно). Стандартизованный показатель первичной заболеваемости составил 19,7 случая на 100 тыс. населения. Уровень показателя заболеваемости ГМБ в Санкт-Петербурге превышает соответствующий показатель РФ на 40 %, показатель заболеваемости мужчин на 36,0 %, женщин — на 37,5 %. За 10 лет, с 2007 г.,

заболеваемость ГМБ возросла на 22,4 %. Заболеваемость мужчин за этот период увеличилась на 16,9 %, женщин — на 19,3 %. Рост первичной заболеваемости ГМБ может быть обусловлен постарением населения, воздействием факторов неблагоприятной экологической ситуации в промышленном мегаполисе, каковым является Санкт-Петербург, улучшением качества первичной диагностики и статистического учета заболеваний, а также климатическими условиями Санкт-Петербурга, которые могут снижать иммунную защиту в популяции. В 2017 г. в Санкт-Петербурге умерли от ГМБ 814 человек, из них мужчин — 357, женщин — 457. «Грубые» показатели смертности составили $15,3^0/_{0000}$: у мужчин $14,85^0/_{0000}$, у женщин — $15,69^0/_{0000}$. Стандартизация показателей показала, что смертность мужчин превышала смертность женщин: $10,2^0/_{0000}$ и $7,3^0/_{0000}$ соответственно. Стандартизованный показатель смертности населения города от ГМБ в 2017 году составил $8,49^0/_{0000}$. Уровень показателя смертности от опухолевых заболеваний системы крови в Санкт-Петербурге превышает соответствующий показатель РФ на 32,4 %, показатель смертности мужчин на 23,6 %, женщин — на 40,7 %. В динамике за 10 лет смертность от ГМБ снизилась на 3 %, смертность мужчин снизилась на 5,1 %, женщин — на 3,3 %. Снижение показателей смертности свидетельствует, среди прочего, об эффективности внедрения в клиническую практику современных лечебно-диагностических технологий.

Выводы. Показатели первичной заболеваемости и смертности населения Санкт-Петербурга от ГМБ в 2017 году превышали показатели РФ. Показатели заболеваемости и смертности мужчин превышали соответствующие показатели женщин. В динамике за 10 лет наблюдался рост первичной заболеваемости и снижение смертности от ГМБ, причем в мужской популяции темп прироста заболеваемости был ниже, чем в женской, а темп снижения смертности — выше. Изложенное свидетельствует о том, что потребность в специализированной медицинской помощи больным опухолевыми заболеваниями системы крови будет возрастать. Это предьявляет особые требования к организации гематологической помощи в Санкт-Петербурге и диктует необходимость разработки комплексной программы профилактики заболеваний и дальнейшего развития гематологической помощи населению.

Л. Ю. Жигулева

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРТНОЙ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ В УСЛОВИЯХ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО СТАЦИОНАРА

Введение. Обязательным условием эффективного управления качеством медицинской помощи (КМП) является экспертиза ее оказания. Согласно ст. 6 закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» от 29.11.2010 г. № 326-ФЗ «экспертиза качества медицинской помощи — выявление нарушений при оказании медицинской помощи, в том числе оценка своевременности ее оказания, правильности выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, степени достижения запланированного результата». Результаты экспертной оценки являются основанием для разработки мероприятий по повышению КМП и анализу эффективности ранее принятых управленческих решений.

Целью исследования являлся анализ качества медицинской помощи (МП) больным гемобластозами в условиях гематологического стационара по данным экспертных оценок.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе трех гематологических отделений (ГО), из которых два входили в структуру городских больниц, одно являлось клиникой Федерального учреждения здравоохранения (ФУЗ). Экспертиза качества проводилась ретроспективно по методике интегрированной оценки КМП, предусматривавшей последовательную интегрированную оценку качества сбора информации о больном (анамнез, физикальное обследование, инструментальные и лабораторные исследования, консультации специалистов), качества постановки диагноза основного, сопутствующих заболеваний, осложнений (правильность формулировки, обоснованность), качества лечения (противоопухолевая терапия, сопроводительное и симптоматическое лечение), мероприятий преемственности. Методика дополнена оценкой качества ведения медицинской документации. Применялась трехбалльная система оценки. Экспертизе подвергнуто 120 случаев оказания МП. В структуре диагнозов наибольшую часть составляли хронический лимфолейкоз (24,1 %), множественная миелома (23,2 %),

острые лейкозы (21,5 %), неходжкинские лимфомы (17,6 %), ниже была доля миелодиспластических синдромов (5,6 %), хронического миелолейкоза (6,5 %), первичного миелофиброза (1,9 %). Мужчины составляли 43,5 %, женщины — 56,6 %. Сопутствующая патология имела у большинства (80,6 %) пациентов, осложнения — более чем у половины (51,8 %).

Результаты исследования. Дефекты оказания МП выявлены в 52,6 %. При оценке качества сбора анамнеза средний балл составил $0,46 \pm 0,03$. При этом он существенно отличался в сравниваемых ГО, составляя: в ГО 1— $0,19 \pm 0,04$; в ГО 2— $0,5 \pm 0,04$; в ФУЗ — $0,71 \pm 0,05$. Выше был средний балл при оценке качества физикального ($0,83 \pm 0,02$) и лабораторно-инструментальных ($0,76 \pm 0,02$) обследований. При отсутствии сопутствующей патологии он был выше (0,9), чем при ее наличии (0,71). Достаточно высоко оценено качество диагностики основного заболевания ($0,88 \pm 0,03$), ниже — диагностики осложнений и сопутствующих заболеваний ($0,59 \pm 0,03$). Наиболее высоким был средний балл оценки противоопухолевой терапии ($0,95 \pm 0,06$), ниже — сопроводительного и симптоматического лечения ($0,77 \pm 0,03$). Средний балл оценки тактики ведения пациента с точки зрения возможности оказания эффективной МП на последующих этапах составил $0,57 \pm 0,02$, а с точки зрения использования ресурсов здравоохранения $0,63 \pm 0,02$ (показатели, характеризующие преемственность). Низким был средний балл качества ведения медицинской документации: $0,49 \pm 0,03$. Установлены основные дефекты лечебно-диагностического процесса: ошибки преемственности (частота выявления 88,8 %); дефекты сбора анамнеза (77,8 %); ошибки диагностики сопутствующих заболеваний и недоучет наличия этих заболеваний при планировании и проведении программной терапии (73,5 %); неполнота сопроводительной терапии (45,9 %); недостатки ведения медицинской документации (92,6 %). Выявленные дефекты МП оказали негативное влияние на состояние пациентов в 12,0 % случаев, привели к нерациональному использова-

нию ресурсов здравоохранения в 74,8 %. Среди причин дефектов лечебно-диагностического процесса системные ошибки составляли 40,7 %.

Выводы. Проведенный анализ показал, что имеются дефекты в оказании стационарной гематологической помощи, которые имеют реальные отрицательные последствия для состояния пациентов. Причем, в 40,7 % случаев эти дефекты имеют системный характер (т.е. будут воспроизводиться и в последующем), что требует принятия системных организационно-

управленческих решений. Качество помощи ниже в городских стационарах по сравнению с клиникой ФУЗ. Особое внимание следует уделить вопросам правильного сбора анамнеза, планированию сопроводительной терапии с учетом индекса коморбидности и возраста пациента, а также ведению медицинской документации. Негативным фактором в оказании МП больным являются ошибки преемственности, что имеет как медицинские, так и экономические последствия.

Л. Ю. Жукова, Д. А. Сигунова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

ИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ У ДЕТЕЙ: ОПЫТ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПО СИСТЕМЕ SMOG

Введение. Иммунная тромбоцитопения (ИТП) является одним из самых частых цитопенических состояний, встречающихся в клинической практике детского гематолога. Выраженность геморрагического синдрома определяет тяжесть ИТП. Показания к терапии формулируются врачом с учетом индивидуального риска возникновения у больного жизнеугрожающего кровотечения. При отсутствии клинически значимого кровотечения предпочтительно «бдительное ожидание и наблюдение». В связи с этим, для решения вопроса о тактике ведения пациента в рутинной клинической практике целесообразно использовать количественные модели оценки тяжести геморрагического синдрома у детей с ИТП.

Цель исследования. Анализ опыта применения системы SMOG у больных ИТП детей для количественной оценки тяжести геморрагического синдрома и использования персонализированных фенотипов SMOG для выделения группы больных с клинически значимой кровоточивостью, нуждающихся в проведении терапии.

Материал и методы. Оценка тяжести геморрагического синдрома проведена у 30 (из них, 17 мальчиков и 13 девочек) больных ИТП в возрасте от 1 месяца до 15 лет жизни, находившихся на лечении в отделении общей гематологии ГБУЗ ДГБ 1 Санкт-Петербурга в 2018 г. Впервые выявленная ИТП имела у 24 детей, хроническая у 6. Первичная ИТП диагностирована у 15

пациентов, вторичная (ассоциированная со специфическими вирусными инфекциями — герпетической, парвовирусной, ВИЧ) также у 15 детей. Тяжесть геморрагического синдрома оценена в соответствии с количественными параметрами системы SMOG, предложенной экспертами международной рабочей группы по ИТП в 2013 г. Оценка производится на момент осмотра, степень тяжести выражается в баллах, учитывается наиболее тяжелое кровотечение в каждой локализации (skin-S- кожа; mucosae-M-слизистые; organs-O-внутренние органы), для оценки кровоточивости слизистых учитывается самооценка кровотечений пациентом (1 степень), для диагностики при органной локализации кровотечений необходимо проведение инструментальной диагностики, интракраниальное кровоизлияние всегда выделяется отдельно. Кровотечение считается клинически значимым при уровне $S > 2$ и/или $M > 1$ и/или $O > 1$.

Результаты. Градация кровотечений проведена в первые сутки госпитализации. Кожный геморрагический синдром (петехии, экхимозы, подкожные гематомы, кровоточивость из мелких ран): максимальная выраженность S3 отмечена у 16 (53 %) больных, умеренная S2 у 8 (27 %) детей, минимальная S1 у 5 (17 %) и отсутствие геморрагий на коже S0 у 1 (3 %) пациента. Симптомы кровоточивости слизистых (эпистаксис, кровоточивость слизистых полости рта, субконъюнктивальное крово-

излияние): максимальная выраженность М3 у 1 (3 %) ребенка, умеренная М2 у 12 (40 %), минимальная М1 у 4 (13 %), отсутствие признаков у 13 (44 %) пациентов. Органная локализация кровотечений отмечена у 2 (6 %) больных, соответствовала градации О1, включала рвоту с прожилками и примесью крови (эпизод, сообщаемый пациентом) и микрогематурию (выявлена при микроскопии осадка мочи); у 28 (94 %) отсутствовала. Таким образом, клинически значимое кровотечение выявлено у 17 (57 %) больных (из них, у 9 с первичной и 8 с вторичной ИТП). К клинически значимым выявляемым при осмотре больных фенотипам нами отнесены S3M200, S3M100, S3M000 (всем пациентам назначено лечение), к средним фенотипам — S2M100, S2M000, S1M101, S1M001 (89 % больных с указанными фенотипами проведена терапия, 11 % — осуществлено динамическое наблюдение), к клинически

незначимым фенотипам — S1M000 и S0M000 (у всех пациентов динамическое наблюдение по принципу «watch and wait»).

Выводы. Использование системы SMOG позволило унифицировать и персонифицировать оценку геморрагического синдрома у наблюдаемых больных ИТП. Клинически значимая кровоточивость выявлена у 57 % обследованных детей, наиболее частым проявлением которой явились обнаружение кожного геморрагического синдрома, соответствующего уровню S3 (53 % больных), или кровоточивости слизистых уровней М2 и М3 (43 % обследованных) по системе SMOG. После оценки тяжести геморрагического синдрома по системе SMOG терапия начата незамедлительно у 57 % детей. Простота, удобство использования, возможность адаптации к любой фазе заболевания позволяют применять систему SMOG в рутинной клинической практике.

С. В. Игнатъев, М. А. Тимофеева, О. Э. Вязникова, А. В. Лянгузов, Е. Е. Криницина

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г. Киров

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО КОНЦЕНТРАТА VIII ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ МАНИПУЛЯЦИЯХ И ОПЕРАЦИЯХ У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ А

Введение. Основным методом лечения больных гемофилией до настоящего времени является заместительная терапия концентратами дефицитных факторов свертывания крови. Благодаря развитию рекомбинантной ДНК-технологии получения антигемофильных глобулинов за последние десятилетия созданы новые безопасные и эффективные лекарственные средства. Ранее рекомбинантные препараты на территории Российской Федерации не производились, поэтому особый интерес представляет отечественный концентрат VIII фактора свертывания крови — мороктоког альфа (МА), выпускаемый ЗАО «ГЕНЕРИУМ»; на Российском фармацевтическом рынке МА доступен с 2015 г.

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность применения МА при хирургических манипуляциях и операциях у больных гемофилией А.

Материалы и методы. В исследование включены 23 больных гемофилией А, получавших за-

местительную терапию МА на фоне инвазивных манипуляций с 2016 по 2018 гг., в возрасте от 14 до 52 лет (Me – 33 г.), у 17 из них установлена тяжелая, у 3 — среднетяжелая, у 3 — легкая степень заболевания. Пациенты были разделены на две группы: в первую включены 18 больных, которым выполняли малые инвазивные вмешательства по поводу острого геморрагического синдрома — пункционная аспирация излившейся крови из полости сустава или гематомы, во вторую — 5 больных, которым проводили оперативное лечение (ампутация средней фаланги II пальца, остеосинтез левой бедренной кости, экстракция зуба, удаление металлоконструкции после остеосинтеза, грыжесечение). У всех пациентов до и после трансфузии МА проводили мониторинг показателей коагулограммы и биохимических параметров крови. Клиническую эффективность заместительной терапии у больных оценивали как удовлетворительную при регрессии геморрагического синдрома без дополнительного назначения

МА и превышения доз, рекомендуемых производителем, неудовлетворительную — при продолжающемся кровотечении или его рецидиве на фоне проводимого лечения.

Результаты. Пациентам первой группы произведено 96 вливаний — 237000 МЕ препарата, средняя кратность введений МА на одного больного за госпитализацию составила 5,4; средняя разовая доза МА на одно введение — 34,5 МЕ/кг. Уменьшение отечности, болезненности и восстановление движений в пораженном суставе отмечалось на 2–3 сут. от начала терапии; купирование всех признаков воспаления происходило на 7 сут. Клиническая эффективность препарата у пациентов данной группы удовлетворительная. При анализе активности ф. VIII в плазме обследованных установлено, что через час после введения МА, в перерасчете на дозу 1 МЕ/кг массы тела, в среднем происходило увеличение уровня фактора на 2,2 %. Больным второй группы осуществлено 58 вливаний — 188500 МЕ, средняя кратность введения препарата на одного пациента за госпитализацию составила 11,6; средняя разовая доза концентрата ф. VIII на одно введение — 50,4 МЕ/кг. При анализе активности ф. VIII в плазме пациентов установлено, что через час после введения МА — доза 1 МЕ/кг массы тела в среднем повышала уровень фактора на 1,8 %. Только одному больному интраоперационно ввиду

большой травматичности хирургического пособия — остеосинтеза, потребовалась дополнительная инъекция препарата, однако превышения рекомендуемых производителем доз не было. Объем кровопотери в процессе и после операций ни у одного из пациентов значимо не превышал таковой при сопоставимых манипуляциях у лиц, не страдающих нарушениями гемостаза. Рецидива геморрагического синдрома не наблюдалось. В обеих группах достоверных изменений биохимических показателей до и после введения МА не установлено. Инфекционные осложнения, аллергические реакции, появление ингибитора и другие нежелательные явления на введения лекарственного средства не зарегистрированы.

Заключение. Клинические и лабораторные данные, полученные до и на фоне заместительной терапии МА (154 вливания — 425500 МЕ), свидетельствуют о безопасности отечественного рекомбинантного концентрата ф. VIII. Эффективность препарата у всех пациентов была удовлетворительной. Установлено повышение активности ф. VIII на 2,2 % в первой и на 1,8 % — во второй группе при введении 1 МЕ/кг МА. Полученные результаты исследования МА сопоставимы с описанными в литературе результатами применения как нативных, так и рекомбинантных факторов свертывания крови.

**Е. В. Казарина¹, И. Г. Рехтина¹, Е. С. Столяревич²,
В. Н. Двирный¹, С. М. Куликов¹, Л. П. Менделеева¹**

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» МЗ РФ, г. Москва; ²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», Московский городской нефрологический центр, г. Москва

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ ФИБРОЗ В БИОПТАТЕ ПОЧКИ КАК ФАКТОР ПРОГНОЗА ОБРАТИМОСТИ ДИАЛИЗЗАВИСИМОЙ СТАДИИ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ МИЕЛОМНОЙ НЕФРОПАТИИ

Введение. Частым осложнением множественной миеломы (ММ) является острое повреждение почек (ОПП), которое встречается в 20–22 % случаев при постановке диагноза, 10 % пациентам требуется проведение гемодиализа (ГД). В большинстве случаев поражения почек при ММ обусловлено миеломной нефропатией (МН). В настоящее время отсутствуют морфологические критерии, позволяющие прогнозировать обратимость ОПП диализзависимой стадии у пациентов с МН. По некоторым

наблюдениям, при МН, в отличие от других заболеваний, интерстициальный фиброз (ИФ) в почках может характеризоваться стремительным формированием (в течение 1–3 мес).

Цель исследования. Оценить прогностическое значение выраженности ИФ в нефробиоптате в достижении почечного ответа на индукционную терапию у пациентов с МН в диализзависимой стадии ОПП.

Материалы и методы. В исследование включено 33 пациента, 15 мужчин и 20 женщин,

медиана возраста составила 58 лет (38–74), с впервые диагностированной ММ и ОПП в диализзависимой стадии вследствие гистологически подтвержденной МН, проходивших лечение с 2006 по 2016 г. МН подтверждена методом световой и иммунофлюоресцентной микроскопии биоптатов почек до начала противомиеломной терапии. Индукционную терапию по бортезомибсодержащим программам провели 23 пациентам, с использованием только химиопрепаратов — 10 больным. Противоопухолевый и почечный ответ оценивали на основании единых критериев IMWG 2016. Степень распространенности ИФ в нефробиоптате оценивали полуколичественным и количественным методами. Для полуколичественной оценки использовали стандартные общепринятые классификации. Количественную оценку ИФ выполняли с применением компьютерной морфометрии на препаратах почки, окрашенных трихромом по Массону. Оценка значимости и прогностического потенциала количественного показателя ИФ в нефробиоптате проводилась с помощью логистического и ROC анализа.

Результаты. При морфологическом исследовании биоптатов почек у всех больных был выявлен ИФ с медианой его выраженности 27,6 % (14,5–59). У большинства больных был выявлен ИФ 2-й степени (медиана 36,6 %; 25,1–48,2). Установлена прямая корреляционная связь между выраженностью ИФ и временем от дебюта диализзависимой стадии ОПП до выполнения биопсии почки ($r = 0,437$; $p < 0,05$). В 3-х случаях функция почек улучшилась после коррекции дегидратации до начала специфической терапии и ГД был прекращен. У 30 пациентов, зависимых от ГД к началу противомиеломной терапии, при отсутствии гематологического ответа улучшения функции почек не было отмечено ни в одном случае. Пациенты с гематологическим ответом были разделены на две группы в зависимости от достижения почечного ответа. Почечный ответ (прекращение

ГД) наблюдался у 10 (59 %) пациентов. Медиана времени достижения почечного ответа составила 63 дня (37–171). Количественно измеренный ИФ в нефробиоптате имеет хорошую достоверность прогноза почечного ответа по результатам проведенного ROC анализа (площадь под кривой составила 0,79) и может быть использован в качестве объективного прогностического маркера вероятности достижения почечного ответа. По результатам логистического анализа значение 40 % ИФ в нефробиоптате при МН оказалось пороговым, при котором, несмотря на достижение гематологического ответа на индукционную противомиеломную терапию, почечный ответ не наблюдался ни в одном случае. Таким образом, если ИФ, определенный методом компьютерной морфометрии, превышает 40 % от коркового вещества почки, то с вероятностью 85 % (при ДИ 95 %) можно прогнозировать, что даже при достижении гематологического ответа на противомиеломную терапию почечный ответ достигнут не будет. При ИФ 10 % вероятность почечного ответа составляет 80 %, при ИФ 20 % — около 60 %, при ИФ 30 % — лишь 30 % (при ДИ 95 %).

Выводы. Достижение гематологического ответа на индукционную химиотерапию — необходимое условие для улучшения функции почек у пациентов с МН и ОПП диализзависимой стадии. Количественная оценка выраженности ИФ в почках является объективным прогностическим фактором, определяющим возможность достижения почечного ответа у данной группы пациентов. При значении ИФ в нефробиоптате 40 % и более с вероятностью 85 % (при ДИ 95 %) можно прогнозировать отсутствие почечного ответа даже при достижении гематологического ответа на противомиеломную терапию первой линии. Раннее выявление предикторов обратимости диализзависимого ОПП у больных МН позволит персонифицировать терапию ММ.

Х. Я. Каримов, Ш. М. Фазилова

Научно-исследовательский институт Гематологии и переливания крови Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент

ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

Введение. В настоящее время особый интерес ученых привлекает изучение проблемы гемолитической анемии (ГА), что связано прежде всего с разнообразием форм ГА, тяжестью их течения и зачастую трудностями в достижении эффективности проводимого лечения заболевания. Все это непосредственно зависит от того, что до настоящего времени многие патогенетические механизмы, лежащие в основе развития ГА, остаются малоизученными. Известно, что при ГА происходит повышенное образование продуктов распада эритроцитов, сопровождающееся целым рядом сложных биохимических и метаболических нарушений в организме. Изучение механизмов, патогенетических основ данных процессов и выявление закономерностей их изменений является необходимым для разработки новых путей коррекции данных состояний.

Цель исследования. Изучить состояние показателей эндогенной интоксикации при экспериментальной гемолитической анемии.

Материал и методы. Материалом для исследования послужили беспородные крысы, на которых воспроизведена экспериментальная модель ГА путем однократного внутрибрюшинного введения 2 % раствора фенилгидразина в дозе 50 мг/кг массы животного. Опытные животные разделены на группы: I группа (n = 33) — интактные животные; II группа (основная, сравнения, n = 39) — животные с экспериментальной моделью гемолитической анемии. В плазме и эритроцитах крови животных всех групп определяли показатели эндогенной интоксикации: уровень молекул средней массы (МСМ), олигопептидов, сорбционную ёмкость эритроцитов (СЕЭ), рассчитывали индексы токсемии и интоксикации. Измерения проводили на спектрофотометре UNICO 2800 (United products and instruments, Inc., США). Цифровой материал обработан методом вариационной статистики. Статистическая обработка произ-

водилась с использованием программ «Excel» и «Biostat». Критерием статистической значимости было значение $p < 0,05$.

Результаты. Результаты проведенных исследований показали, что у крыс с ГА наблюдается увеличение показателей эндогенной интоксикации в плазме крови. Так, содержание МСМ в плазме на 1-е, 2-е и 5-е сутки опыта статистически значимо возросло в 1,4; 1,6 и 2,0 раза, олигопептидов — в 1,3; 1,5 и 1,9 раза соответственно срокам. При этом показатели индекса токсемии и интоксикации достоверно повысились в 1,7 и 1,7 раза на 1-е сутки, в 2,4 и 2,1 раза на 2-е сутки, в 3,7 и 3,3 раза — на 5-е сутки, соответственно показателям. Учитывая, что эритроциты могут сорбировать токсины и выполнять транспортную функцию, нами также были изучены показатели эндогенной интоксикации в эритроцитах. Установлено накопление МСМ и олигопептидов в эритроцитах: в 1,31 и 1,33 раза на 1-е сутки, 1,5 и 1,48 раза — на 2-е сутки, в 1,9 и 1,92 раза на 5-е сутки, соответственно анализируемым показателям. При этом СЕЭ достоверно увеличилась в 1,3; 1,5 и 1,93 раза, соответственно исследуемым суткам. При изучении индекса токсемии было установлено статистически значимое увеличение данного показателя в 1,7; 2,1 и 3,38 раза, соответственно срокам исследования. О развитии эндогенной интоксикации можно судить по коэффициенту распределения МСМ плазмы/МСМ эритроцитов, который на 1-е сутки эксперимента статистически значимо возрос с $0,78 \pm 0,04$ до $0,85 \pm 0,09$. Следовательно, при ГА наблюдается развитие эндогенной интоксикации вследствие накопления токсичных метаболитов как в плазме крови, так и в эритроцитах.

Выводы. При ГА наблюдается развитие эндогенной интоксикации вследствие накопления токсичных метаболитов как в плазме крови, так и в эритроцитах.

*С. Ф. Козырева, К. А. Папаян, Н. Н. Немсуверидзе,
П. А. Котельников, А. Ю. Белун, Р. А. Шахалиев*

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

Введение. Антифосфолипидный синдром (АФС) имеет множество клинических «масок». Нередко АФС может дебютировать неврологическими проявлениями. Своевременная диагностика и правильно назначенное лечение могут значительно улучшить прогноз для пациентов, что обуславливает важность и актуальность данной работы.

Цель исследования. Изучить варианты неврологических проявлений антифосфолипидного синдрома по данным литературных источников и на реальных клинических случаях.

Материалы и методы. Были изучены отечественные и зарубежные литературные источники, проведены клинические наблюдения за пациентами с присутствием антифосфолипидных антител, проходивших лечение в клинике Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПБГПМУ).

Результаты. Антифосфолипидный синдром — приобретенное аутоиммунное тромбофилическое состояние, обусловленное присутствием антифосфолипидных антител в сыворотке крови. Для постановки диагноза необходимо соблюдение Сиднейских критериев АФС (по меньшей мере одного клинического и одного лабораторного критерия). Клиническими критериями являются: тромбоз сосудов и патология беременности. К лабораторным критериям относят наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину (IgG/IgM), антител к $\beta 2\text{GPI}$ (IgG/IgM) в двух или более исследованиях с промежутком не менее 12 недель.

Проблема присутствия волчаночных антител в том, что, несмотря на гипокоагуляцию в лабораторных анализах, *in vivo* у пациента наблюдается склонность к тромбозам. Неврологическая патология у пациентов, вызванная присутствием антифосфолипидных антител, может быть тромботической и не тромботической природы. Инсульт и транзиторная ишемическая атака (ТИА) самые частые варианты манифестации АФС. АФС является частой причиной ювенильных инсультов. Венозные

тромбозы — более резкое проявление. Причиной не тромботических проявлений АФС считают прямое действие антифосфолипидных антител на нейроны центральной нервной системы (ЦНС). Эта теория подтверждена опытами на мышах, иммунизированных антифосфолипидными антителами из сывороток пациентов. Так антифосфолипидный синдром может проявляться когнитивной дисфункцией, нейросенсорной тугоухостью, эпилепсией, хореей и другими гиперкинезами. Возникновение мигренозных головных болей связывают с нарушением обмена серотонина. Другой возможный механизм действия антифосфолипидных антител — увеличение образования провоспалительных цитокинов, играющих важную роль в демиелинизирующих заболеваниях и таких проявлениях как синдром Гийена-Барре и рассеянный склероз.

Среди пациентов, наблюдавшихся на неврологическом отделении клиники СПБГПМУ, присутствие антифосфолипидных антител было подтверждено у девочки с нейросенсорной тугоухостью и пациентки с симптоматической эпилепсией. В коагулограмме пациенток отмечалось удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).

Выводы. 1. Удлинение антифосфолипид-зависимых тестов (АЧТВ, ПВ), обычно связанное с гипокоагуляционными изменениями, может быть вызвано присутствием антифосфолипидных антител, которые *in vivo* напротив, нарушают гемостаз в сторону тромбофилии.

2. Такие неврологические нарушения, как головная боль, нейросенсорная тугоухость, эпилептические припадки, когнитивная дисфункция, хореея могут быть вызваны присутствием антифосфолипидных антител в сыворотке крови.

3. Пациенты с ишемическим инсультом, транзиторной ишемической атакой, тромбозом венозных синусов мозга, особенно в детском и молодом возрасте, обязательно должны быть исследованы на врожденные и приобретенные тромбофилии, в том числе АФС.

Т. С. Константинова, Н. Н. Малков, Е. А. Партылова

ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», г. Екатеринбург

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА СО СМЕШАННЫМ ФЕНОТИПОМ

Введение. Большинство случаев острого лейкоза (ОЛ) принадлежит определенному типу — лимфоидному или миелоидному — и характеризуется типичными особенностями, основанными на морфологических, цитохимических и иммунофенотипических профилях бластных клеток. Однако небольшое число острых лейкозов невозможно точно дифференцировать. По мере накопления данных о кариотипе и фенотипе лейкозной популяции стало возможным установить определенные закономерности в диагностике лейкозов неопределенной линии, что нашло свое отражение в классификации ВОЗ 2008 года с пересмотром 2016 г. Острые лейкозы со смешанным фенотипом (ОЛСФ) включены в самостоятельную категорию острых лейкозов с неоднозначной линейностью, в которую также входит острый недифференцированный лейкоз (ранее в данную группу также входил острый Т/НК-клеточный лейкоз). ОЛСФ диагностируются редко, составляют 2–5 % всех острых лейкозов и чаще встречаются у взрослых. Особенностью бластных клеток костного мозга и периферической крови при ОЛСФ является отсутствие четких признаков дифференцировки по одной из гемопоэтических линий — миелоидной (М) или лимфоидной (В или Т). На протяжении долгого времени для обозначения ОЛСФ разные исследователи использовали разную терминологию (смешанно-линейный, билинейный, бифенотипический, гибридный). По мере накопления данных ОЛ с неоднозначной линейностью были выделены в самостоятельную группу заболеваний в классификации опухолей кроветворной и лимфоидной ткани ВОЗ 2008 г., а ОЛСФ перестали разделять на билинейные и бифенотипические из-за возможности изменения иммунофенотипа бластных клеток в процессе терапии, что было описано в некоторых публикациях по данной теме. В последнем издании классификации ВОЗ ОЛСФ не разделяют на билинейные (когда определяются два клон клеток, каждый из которых экспрессирует маркеры, характерные только для одной линии) и бифенотипические (когда бластные клетки способны экспрессировать

на своей поверхности одновременно маркеры и миелоидной и лимфоидной линий). Впервые критерии диагностики ОЛСФ были предложены Европейской группой по иммунологической характеристике лейкозов в 1995 г. В основу была положена система оценки линейности в баллах, которая основывалась на диагностической ценности цитохимических и иммунофенотипических параметров. Вместе с определением ОЛСФ как самостоятельной группы заболеваний произошел и пересмотр диагностических критериев определения линейности. На место балльной шкалы оценки линейности пришло определение специфических признаков для каждой линии: миелопероксидаза (МРО) — миелоидная, *cytCD3* — Т-линейная, яркая экспрессия *CD19* — В-линейная. Предпочтительным методом диагностики ОЛСФ является проточная цитометрия. Также в классификации ВОЗ 2008 г. нашло свое отражение накопление данных о кариотипе бластов при ОЛСФ, стало возможным установить определенные закономерности цитогенетического профиля этой группы заболеваний. Кариотип лейкозных клеток при ОЛСФ характеризуется высокой частотой хромосомных аномалий, вместе с тем специфических хромосомных aberrаций для этой группы ОЛ нет. Наиболее часто наблюдаются множественные изменения кариотипа, комплексный кариотип чаще встречается у взрослых. В зависимости от кариотипа и иммунофенотипа бластных клеток ОЛСФ разделены следующим образом: ОЛСФ с *t(9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL*; ОЛСФ с *t(v;11q23)* с реанжировкой гена *MLL*; ОЛСФ, В/М, неуточненный; ОЛСФ, Т/М, неуточненный. Из категории ОЛСФ были исключены все варианты ОЛ с другими цитогенетическими и молекулярно-биологическими характеристиками, с отличающимися клиническим течением, такие как: ОЛ с повторяющимися хромосомными aberrациями, ОЛ с мутацией гена *FGFR1*, ОЛ из миелодиспластического синдрома, вторичные ОЛ, а также ХМЛ в фазе бластного криза. В то время как критерии диагностики острых лейкозов со смешанным фенотипом на данный момент являются достаточно унифицированными, единых

критериев терапии к настоящему моменту не разработано. Редкость и разнообразие случаев острых лейкозов со смешанным фенотипом затрудняет проведение рандомизированных исследований по изучению различных лечебных подходов и прогноза. Кроме того, доступные в литературе клинические исследования зачастую объединяют достаточно гетерогенную группу больных у части из которых диагноз острого лейкоза со смешанным фенотипом является сомнительным в свете современных критериев их диагностики. В данной работе представлен случай диагностики и лечения пациентки с установленным диагнозом острого лейкоза со смешанным фенотипом, а также рассмотрен ряд особенностей клинико-лабораторных данных, что в некоторой мере затруднили постановку диагноза и определение тактики терапии.

Клинический случай

Пациентка, 64 года, поступила в гематологическое отделение в неотложном порядке, переводом из другого стационара, с жалобами на умеренную общую слабость и бледность кожного покрова, с пневмонией верхней доли левого легкого в стадии разрешения. При поступлении состояние пациентки было расценено как тяжелое. При осмотре обращала на себя внимание отечная горячая левая голень, болезненная при движении. При УЗИ вен нижних конечностей были выявлены неокклюзивный тромбоз ПБВ с флотацией проксимальной части тромба (длина 3,1–3,5 см, подвижность незначительная), а также окклюзивные тромбозы ПКВ, ЗБВВ и МПВ. Выполнена коагулограмма, результаты которой интерпретированы как сдвиг в сторону умеренной гипокоагуляции. В ОАК: лейкоцитоз 44 тыс./мкл, бластемия 74 %, Hb 115 г/л, Тр 190 тыс./мкл. В миелограмме (18.04.2016) высокая клеточность, бластов — 84,8 %. Бласты средних размеров, ядро округлое, хроматин нежный, количество нуклеол от одной до нескольких, высокое ядерно-цитоплазматическое отношение, цитоплазма базофильна, равномерно окружает ядро, не содержит зернистости, также часть бластных клеток была вакуолизирована. При цитохимическом исследовании (19.04.2016) гликоген был положителен в 83 % клеток, липиды — в 5 % клеток. Миелопероксидаза не исследовалась в связи с отсутствием реактива. Результаты иммунофенотипирования костного мозга (25.04.2016): 89 % бластных клеток имели иммунофенотип

зрелоклеточного варианта ОЛЛ (ОЛЛ В-IV), — HLA-DR+, CD38+, CD34+, cytCD34+, cytCD79a+, CD19+, CD20-, CD10+, CD79b-, CD22-, cytCD22-IgM+, рестрикция по карра цепи, CD33+. Особенностью данного фенотипа является наличие ранних маркеров HLA-DR, CD38, CD34, а также экспрессия на лимфобластах миелоидного антигена CD33+. Экспрессия миелоидного антигена CD33 на лимфобластах встречается в 50 % случаев common ОЛЛ (ОЛЛ В-II), при этом присутствие IgM опровергало данный диагноз. Методом ПЦР (25.04.2016) была выявлена относительная экспрессия химерного гена BCR-ABL mbcr p190, которая составляла 1,6 %. При использовании метода стандартного цитогенетического исследования (12.05.2016) выявлен кариотип бластов 46, XX, t(2;14)(p12; q32), t(9;22)(q34; q11).

Предварительно, учитывая результат цитохимического исследования бластов, установлен диагноз острого миелобластного лейкоза. После иммунофенотипического исследования бластов костного мозга, диагноз был пересмотрен в пользу лейкоза Беркитта. Но данный диагноз не учитывал данные цитологического и цитохимического исследования бластов костного мозга. По данным литературы, наиболее частой (90 % случаев) хромосомной перестройкой при лимфоме/лейкозе Беркитта является t(8;14), реже (до 10 % всех случаев) встречаются такие хромосомные абберации, как t(8;22)(q24; q11), t(2;8)(p12; q24), t(2;14)(p12; q32), выявленная при стандартном цитогенетическом исследовании, объясняет экспрессию поверхностных иммуноглобулинов и рестрикцию по карра цепи, которые заставили предположить у данной пациентки наличие лейкоза Беркитта, так (14q32) является локусом тяжелых цепей гена иммуноглобулина, а (2p12) — локус легких цепей гена иммуноглобулина карра и lambda. Имеющаяся транслокация в данном случае привела к активации указанных генов и реализации выявленных при иммунофенотипическом исследовании экспрессии IgM и рестрикции по карра цепи. С учетом полученных данных диагноз был пересмотрен и сформулирован как острый лейкоз со смешанным фенотипом с t(9;22)(q34; q11), t(2;14)(p12; q32).

В связи с возрастом, осложнениями в течении лейкоза в момент диагностики, сопутствующей соматической патологией (ИБС, ЦВБ, ТЭЛА, ОНМК в анамнезе) была начата терапия малыми дозами цитозара (20–27.04.2016). После пересмотра диагноза в пользу лейкоза

Беркитта (ОЛЛ В-IV) был начат курс ХТ в режиме VP (28.04.-04.05.2016). После выявления методом ПЦР относительной экспрессии химерного гена BCR-ABL mbcr p190 пациентка начала прием иматиниба в дозе 400 мг/сут (05.05.2016). Анализ мирового опыта терапии Ph+ОЛСФ свидетельствует о несомненном преимуществе сочетания цитостатических препаратов с ингибиторами тирозинкиназы. При сравнении результатов лечения пациентов с Ph+ОЛЛ и Ph+ОЛСФ частота полных ремиссий была сопоставимой и составляла 85 % и 100 % соответственно. Таким образом, протоколы по одновременному использованию химиотерапии и ИТК, являющиеся на сегодня стандартом лечения Ph+ОЛЛ, некоторые авторы рекомендуют в качестве стандарта терапии Ph+ОЛСФ. В связи с этим было принято решение вернуться к исходной схеме протокола ГНЦ РАН Ph+ОЛЛ2012, выполнить отмену винкристина и повысить дозу иматиниба до 600 мг/сут. На 26-й день терапии иматинибом состояние пациентки оценивалось как удовлетворительное, в ОАК Le 1.7×10^9 /л, нейтрофилов 0.93×10^9 /л, Hb 117

г/л, Тр 99×10^9 /л. В миелограмме: бласты 1.4 %; гранулоциты 40.2 %, эритроциты 12.2 %, моноциты 3.8 %, лимфоциты 40.8 %, плазмочиты 1.6 %. Достигнуто клинко-гематологическое улучшение и далее в процессе лечения ремиссия. Продолжалась монотерапия иматинибом в прежней дозе. При контрольных явках к гематологу выполнялись цитологические и молекулярно-генетические исследования костного мозга, сохранялась ремиссия, bcr-abl не определялся. I рецидив через 17 месяцев от достижения ремиссии. В рецидиве цитологический, цитохимический, иммунофенотипический и молекулярно-генетический профиль бластных клеток не отличался от такового в дебюте заболевания, начата сдерживающая терапия.

Выводы. Данный клинический случай в первую очередь демонстрирует необходимость проведения всего комплекса доступных в настоящее время исследований для постановки диагноза острого лейкоза и установления его вида, а также важность анализа кажущихся противоречивыми на первый взгляд данных, полученных в результате этих исследований.

**Н. Е. Корсакова, Н. Н. Силина, О. Г. Головина, Е. В. Ефремова,
М. С. Фоминых, В. А. Шуваев, С. В. Волошин, Л. П. Папаян**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ФИБРИНОЛИЗА ПРИ Ph-НЕГАТИВНЫХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Введение. Ph-негативные миелопролиферативные новообразования (МПН), к которым относятся истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), первичный миелофиброз (ПМФ), характеризуются повышенной склонностью к развитию тромботических осложнений, которые вносят существенный вклад в сокращение продолжительности жизни пациентов с данными патологиями. В связи с многофакторностью патогенеза тромбоза у пациентов с МПН, на данный момент не установлено единого лабораторного метода, позволяющего выявить пациентов с высоким риском развития тромбозов. Состояние системы фибринолиза существенно для поддержания гемостатического баланса и предотвращения избыточного накопления фибрина, способствующего развитию тромботических нарушений.

Цель исследования. Оценка состояния системы фибринолиза у пациентов с МПН.

Материалы и методы. В исследование было включено 45 пациентов с МПН (10 пациентов с ЭТ, 17 пациентов с ИП, 18 пациентов с ПМФ). Контрольная группа включала 38 практически здоровых добровольцев. Оценка фибринолиза проводили методом XIIa-зависимого эуглобулинового лизиса, который позволяет судить о состоянии фибринолитической системы. Для статистической обработки данных применяли STATISTICA 6.0. Результаты представляли в виде: медиана (Me), 95 % доверительный интервал (ДИ). Для сравнения обследуемых групп использовали критерий Манна-Уитни, различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. В группе обследованных пациентов с МПН отмечалось достоверное замедление XIIa-зависимого эуглобулинового лизиса (Me 7,25 мин, 95 % ДИ 3,34–29,96) по сравнению с показателями контрольной группы (5,29; 4,16–7,33 мин), $p < 0,01$. Наиболее значимое уд-

линение времени лизиса выявлялось в группе пациентов с ПМФ (10,21; 5,33–30,00 мин, $p < 0,01$ при сравнении с контрольной группой), также достоверное удлинение обнаруживалось у пациентов с ИП (6,33; 3,25–9,97 мин, $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой).

Выводы. У обследованных пациентов с МПН было выявлено значимое замедление

ХIIа-зависимого зуглобулинового лизиса, что свидетельствует о недостаточности процессов фибринолиза в данной группе больных. Нарушение эффективности работы фибринолитической системы может вносить вклад в развитие протромботических состояний у пациентов с МПН.

*И. И. Кострома, А. А. Жернякова, Ж. В. Чубукина, И. М. Запорева,
С. С. Бессмельцев, С. В. Грицаев.*

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

ОСОБЕННОСТИ ЗАГОТОВКИ АУТОТРАНСПЛАНТАТА У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

Введение. Эффективность аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АутоТГСК) зависит от многих причин. Принципиальным условием снижения сроков восстановления гемопоэза после высокодозной химиотерапии и, тем самым, предупреждения вероятности развития тяжелых инфекционных и геморрагических осложнений, является клеточность трансплантата. Успех заготовки аутооттрансплантата во многом зависит от интенсивности режима мобилизации (РМ). Вместе с тем, расширение возрастных границ к проведению АутоТГСК может явиться причиной неудачных заготовок вследствие уменьшения объема цитостатической составляющей РМ.

Цель исследования. Сравнить эффективность заготовки аутооттрансплантата в разных возрастных группах больных множественной миеломой (ММ) при использовании разных по интенсивности РМ.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ результатов заготовки клеточной взвеси в день проведения первого сеанса лейкоцитафереза у 88 больных ММ в возрасте 26–67 лет, которые были распределены в 3 группы. Группа 1–25 больных 26–50 лет (медиана 45 лет), группа 2–42 больных 51–59 лет (медиана 56 лет) и группа 3–21 больной ≥ 60 лет (медиана 63 года). Для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга в периферическую кровь были использованы следующие РМ. Циклофосфамид в комбинации с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) у 16 (64%), 26 (61,9%) и 8 (38,1%) больных в группах 1, 2 и 3 соответ-

ственно. Винорелбин с Г-КСФ у 4 (16%), 14 (33,3%) и 13 (61,9%) больных в соответствующих группах. Г-КСФ в монорежиме у 1 (4%) больного в группе 1 и 1 (2,4%) больного в группе 2. Комбинации цитостатиков с плериксафом назначались 3 (12%) больным из группы 1 и 1 (2,4%) больному из группы 2. У одного больного (4%) из группы 1 была использована комбинация двух химиопрепаратов с Г-КСФ.

Результаты. Медиана количества CD34+ клеток, циркулирующих в периферической крови (ПК) в день проведения первого сеанса лейкоцитафереза, значимо не различалось в возрастных группах 1, 2 и 3: 192,5 (37–254), 118 (18–715) и 155 (5–585) в 1 мкл ПК соответственно; $p = 0,174$. Не выявлено различия и в количестве (медиана) CD34+ клеток, заготовленных в день проведения первого сеанса лейкоцитафереза: 3,29 (0,4–16,4), 3,05 (0,1–23,2) и 3,22 (0,25–10,6) $\times 10^6$ /кг соответственно; $p = 0,903$. Однако число случаев с заготовкой менее 2×10^6 CD34+ клеток/кг было больше в группе 3 чем в 1 и 2 группах: 7 (33,3%), 5 (20,0%) и 6 (14,3%) соответственно. При сравнении числа больных в группах 1 и 2, которым назначался РМ циклофосфамид с Г-КСФ, не было установлено значимого различия: 64% и 61,9% соответственно; $p = 0,232$. В то же время, для мобилизации больным старшей возрастной группы чаще назначался РМ винорелбин с Г-КСФ, чем больным моложе 60 лет: 61,9% и 26,8% соответственно; $p = 0,009$.

Выводы. Несмотря на снижение интенсивности РМ в виде преимущественного назначения комбинации винорелбина с Г-КСФ, у основ-

ной части больных ММ 60 лет и старше в день проведения первого сеанса лейкоцитафереза удается заготовить CD34+ клетки в объеме, достаточном для проведения одиночной АутоТГСК. В то же время, полученные данные в совокупности с большей частотой наличия коморбидности и вероятностью отличия биологического фенотипа миеломных клеток от больных молодого возраста в виде выражен-

ной нестабильности генома, позволяют высказаться в пользу назначения больным старше 60 лет РМ без включения цитостатических препаратов. Не исключено, что потенциально эффективным РМ у больных ММ старшей возрастной группы может быть комбинация Г-КСФ с ингибитором CXCR4 плериксафором, что требует дополнительного накопления клинико-лабораторных данных.

**И. И. Кострома, А. А. Жернякова, Н. А. Романенко,
Ж. В. Чубукина, И. М. Запорева, С. С. Бессмельцев, С. В. Грицаев**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

НЕУДАЧНЫЕ ЗАГОТОВКИ АУТОТРАНСПЛАНТАТА ВО ВРЕМЯ ПЕРВОГО СЕАНСА ЛЕЙКОЦИТАФЕРЕЗА У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ С ЭФФЕКТИВНОЙ МОБИЛИЗАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ИЗ КОСТНОГО МОЗГА В ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ КРОВЬ

Введение. Известно, что эффективность заготовки аутотрансплантата и возможность получения субоптимального числа CD34+ клеток за один сеанс лейкоцитафереза зависит, прежде всего, от количества CD34+ клеток, циркулирующих в периферической крови (ПК), т.е. от эффективности режима мобилизации гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга в ПК.

Цель исследования. Определить частоту неудачных заготовок аутотрансплантата у больных множественной миеломой (ММ), у которых в день проведения первого сеанса лейкоцитафереза количество CD34+ клеток, циркулирующих в ПК, соответствовало оптимальному уровню, т.е. ≥ 20 в 1 мкл.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ результатов заготовки аутотрансплантата у 55 больных ММ с медианой возраста 56 (31–67) лет. Полный ответ, очень хороший частичный ответ и частичный ответ были констатированы у 12 (21,8%), 13 (23,6%) и 30 (54,5%) больных соответственно. Предшествующее назначение леналидомида имело место у 25 (45,5%) больных. Были использованы следующие режимы мобилизации: циклофосфамид 3 г/м² в комбинации с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) у 28 (50,9%) больных, винорелбин 35 мг/м² в комбинации с Г-КСФ у 26 (47,3%) больных и Г-КСФ в монорежиме у 1 (1,8%) больного.

Результаты. Количество CD34+ клеток, циркулирующих в ПК, в день проведения первого сеанса лейкоцитафереза было в диапазоне от 5 до 694 в 1 мкл (медиана 118 клеток). Медиана числа заготовленных CD34+ клеток составила $5,53 \times 10^6$ /кг (0,27–29,23). Было подтверждено наличие прямой корреляции между числом CD34+ клеток, циркулирующих в ПК, и количеством заготовленных CD34+ клеток: $r = 0,503$; $p < 0,05$. В то же время, у 7 (12,7%) больных с эффективной мобилизацией (26–118 CD34+ клеток в 1 мкл ПК, медиана 44) объем заготовленных CD34+ клеток был ниже субоптимального уровня: $0,25-1,9 \times 10^6$ /кг, медиана 1,33. При проведении на следующий день второго сеанса лейкоцитафереза у всех больных, за исключением одного, удалось заготовить трансплантат с клеточностью, достаточной для выполнения одиночной АутоТГСК: $2,58-3,48 \times 10^6$ /кг. Необходимо отметить, что всем больным, за исключением одного, перед проведением повторного сеанса лейкоцитафереза была произведена смена места постановки центрального венозного катетера.

Выводы. Причиной неудачной заготовки аутотрансплантата у больных ММ с эффективной мобилизацией гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга в ПК может быть нарушение кровотока в системе афереза вследствие анатомических особенностей локализации подключичной вены, требующее перестановки центрального венозного катетера.

*И. И. Кострома, А. А. Жернякова, И. М. Запреева, Ж. В. Чубукина,
С. А. Тиранова, И. С. Мартынкевич, С. С. Бессмельцев, С. В. Грицаев.*

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

ВКЛЮЧЕНИЕ ТИОТЕПЫ В ПРЕДТРАНСПЛАНТАЦИОННУЮ ПОДГОТОВКУ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Введение. Одним из способов усиления циторедуктивного воздействия предтрансплантационной подготовки больных множественной миеломой (ММ) является дополнительное включение в состав режима кондиционирования к стандартно назначаемому мелфалану новых лекарственных препаратов, в частности, тиотепы.

Цель исследования. Анализ результатов пилотного исследования по оценке безопасности и краткосрочной эффективности комбинированного режима кондиционирования, включающего тиотепу и мелфалан.

Материалы и методы. Проанализированы данные 10 аутологичных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (АутоТГСК), проведенных 9 больным ММ (одной больной выполнены две трансплантации с комбинированным режимом кондиционирования). Тиотепа в дозе 250 мг/м² вводилась внутривенно на день -5. Мелфалан в дозе 140 мг/м² назначался в день -2. В посттрансплантационном периоде 8 больным однократно вводился пегилированный филграстим в дозе 6 мг. Сроки приживления трансплантата определяли по стандартным критериям. Тяжесть осложнений оценивалась по критериям ТСАЕ, версия 5. Общую (ОВ) и беспрогрессивную (БПВ) выживаемость рассчитывали со дня проведения АутоТГСК. Медиана времени наблюдения за больными составила 9 (3–20) месяцев.

Результаты. Частота мукозита 1–2 степени тяжести и диареи 1–2 степени тяжести составила 100 % и 70 % соответственно. Повышение температуры в период постцитостатической цитопении было зафиксировано при проведении 7 АутоТГСК. Пневмония диагностирована у 1 больного. Инфузии тромбоконцентрата (медиана 2 дозы) получили все больные. Медиана сроков приживления трансплантата была 10 (абсолютное число нейтрофилов) и 14 (тромбоциты) дней соответственно. Улучшение качества ответа констатировано у 6 больных. Прогрессия ММ имела место у больного с комплексным кариотипом. В последующем еще у 2 больных была диагностирована прогрессия ММ. Показатели медианы ОВ и БПВ были следующими: не достигнута и 17 месяцев соответственно.

Выводы. Приемлемая токсичность, улучшение качества ответа с его персистенцией в течение 20 месяцев позволяют сделать предварительный вывод о возможности использования комбинации тиотепы с мелфаланом в качестве альтернативного режима кондиционирования у больных ММ. Условием дальнейшего повышения эффективности комбинированного режима кондиционирования рассматривается увеличение дозы тиотепы с 250 до 275 мг/м². Для окончательного заключения о месте комбинированного режима кондиционирования в лечении больных ММ необходимо дальнейшее накопление фактического материала.

А. А. Крайзман, М. В. Соловьев, М. В. Фирсова, Н. П. Соболева, Л. П. Менделеева

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный Медицинский Исследовательский Центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

РЕКОНСТИТУЦИЯ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, ДОСТИГШИХ ПОЛНОЙ РЕМИССИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ

Введение. Гуморальное звено иммунитета обеспечивает иммунный ответ организма при столкновении с чужеродным антигенным

материалом. В результате его дисфункции развиваются различные инфекционные осложнения, которые существенно ухудшают качество

жизни больных. При множественной миеломе (ММ) изучение поликлональных иммуноглобулинов представляет особый интерес, так как в патологический процесс вовлечены В-клетки, которые и являются продуцентами антител.

Цель исследования. Оценить восстановление гуморального звена иммунитета.

Материалы и методы. В исследование включено 67 больных ММ в период наблюдения с 2014 г. по 2017 г. в возрасте от 34 до 70 лет (медиана — 58 лет); из них 46 женщин и 21 мужчина. Среди пациентов в 10 случаях выявлена секреция парапротеина А, в 31 — G, в 23 секреция белка Бенс-Джонса, в 2 случаях — D, и 1 — несекретирующая форма. У 3 пациентов определена I стадия по Durie-Salmon, у 23 больных — II, у большинства (41 больно-го) — III стадия. 57 больным выполнена одна трансплантация аутологичных стволовых кроветворных клеток (ауто-ТГСК), 10 больным — тандемная ауто-трансплантация. Все больные после трансплантации достигли полной ремиссии (ПР) множественной миеломы. 58 % больным назначена поддерживающая терапия (леналидомид получили 25 больных, бортезомиб — 14). Оценка ремиссии и уровня нормальных иммуноглобулинов проводилась в контрольные сроки на +3, +6, +9, +12 мес. Определение уровня поликлональных иммуноглобулинов выполнено с помощью реакции радиальной иммунодиффузии (РИД) по Манчини. Дефицит иммуноглобулинов определялся как снижение уровня иммуноглобулина ниже границы нормы для используемого лабораторного референсного диапазона: для IgG 95–235 МЕ/мл, для IgA 55–250 МЕ/мл, для IgM 60–405 МЕ/мл. Противоопухолевый ответ на лечение оценивался в соответствии с критериями Международной рабочей группы по изучению множественной миеломы (IMWG).

Результаты. При обследовании на 100 день после ауто-трансплантации полное восстановление всех трех поликлональных иммуноглобулинов выявлено у 28 % больных. 50 % пациентов восстановили до нормы уровень IgG и Ig A. Медиана уровня иммуноглобулинов на 100 день после ауто-ТГСК: для IgG составляла

139 МЕ/мл, IgA — 76 МЕ/мл, IgM — 66 МЕ/мл. 10 % больных находятся в состоянии иммунодефицита по всем трем типам иммуноглобулинов, причем наиболее выражен дефицит IgM (выявлен почти у половины больных — 46 %). На 12 месяцев после трансплантации полная ремиссия ММ сохранялась у 63 пациентов. Восстановление всех типов поликлональных иммуноглобулинов констатировано у 41 % больных, IgG и IgA — у 76 %. 89 % пациентов восстановили до нормы уровень IgG, 79 % — IgA, 46 % — Ig M. Медиана уровня иммуноглобулина на 12 месяцев после ауто-трансплантации для IgG составила 145 МЕ/мл, IgA — 102 МЕ/мл, IgM — 57 МЕ/мл. К году после трансплантации иммунодефицит всех трех иммуноглобулинов сохранялся у 8 % больных; сочетанное снижение IgG и IgA так же у 8 %, IgA и IgM — у 16 %, IgG и IgM — у 9 %. У 54 % больных сохранялся дефицит IgM, у 21 % — IgA, у 11 % — Ig G.

Выводы. При оценке гуморального статуса больных ММ, получивших индукционную терапию, одну или две трансплантации аутологичных стволовых кроветворных клеток, только у трети больных на 100 день восстанавливаются все три типа поликлональных иммуноглобулинов, остальные пребывают в иммунодефиците, наиболее выражен дефицит IgM (46 % случаев). При этом все пациенты достигли ПР, что исключает влияние опухоли на функцию нормальных плазматических клеток. К году после ауто-ТГСК процент больных с нормальным уровнем трех иммуноглобулинов возрос и составил 41 %. Наряду с этим, обращает на себя внимание сохранение низкого уровня IgM у большого процента больных (54 %). Такая картина может быть связана с тем, что восстановление популяций В-клеток и нормального их функционирования происходит, как правило, не раньше года после трансплантации. С учетом того, что структура IgM является самой сложной из трех исследуемых иммуноглобулинов, вероятно, и механизмы регуляции его синтеза восстанавливаются позднее. Данная теория требует дальнейшего изучения популяционного состава В-клеток на различных этапах после ауто-ТГСК.

Г.З. Кузиева, Х.Я. Каримов, А.А. Каюмов

Научно-исследовательский институт Гематологии и переливания крови Министерства здравоохранения республики Узбекистан, г. Ташкент

ИЗУЧЕНИЕ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ФОРМ ИММУНОХИМИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ИММУНОГЛОБУЛИНА ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ В УЗБЕКИСТАНЕ

Введение. Множественная миелома (ММ) (миеломная болезнь, болезнь Рустицкого-Калера) представляет собой В-клеточное иммуноглобулин (Ig) секретирующее с низкой степенью злокачественности лимфопролиферативное заболевание системы крови (ВОЗ, 2008), характеризующееся инфильтрацией костного мозга трансформированными плазматическими клетками, продуцирующими моноклональные иммуноглобулины. ММ составляет более 10 % среди опухолей системы кроветворения, и отличается разнообразием форм, вариантов и клиническими проявлениями. Среди вариантов ММ различаются формы с секрецией IgG и IgA, частота встречаемости которых по литературным данным составляет 55–65 % и 20–25 %. Изучение частоты встречаемости различных форм иммунохимических вариантов при ММ в Узбекистане не проводилось, и исследования в этом плане представляется актуальным.

Цель исследования. Изучить частоту встречаемости различных форм иммунохимических вариантов иммуноглобулинов у больных с ММ в Узбекистане.

Материалы и методы. Исследования выполнены на базе научно-исследовательского института Гематологии и переливания крови МЗРУз (г. Ташкент). В исследование включено 124 больных (медиана возраста — $55,3 \pm 2,3$ лет) с установленным диагнозом множественная миелома (ММ) согласно международным критериям диагностики. Среди всех больных ММ мужчины составили 43,5 % ($n = 54$), а женщины 56,5 %

($n = 70$). Иммунохимическое исследование включало электрофорез с иммунофиксацией белков сыворотки крови на анализаторе фирмы Interlab Pretty (Italy) с использованием реактивов этой же фирмы. Статистическая обработка полученных данных производилась при помощи критерия Стьюдента с использованием программ «Microsoft Office Excel» и «Биостатистика 4.03». Критерием статистической достоверности служило $p < 0,05$.

Результаты. В ходе нашего исследования выявлено, что среди 124 больных ММ в 88 (66,2 %) случаях встречался вариант IgG, в 22 (17,8 %) — Ig A. Частота обнаружения легких цепей каппа (κ) была выше при секреции IgG типа — (45,2 %), чем при IgA типе (6,4 %), частота легких цепей лямбда (λ) также чаще наблюдалась при секреции IgG типа — (21,0 %) и реже при IgA типе (11,25 %). Анализируя полученные данные, отмечено, что повышение продукции иммуноглобулина IgG и IgA чаще наблюдалось у женщин — в 36,3 % и 10,45 % случаев, реже у мужчин — в 29,9 % и 7,2 % случаев соответственно. Наряду с этими данными нами выявлена встречаемость следующих редких типов иммуноглобулинов: G κ +A λ в 5,6 %, G κ +A λ +free легкие цепи в 0,8 %, G κ + free легкие цепи в 1,6 %, G λ +M κ в 0,8 %, A λ +M κ в 0,8 %, A κ +free легкие цепи в 0,8 % и free легкие цепи в 5,6 % случаев.

Выводы. У больных ММ в Узбекистане чаще регистрируются формы с IgG, и реже с Ig A. При этом частота обнаружения легких цепей каппа (κ) и лямбда (λ) выше при секреции IgG типа, чем при типе Ig A.

С.С. Кутявина, М.А. Логинова, Д.Н. Смирнова, В.В. Черанев, И.В. Парамонов

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» Федерального медико-биологического агентства, Киров

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Введение. В настоящее время для лечения онкогематологических заболеваний широко

применяется высокотехнологичный метод терапии — трансплантация гемопоэтических

стволовых клеток (ГСК). Успешность данной процедуры, напрямую влияющая на увеличение показателей выживаемости пациентов, прежде всего связана с генетической совместимостью реципиента и донора по системе HLA (Human Leukocyte Antigens). Отсутствие потенциальных родственных доноров у большинства пациентов, нуждающихся трансплантации в ГСК, а также высокая вариабельность HLA-генотипов даже внутри одной популяции, являются факторами, подчеркивающими важность расширения национального регистра, в том числе за счет привлечения потенциальных доноров ГСК из малоизученных популяций.

Цель исследования — изучение профилей распределения частот встречаемости HLA-аллелей в разрешении 2-fields и гаплотипов потенциальных доноров ГСК, проживающих на территории Иркутской области.

Материалы и методы. В исследование были включены 753 образца цельной крови, полученных от проживающих на территории Иркутской области взрослых индивидуумов, самоопределившихся как буряты, привлеченных в качестве потенциальных доноров ГСК. Препараты ДНК для проведения HLA-типирования были получены из замороженных образцов цельной крови методом колоночной фильтрации с помощью наборов QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Германия). Высокоразрешающее HLA-типирование 403 образцов было проведено по технологии секвенирования с использованием наборов реагентов HLAssure SE SBT Kit (TBG Diagnostics Limited, Тайвань). Капиллярный электрофорез осуществляли с помощью генетического анализатора 3730 (Thermo Fisher Scientific, США), полученные сиквенсы анализировали в программном обеспечении AccuType™ (Texas Bio Gene Inc, США). HLA-типирование 350 образцов осуществляли по технологии NGS (Next Generation Sequencing) с использованием тест-системы VariFind™ HLA Solution IL-v1 (ПАРСЕК ЛАБ, Россия). Секвенирование проводили на приборе MiSeq™ System (Illumina Inc., Калифорния). Анализ данных выполняли с помощью VariFind™ HLA Software (ПАРСЕК ЛАБ, Россия). Определение частот HLA-аллелей и их гап-

типов методом максимального правдоподобия с помощью EM-алгоритма для полилокусных данных осуществляли с использованием ПО Arlequin v.3.5. Стандартные отклонения рассчитаны при начальном значении итераций, равном 100.

Результаты. В ходе исследования выявлено 33 аллеля по локусу HLA-A, 64 — по локусу HLA-B, 36 — по локусу HLA-C, 43 — по локусу HLA-DRB1 и 20 — по локусу HLA-DQB1. Частоту встречаемости более 10 % в локусе HLA-A имеют аллели A*24:02 (20,65 %), A*02:01 (15,41 %) и A*01:01 (10,82). Три наиболее распространенными аллелями локуса HLA-B являются B*40:02 (12,22 %), B*51:01 (9,03 %) и B*37:01 (6,97 %). Самыми частыми вариантами, выявленными в локусе HLA-C, стали C*03:04 (17,00 %), C*06:02 (15,74 %) и C*07:02 (9,63 %). Для локусов II класса частотой встречаемости более 10 % характеризуются аллели DRB1*07:01 (13,68 %), DRB1*04:01 (11,42 %) и DQB1*03:01 (29,88 %), DQB1*02:02 (11,16 %). В ходе анализа был определен 621 HLA-гаплотип из возможных 14936, наиболее распространенным является A*01:01-B*37:01-C*06:02-DRB1*10:01-DQB1*05:01, имеющий частоту встречаемости 3,25 %. Частоту встречаемости более 2 % также имеют следующие гаплотипы: A*23:01-B*44:03-C*04:01-DRB1*07:01-DQB1*02:02 (2,51 %), A*24:02-B*40:02-C*03:04-DRB1*04:01-DQB1*03:01 (2,35 %), A*02:01-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02 (2,26 %), A*33:03-B*58:01-C*03:02-DRB1*13:02-DQB1*06:09 (2,06 %). По результатам исследования зарегистрированы два новых аллеля: HLA-C*02:151, C*06:02:48.

Выводы. 1. Анализ полученных данных выявил сходство HLA-профиля изученной популяции с профилями некоторых популяций монгольских народов, практически не представленных в российском регистре. 2. Идентифицированные новые аллели и ряд генетических отличий от большинства российских популяций подчеркивают актуальность дальнейшего изучения населения, проживающего на территории Российской Федерации.

**И. Ф. Лесниченко, И. И. Кострома, А. А. Жернякова,
С. С. Бессмельцев, С. И. Капустин, С. В. Грицаев**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

СОДЕРЖАНИЕ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 В ПЛАЗМЕ АСПИРАТОВ КОСТНОГО МОЗГА БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ДО И ПОСЛЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Введение. Выполнение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АутоТГСК) позволяет значимо улучшить результаты лечения больных множественной миеломой (ММ) путем увеличения длительности периода без прогрессии. Вместе с тем, тяжесть токсических осложнений, обусловленных проведением высокодозной предтрансплантационной подготовки, в совокупности с риском дополнительного повреждающего воздействием на ГСК обуславливают необходимость взвешенного обоснования показаний к выполнению АутоТГСК, в частности, путем прогнозирования ее эффекта.

Цель исследования. Оценить прогностическую значимость содержания матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) в плазме аспириатов костного мозга (ПАКМ).

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ результатов изучения содержания ММП-9 у 13 больных ММ. Распределение ММ по вариантам было следующим: 8 больных миеломой IgG и 4 больных миеломой Ig A. Стадии I, II и III были констатированы у 1, 5 и 6 больных соответственно. Поражение почек имело место у 1 больного. Образцы КМ заготавливали до и после (от 30 до 100 дней) проведения АутоТГСК. Медиана периода наблюдения за больными составила 11 месяцев. Содержание ММП-9 в аспирате КМ изучали с помощью иммуноферментной тест-системы «Human MMP-9 immunoassay».

Результаты. Различия в концентрации ММП-9 в образцах ПАКМ всех обследованных

больных до и после АутоТГСК было не значимым, несмотря на тенденцию к увеличению: $4,682 \pm 1,307$ и $7,987 \pm 1,531$ нг/мл соответственно; $p = 0,129$. На основе результатов анализа были сформированы 2 группы больных. В первую группу вошли 9 больных, у которых в течение 9–29 месяцев (медиана-11 месяцев) наблюдения не было прогрессии заболевания. Содержание ММП-9 у больных этой группы до и после АутоТГСК варьировало в диапазоне от 2,228 до 19,132 нг/м. Вторую группу составили 4 больных, у которых в посттрансплантационном периоде была зафиксирована прогрессия ММ. Отличительной особенностью этих больных было более низкое содержание ММП-9 в образцах ПАКМ по сравнению с первой группой: от 0,512 до 1,228 нг/мл до АутоТГСК и от 1,109 до 1,692 нг/мл после АутоТГСК. Двое больных из второй группы умерли через 6 и 11 месяцев после АутоТГСК от осложнений, связанных с прогрессией заболевания.

Выводы. Результаты пилотного исследования позволяют предположить наличие ассоциации между активностью ММ и концентрацией ММП-9 в костном мозге, для подтверждения которой требуется дальнейшее накопления клиничко-лабораторного материала. В частности, планируется определение возможной связи содержания ММП-9 с объемом остаточной болезни, что, в случае ее отсутствия, позволит обосновывать усиление интенсивности постремиссионной терапии консолидирующими курсами или проведением повторной (тандемной) АутоТГСК.

**П. М. Лукьянова, И. Б. Коноваленко, Н. В. Скоробогатова,
Е. В. Оксема, М. К. Кожсякина, Н. В. Медведева**

СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» Санкт-Петербург

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ВЫЯВЛЕНИЕ НОСИТЕЛЬСТВА КАРБАПЕНЕМРЕЗИСТЕНТНОЙ ФЛОРЫ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ СКАТ ЗА 2017–2018 гг

Введение. Работа городского онкогематологического центра в структуре многопрофильного стационара, распространение нозокомальных штаммов микроорганизмов определило необходимость участия больницы в российской программе «Стратегии Контроля Антибактериальной Терапии» (СКАТ). По результатам реализации первого этапа программы разработаны «Протоколы назначения антибактериальной терапии» в нашем стационаре.

Цель исследования. Оптимизация назначения антибактериальных препаратов (АБП) на основе определения видового состава, уровня и механизмов резистентности микроорганизмов, выделенных у пациентов, в том числе «онкогематологических» в многопрофильном стационаре.

Материалы и методы. Исследовано более 7000 штаммов, выделенных из различных биоматериалов пациентов стационара в 2017–2018 г.г. Видовую идентификацию возбудителей и определение чувствительности к АБП выполняли на автоматическом микробиологическом анализаторе VITEK 2 compact. МПК для имипенема, меропенема и ванкомицина определяли с помощью M. I. S. Evaluators (OXOID). Для скрининга носительства резистентной флоры использовали посев ректального мазка на селективные среды с детекцией механизмов резистентности CHROMagar KPC (DRG). Гены, кодирующие продукцию карбапенемаз, выявляли методом ПЦР-РВ тест наборами «АмплиСенс MDR KPC, OXA-48 подобные» и «АмплиСенс MDR MBL — FL» (ЦНИИЭ Роспотребнадзора).

Результаты. Изученный видовой состав возбудителей разнообразен и представлен более чем 30 видами микроорганизмов. Максимальной резистентностью обладали *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и *Enterococcus faecium* (VRE). Наиболее проблемным микроорганизмом для пациентов онкогематологических отделений явилась *Klebsiella pneumoniae*. Протестировано 303 изолята (170 пациентов) в 2018 г. и 237 изолята (137 пациентов) в 2017 г. Уровень резистентности к АБП *Klebsiella pneumoniae*

сохраняется на стабильно высоком уровне, как в 2017 г., так и в 2018 г. Продукция БЛРС и резистентность к фторхинолонам выявлена у 80 % изолятов, резистентность к аминогликозидам у 50 % изолятов. Резистентность к карбапенемам у 37 % изолятов. Штаммы *Klebsiella pneumoniae*, потенциальные продуценты карбапенемаз, после первичного скрининга типировались на определение группы генов карбапенемаз. Протестировано 95 штаммов в 2018 г. и 65 штаммов в 2017 г. Ген карбапенемаз класса B-NDM выделен у 80 % изолятов (55 пациентов) в 2018 г, 55,3 % изолятов (36 пациентов) в 2017 г. Ген карбапенемаз класса D-OXA-48 был обнаружен в 9,5 % (7 пациентов) в 2018г и 26 % (17 пациентов) в 2017 г., гены карбапенемаз класса A-KPC в 2018г не выделены, а в 2017 г составляли 3,1 % (2 пациента). У пациентов групп риска, согласно утвержденным протоколам СКАТ, с 2018 года проводился скрининг на носительство возбудителей-продуцентов карбапенемаз. В 16 % исследований (40 пациентов) выявлены резистентные к карбапенемам штаммы *Klebsiella pneumoniae*. Это позволило назначить адекватную стартовую терапию в 30 % (12 пациентов) при развитии инфекционных осложнений.

Выводы. Применение программы СКАТ в стационаре позволило проводить стратификацию пациентов по риску наличия резистентных штаммов. Ведущая резистентная микрофлора в стационаре — *Klebsiella pneumoniae*, сохраняющаяся на протяжении двухлетнего периода наблюдения стабильно высокий уровень резистентности, в структуре которой прослеживается некая тенденция к снижению количества сериновых карбапенемаз (OXA-48, KPC) и нарастанию количества металло-карбапенемаз (NDM, VIM), что требует дальнейшего изучения. Внедрение в рутинную практику скрининга на носительство резистентной флоры позволило оптимизировать назначение адекватной стартовой АБП при развитии инфекционного процесса, что является одним из важнейших факторов успеха в лечении онкогематологических заболеваний.

А. В. Лянгузов, С. Л. Калинина, О. Ю. Сергунина, С. В. Игнатъев, И. А. Докшина

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», Киров

ПОРТ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

Введение. Центральный венозный доступ широко используется в онкогематологии для проведения химиотерапии, сопроводительной терапии, парентерального питания, трансфузий компонентов крови. Учитывая необходимость катетеризации центральной вены длительное время, перспективным видом венозного доступа является полностью имплантируемая венозная порт-система (ПИВПС). Принципиальными преимуществами этого вида венозного доступа являются отсутствие повязок, низкая частота развития инфекционных осложнений по сравнению с наружной канюляцией центральных вен, уменьшение количества рубцово-стенотических изменений сосудов вследствие повторных катетеризаций. Вместе с тем известно, что неопластический процесс является потенциально прокоагулянтным состоянием. По данным литературы, частота развития симптоматических катетер-ассоциированных тромбозов у онкологических больных может достигать 30 %. Исследования последних лет показывают, что вероятность развития тромботических осложнений у больных гемобластозами сопоставима с таковыми при солидных опухолях.

Цель исследования. Определить частоту развития порт-ассоциированных тромботических осложнений у пациентов с заболеваниями системы крови.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 140 пациентов, которым в период с 2008 по 2018 гг. произведена имплантация ПИВПС, из них мужчин — 54 (38 %), женщин — 86 (62 %). Медиана возраста составила 32 г. Среди них острый лимфобластный лейкоз диагностирован у 81 (58 %) больного, острый миелобластный лейкоз — у 30 (22 %), злокачественная лимфома (в том числе лимфома Ходжкина) — у 15 (11 %), множественная миелома — у 9 (6 %), другая патология — у 5 (3 %). У больных острыми лейкозами порт-система устанавливалась для проведения долгосрочной химиотерапии после достижения ремиссии. Имплантация производилась с применением УЗИ-навигации и рентгенологического контроля. Постановка игл Губера и инфузионных систем осуществлялась в асеп-

тических условиях с последующим наблюдением за пациентами в стационаре.

Результаты. Период функционирования ПИВПС варьировал от 9 до 1725 катетеро-дней, в среднем — 639 катетеро-дней. Несмотря на повышенную вероятность развития катетер-ассоциированного тромбоза у онкогематологических больных, частота выявления тромботических осложнений составила 0,12 случаев на 1000 катетеро-дней. Наиболее часто развивалась непроходимость ПИВПС вследствие тромбоза дистального участка катетера. Данное осложнение выявлено у 9 (7,5 %) пациентов. Применение фибринолитических средств, в частности, содержащих урокиназу, позволило восстановить проходимость катетера у 6 пациентов, но у 3 больных ПИВПС была удалена на 192, 337 и 1388 день ввиду стойкой окклюзии просвета. Регулярное промывание ПИВПС комплексными растворами, содержащими гепарин (100 ед/мл), цитрат и антимикробный препарат циклотрауролидин, является эффективным методом поддержания проходимости ПИВПС. Симптоматика тромбоза центральной вены диагностирована у 3 (2 %) пациентов в виде отечности и болезненности конечности на стороне установки порт-системы на 9, 86 и 293 день соответственно (0,03 случая на 1000 катетеро-дней). Диагноз тромбоза верифицирован дуплексным сканированием вен. В 2 случаях ПИВПС пришлось удалить ввиду неэффективности консервативной терапии. Пациенты получали терапию низкомолекулярными гепаринами, явления тромбоза были купированы. У 1 пациента с ранним (на 9 сутки) развитием тромбоза диагностирована наследственная тромбофилия (мутация Лейдена). Явлений тромбоэмболии легочной артерии в исследуемой группе не отмечено.

Выводы. Установлена низкая частота развития порт-ассоциированных тромботических осложнений у больных гемобластозами (0,12 случаев на 1000 катетеро-дней). Снижение риска таких осложнений как пневмоторакс, гемоторакс, повреждение магистральных артерий при повторных катетеризациях центральных вен определяет приоритет данного вида центрального венозного доступа у онкогематологических больных.

Д. С. Маткаримова, Х. Я. Каримов, К. Т. Бобоев

Научно-исследовательский институт Гематологии и переливания крови Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент

АССОЦИАЦИЯ ГЕНОВ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ С РИСКОМ ФОРМИРОВАНИЯ ИММУННОГО МИКРОТРОМБОВАСКУЛИТА (ПУРПУРЫ ШЕНЛЕЙН-ГЕНОХА)

Введение. Иммунный микротромбоваскулит (ИМТВ, пурпура Шенлейна-Геноха, геморрагический васкулит) — иммунокомплексное заболевание, представляет собой васкулит с поражением микрососудов, проявляющийся клинически кожной симметричной геморрагической сыпью в сочетании с поражением крупных суставов и различных внутренних органов. Зачастую болезнь характеризуется тяжелым течением и может стать причиной летальности больных, что непосредственно связано с поражением желудочно-кишечного тракта и почек. Заболевание встречается в любой возрастной категории (от 5 месяцев до 90 лет), и составляет от 13 до 30 случаев на 100000 населения в год. В генезе развития иммунокомплексных патологий весомая роль отводится провоспалительным цитокинам, таким как фактор некроза опухолей (TNF) и интерлейкины (IL). TNF α и IL-1 синтезируются параллельно, обладают способностью индуцировать продукцию друг друга и проявляют многочисленные общие эффекты. Они могут принимать участие как в развитии, так и в предотвращении иммунной патологии. Это в свою очередь свидетельствует об актуальности изучения их роли в формировании ИМТВ.

Цель исследования. Изучить роль полиморфизма rs 1800629 гена TNF α и rs 1143627 гена IL-1b в формировании иммунного микротромбоваскулита.

Материал и методы. Исследование генетического полиморфизма rs 1800629 TNF α и rs 1143627 IL-1b проведено у 75 неродственных пациентов узбекской национальности с клинически и лабораторно верифицированным ИМТВ (А – пациенты в стадии разгара ИМТВ, n = 41 и Б — пациенты в стадии ремиссии, n = 34) в возрасте от 16 до 80 лет. Контрольную группу составили 73 условно здоровых неродственных лиц узбекской национальности. Тестирование полиморфизма rs 1800629 TNF α и rs 1143627 IL-1b проводилось на программируемом термоциклере фирмы «Applied Biosystems» 2720 (США), с использованием тест-систем компании

«Литех» (Россия), согласно инструкции производителя. Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ «OpenEpi, Version 9.3».

Результаты. Изучение распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма rs 1800629 гена TNF α в объединенной группе пациентов определило увеличение частоты неблагоприятного аллеля А в сравнении контрольной группой (19.0 % против 11.0 %; $\chi^2 = 3.21$; P = 0.073; RR = 1.34; 95 % CI 1.02–1.78; OR = 2.0 95 % CI = 0.93–4.31). Частота данного аллеля в подгруппе А по отношению к контролю увеличилась и составила 12,0 % ($\chi^2 = 4.89$; P = 0.027; OR = 2.53; 95 % CI = (1.09–5.89), а в подгруппе Б этот показатель составил 7.0 % ($\chi^2 = 0.46$; P = 0.50; OR = 1.41; 95 % CI 0.52–3.81 по отношению к контролю). Увеличения доли носительства аллеля А в объединенной группе пациентов ИМТВ, соответственно, сопровождалось значимым увеличением носительства гетерозиготного генотипа G/A в отношении к контролю (19.0 % против 11.0 %; $\chi^2 = 3.65$; P = 0.056; RR = 1.41; 95 % CI 1.03–1,94; OR = 2.19; 95 % CI 0.97–4.96). В частности в подгруппе А частота генотипа G/A достоверно значимо повышалась и составила 12.0 % ($\chi^2 = 5.58$; P = 0.018; RR = 1.85; 95 % CI 1.15–2.95; OR = 2.92; 95 % CI 1.18–7.26), тогда как в подгруппе Б этот показатель составил 7.0 % ($\chi^2 = 0,51$; P = 0.48; RR = 1.28; 95 % CI 0.66–2.48; OR = 1.46; 95 % CI 0.51–4.18). Наряду с этим изучение ассоциации неблагоприятного аллеля С полиморфизма rs 1143627 гена IL-1b не выявило статистически значимой ассоциации (24.0 % против 23.0 %; $\chi^2 < 3.8$; P = 0.95; RR = 1.01; 95 % CI 0.74–1.37; OR = 1.02; 95 % CI 0.55–1.90 по отношению к контролю). Соответственно, как следствие отсутствия значимой ассоциации аллеля С полиморфизма rs 1143627 гена IL-1b частота гетерозиготного генотипа T/C данного гена в объединенной группе ИМТВ статистически незначимо повышалась в 1.14 (24.0 %; $\chi^2 = 0.14$; P = 0.71; RR = 1.07; 95 % CI 0.76–1.49; OR = 1.14; 95 % CI 0.57–2.31) раза в сравнении с контролем (21.0 %).

Выводы. Носительство неблагоприятного аллельного варианта А и гетерозиготного генотипа G/A полиморфизма rs 1800629 гена TNF α ассоциируется с риском развития ИМТВ,

тогда как носительство аллеля С и генотипа T/C полиморфизма rs 1143627 IL-1b с — риском развития ИМТВ ассоциируется незначимо.

Д. С. Маткаримова, Х. Я. Каримов, К. Т. Бобоев

Научно-исследовательский институт Гематологии и переливания крови Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ У ВЗРОСЛЫХ С ИММУННЫМ МИКРОТРОМБОВАСКУЛИТОМ В УЗБЕКИСТАНЕ

Введение. Особый интерес ученых привлекает одно из самых распространенных заболеваний среди группы гиперсенситивных васкулитов — иммунный микротромбоваскулит (ИМТВ, пурпура Шенлейн-Геноха, геморрагический васкулит), протекающий с преимущественным поражением микрососудов кожи, желудочно-кишечного тракта, почек и т.д. Гетерогенность клинических проявлений ИМТВ обусловлена многообразием патогенетических, в частности молекулярно-генетических механизмов, участвующих в формировании заболевания. В настоящее время все большую актуальность приобретает изучение молекулярно-генетической вариабельности ИМТВ. В литературе приведены результаты немалочисленных исследований по изучению роли различных генетических маркеров в развитии этой патологии, однако эти результаты носят противоречивый характер.

Цель исследования. Изучить роль полиморфизма A1166C гена AGTR1 в развитии иммунного микротромбоваскулита.

Материалы и методы. Исследование полиморфизма A1166C гена AGTR1 проведено у 75 неродственных пациентов узбекской национальности с установленным диагнозом ИМТВ в возрасте от 16 до 80 лет. Контрольную

группу составили 73 здоровых неродственных лиц узбекской национальности сопоставимого возраста. Тестирование полиморфизма A1166C гена AGTR1 проводилось на программируемом термоциклере фирмы «Applied Biosystems» 2720 (США), с использованием тест-систем компании «Литех» (Россия), согласно инструкции производителя. Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ «OpenEpi, Version 9.3».

Результаты. Анализ изучения распределения частот аллелей А (59.3 % против 57.5 %; OR = 0,93 95 % CI = 0.58–1.47) и С (40.7 % против 42.3 %; OR = 0.93 95 % CI = 0.58–1.47) полиморфизма A1166C гена AGTR1 в группе пациентов и контроля показал почти одинаковую долю их носительства. Наряду с этим доля носительства генотипа А/А в группе пациентов ИМТВ и контроля составили 38.7 % против 32.9 % (OR = 1.29 95 % CI = 0.66–2.53), генотипа А/С — 41.3 % против 49.3 % (OR = 0.71 95 % CI = 0.35–1.47) и генотипа С/С — 20.0 % против 17.8 % (OR = 0.95 95 % CI = 0.38–2.39). Эти данные свидетельствуют об отсутствии роли полиморфизма A1166C гена AGTR1 в развитии ИМТВ.

Выводы. Полиморфизм A1166C гена AGTR1 не ассоциируется с риском развития ИМТВ у лиц узбекской национальности.

Е. В. Мезит, Т. И. Поспелова, А. И. Ауteniшлюс, М. С. Войтко, Я. Ю. Шебуняева

Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

ДИНАМИКА МАРКЕРА ФИБРОЗИРОВАНИЯ MMP-9 У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

Введение. Лимфома Ходжкина (ЛХ) — злокачественный лимфопролиферативный процесс, морфологический субстрат которого имеет В-клеточное происхождение. В настоящее вре-

мя достигнуты значительные успехи в терапии данной онкогематологической патологии, однако наряду с высокой курабельностью ЛХ, отмечается изменение структуры смертно-

сти в периоде ремиссии с течением времени: в первые 15 лет пациенты чаще погибают от основного заболевания, после чего постепенно на первое место выходит смертность от осложнений лечения. Установлено, что ряд осложнений в отдаленном периоде терапии (эндомиокардиальный фиброз, клапанные поражения сердца, нарушения легочной гемодинамики, пневмофиброз и прочие) возникает за счет процессов системной дистрофии и фиброзированию, развивающихся преимущественно вследствие воздействия полихимио- и лучевой терапии. Матриксные металлопротеиназы играют значительную роль в деградации внеклеточного матрикса в ходе ремоделирования соединительной ткани. Наиболее изученным представителем данной группы эндопептидаз является матриксная металлопротеиназа-9 (ММР-9). Доказано, что ММР-9 принимает участие в течении воспалительных процессов, росте и метастазировании ряда опухолей, при этом отмечается повышение уровня ММР-9 в сыворотке крови и других биологических жидкостях. Напротив, процессы фиброзирования в печени, поджелудочной железе, почках и сердце, согласно литературным данным, сопровождаются снижением уровня ММР-9 в сыворотке крови.

Цель исследования. Проанализировать концентрацию ММР-9 в сыворотке крови у пациентов с ЛХ в дебюте заболевания (до начала химиотерапии) и на этапе ремиссии после проведения 4–8 курсов программной химиолучевой терапии.

Материалы и методы. В исследование было включено 50 пациентов с диагнозом ЛХ, находившихся на диспансерном учете в Городском гематологическом кабинете города Новосибирска. Средний возраст больных на момент проведения исследования составлял $41,98 \pm 2,05$ лет (от 20 до 70 лет). Среди исследуемых преобладали женщины (62 %). Согласно классификации Ann Arbor в модификации Cotswolds 1989 г., локализованные стадии были зафиксированы у 32 % пациентов, распространенные стадии ЛХ — у 68 %, из них IV стадия — у 40 % человек. При распределении по гистологическим вариантам, соответственно современной гистологической классификации 2008 г., значительно превалировал вариант нодулярного склероза (у 60 % больных). Уровень ММР-9 определялся в сыворотке крови пациентов

методом иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи набора реактивов Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) Kit For Matrix Metalloproteinase 9, Cloud-Clone Corp, США на иммунологическом анализаторе Multiskan FC, ThermoFisher Instruments Co, Ltd. Китай. Статистический анализ данных проводился с использованием пакета программ STATISTICA 13.0.

Результаты. В ходе исследования пациенты были разделены на две группы по 25 человек. Первую группу составляли пациенты с впервые выявленным диагнозом ЛХ до начала программной полихимиотерапии, во вторую группу были отнесены пациенты с установленной ремиссией заболевания, сохранявшейся к моменту исследования от 5 до 9 лет. Согласно тесту Шапиро-Уилка, распределение значений параметров пола, стадии заболевания, гистологических вариантов и уровня ММР-9 в сыворотке крови пациентов внутри групп соответствовали нормальному распределению, что позволило использовать критерий Стьюдента для дальнейшего анализа. Достоверных различий при сравнительной оценке групп по полу, стадии заболевания и гистологическому варианту получено не было. При сопоставлении концентрации ММР-9 в сыворотке крови пациентов исследуемых групп со средней концентрацией фермента у здоровых лиц была выявлена достоверность различий ($p < 0,05$). Так, средняя концентрация ММР-9 в сыворотке крови больных в дебюте заболевания превышала средний уровень данного показателя в сыворотке крови здоровых лиц в 2,1 раза, что могло быть связано как с собственно опухолевым процессом, так и с сопутствующими воспалительными процессами у пациентов группы. Средняя концентрация ММР-9 в сыворотке крови пациентов, находящихся в ремиссии, напротив, оказалась в 1,5 раза ниже средней концентрации в сыворотке крови здоровых лиц и в 3,2 раза ниже средней концентрации ММР-9 в пациентов в дебюте заболевания.

Выводы. Снижение уровня ММР-9 в сыворотке крови больных ЛХ, отмеченное в ходе терапии и последующего наблюдения на этапе ремиссии, позволяет предполагать развитие фиброзных изменений у данной категории пациентов и использовать данный параметр при дальнейшем изучении процессов фиброзирования.

А. М. Михайлов¹, Г. А. Раскин³, В. И. Ругаль², Н. Ю. Семёнова²,
Н. М. Хмельницкая¹, С. С. Бессмельцев²

¹ Северо-Западный государственный университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург;

² Российский НИИ Гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург;

³ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ГИАЛИНО-ВАСКУЛЯРНОМ УНИЦЕНТРИЧЕСКОМ ВАРИАНТЕ БОЛЕЗНИ КАСТЛЕМАНА У ГОДОВАЛОГО РЕБЁНКА В ДИНАМИКЕ

Введение. Болезнь Кастлемана (БК) или ангио-фолликулярная гиперплазия лимфатических узлов — редкое иммунно-воспалительное заболевание, характеризующееся бесконтрольным развитием сосудов и их васкулитом в ткани лимфатических узлов. Протекает в виде гиалино-васкулярного и плазмноклеточного варианта, каждый из которых может быть уни- или мультицентрическим. Крайне редко встречается в детском возрасте. Отсутствуют сведения о изменениях лимфатических узлов у детей при повторных биопсиях. В том числе у детей не определяли плотность сосудистой сети в ткани лимфатических узлов.

Цель исследования. Провести сравнительное морфологическое исследование ткани лимфатического узла с определением плотности сосудистой сети у новорожденного ребёнка и в динамике в течение года.

Материалы и методы. Исследовались биопсированные повторно лимфатические узлы подмышечной зоны у новорожденного ребёнка трёх месяцев и спустя год при повторном росте узлов. Проводилось стандартное гистологическое исследование ткани узлов с окраской гематоксилином и эозином, подтвердившее наличие у ребёнка БК, гиалино-васкулярный тип (уницентрический вариант в подмышечной области). Дополнительно проводилось окрашивание сосудов антителами к CD34 (DAKO), производилось цифровое сканирование препаратов на сканнере Panogamic с определением площади сосудистого русла по программе Panogamic. Для сравнения использовались результаты определения площади сосудов в подмышечных лимфоузлах трёх лиц с опухолью молочной железы без признаков метастазирования.

Результаты. При первой биопсии лимфатического узла в возрасте трёх месяцев отмечено сохранение структуры узла с утолщением его

капсулы. Лимфоидные фолликулы небольших размеров с наличием светлых центров размножения, содержащих небольшое количество макрофагов, лимфоидный поясок не выражен и представлен несколькими слоями лимфоцитов. Обнаружены обширные разрастания соединительной ткани вокруг сосудов стромы. Посткапиллярные венулы с уплощёнными эндотелиальными клетками, просветы венул расширены. Стенки посткапиллярных венул в отдельных участках утолщены, набухший эндотелий сужает их просвет. Площадь сосудистого русла составила 11 %, а у лиц контрольной группы $10,6 \pm 1,0$ %. Лимфоузел был удалён полностью, но через год началось увеличение других узлов в той же зоне. Произведено удаление конгломерата узлов. При микроскопии: капсула узла неравномерно утолщена с очаговой инфильтрацией лимфоцитами и наличием сосудов среднего калибра с утолщенной фиброзной стенкой. Лимфоидные фолликулы с небольшими светлыми центрами без макрофагов, окружены широкими лимфоидными поясками. Межфолликулярная ткань содержит большое количество посткапиллярных венул с утолщенными стенками, набухшим эндотелием и суженными просветами. На отдельных участках стенки посткапиллярных венул фиброзированы, просветы их сужены, имеет место периваскулярное очаговое разрастание соединительной ткани. Площадь сосудистого русла возросла до 14,4 %.

Выводы. Сравнивая морфологические изменения в ткани лимфатических узлов у ребёнка в периоде новорожденности и через год, отмечается усиление процессов фиброирования стенок сосудов в окружающей жировой клетчатке, строме узлов, в стенках посткапиллярных венул в межфолликулярной ткани лимфоузла с увеличением площади сосудистого русла

**Е. Л. Назарова, Э. Е. Сухорукова, Н. В. Минаева, А. А. Дубровина,
В. И. Шардаков, И. В. Парамонов**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», Киров

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ВТОРЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПРИ ГЕМОБЛАСТОЗАХ

Введение. Используемые в последние годы в лечении гемобластозов таргетные, иммуномодулирующие препараты, высокодозная химиотерапия и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток привели к увеличению продолжительности жизни онкогематологических больных. Однако некоторые из этих режимов терапии обладают генотоксическим эффектом, и впоследствии у части этих пациентов с определенной генетической предрасположенностью развиваются повторные опухолевые заболевания, которые могут оказать негативное влияние на течение гемобластозов.

Цель исследования. Изучить вклад генетической компоненты в развитие вторых опухолей у больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) и множественной миеломой (ММ).

Материалы и методы. Обследовано 204 пациента с ХЛЛ и 171 больной ММ в возрасте от 27 до 87 лет (медиана — 60 лет). Из них 199 (53,1 %) мужчин и 176 (46,9 %) женщин. Генотипирование 20 полиморфных локусов 14 генов иммунного ответа (*TLR2*, *TLR3*, *TLR4*, *TLR6*, *TLR9*, *IL1 β* , *IL2*, *IL4*, *IL6*, *IL10*, *IL17A*, *CD14*, *TNF α* , *FCGR2A*) проводилось методом ПЦР с аллель-специфичными праймерами (НПФ «Литех», Москва, Россия) и последующей детекцией продуктов реакции в агарозном геле. Анализ межгенных взаимодействий для оценки их участия в развитии вторых опухолей у больных ХЛЛ и ММ проводили с помощью программы MDR version 3.0.2, <http://www.mybiosoftware.com/mdr-2-0-multifactor-dimensionality-reduction.html>.

Результаты. Среди 204 больных ХЛЛ у 6 (2,9 %) обследованных в периоде частичной и/или полной ремиссии после лечения RFC (ритуксимаб+флударабин+циклофосфамид) отмечалось развитие вторых солидных опухолей. Из них 4 (66,7 %) мужчины и 2 (33,3 %) женщины в возрасте от 54 до 71 года (медиана — 61,5 лет). В течение 13–94 мес. (медиана — 53,5 мес) от дебюта ХЛЛ у данных пациентов в двух случаях наблюдался рак кожи, еще у двух — рак толстого кишечника, и по одному — меланомы

и рака молочной железы. На момент анализа полученных данных один пациент погиб вследствие метастазирования меланомы, пятеро — продолжают лечение вторых солидных опухолей. У всех больных на фоне поддерживающей терапии ритуксимабом сохраняется ремиссия ХЛЛ. В 3 (1,8 %) случаях ММ в периоде частичной и/или полной ремиссии у двух пациенток выявлен рак молочной железы и у одного рак мочевого пузыря через 12–96 мес. от начала лечения ММ (медиана — 36 мес). До момента обнаружения второго злокачественного новообразования они получили различные режимы терапии, включающие бортезомиб, леналидомид, циклофосфамид, винкристин, кармустин, мелфалан, этопозид, цисплатину, часть из которых относится к доказанным канцерогенам (1 группа) с генотоксическим механизмом действия (по данным Международного агентства по изучению рака). Следует отметить, что во всех случаях выявления вторичных опухолей, течение ММ приобретало крайне агрессивное прогрессирующее течение, приводя к летальному исходу. При сопоставлении результатов генотипирования найдено, что больных, имевших в анамнезе второе после ХЛЛ злокачественное новообразование, характеризовали две генетические модели: однолокусная с участием гена *IL17A* (G197A), $p = 0,00006$ и трехлокусная *TLR6*(C745T)/*TLR9*(A2848G)/*IL1 β* (T511C), $p < 0,0001$. Для группы пациентов с ММ и вторичными опухолями были также характерны две модели: однолокусная *TLR4* (T1196C), ($p = 0,003$) и двухлокусная: *IL1 β* (T31C)/*IL1 β* (T511C), $p < 0,0001$). При сравнительном анализе частот распределения комбинаций генов иммунного ответа у больных ХЛЛ и ММ обнаружено, что общим полиморфным маркером развития вторых опухолей при данных гемобластозах являлась точечная замена C-511T гена *IL1 β* . Ранее проведенными исследованиями обнаружено, что структурные особенности гена *IL1 β* тесно связаны с высоким риском развития злокачественных новообразований, неблагоприятным прогнозом их течения

и резистентностью к лечению. Цитокин IL-1 β является ауто- и паракринным фактором роста как для трансформированных плазматических клеток, так и для клеток стромального микроокружения костного мозга, поэтому вовлечен в реализацию защитных иммунных механизмов и в процесс онкогенеза.

Выводы. Гемобласты и возникшие впоследствии солидные опухоли, по существу, являются метакронными первично-множе-

ственными злокачественными новообразованиями с определенным временным интервалом возникновения между второй опухолью и дебютом ММ и ХЛЛ. При ММ вторые опухоли при участии генов иммунного ответа развивались в более ранние сроки от дебюта онкогематологического процесса (3 vs. 4,5 года), чем при ХЛЛ, и приводили к прогрессированию ММ, не оказывая заметного влияния на течение ХЛЛ.

**Ю. С. Осипов¹, Е. С. Михайлов¹, В. В. Иванов¹, Г. Н. Салогуб¹,
С. С. Бессмельцев², А. В. Четкин²**

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава РФ»;

² ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»

ГАПЛОИДЕНТИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ ВЫСОКОГО РИСКА: 3-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

Введение. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является потенциально излечивающим методом терапии пациентов с ОМЛ высокого риска и рефрактерного / рецидивирующего (р/р) заболевания. У ряда пациентов с показаниями к алло-ТГСК НЛА-идентичный донор либо отсутствует, либо его поиск и активация занимает длительное время в условиях ожидаемой непродолжительной ремиссии ОМЛ, в связи с чем в последнее время все чаще используется гапло-ТГСК.

Цель исследования. Оценить эффективность терапии ОМЛ высокого риска с использованием гапло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование вошли 34 пациента с ОМЛ высокого риска, которым была выполнена гапло-ТГСК в период с декабря 2015 года по декабрь 2018 года. Все пациенты получали режим кондиционирования со сниженной интенсивностью (RIC). Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) заключалась во введении посттрансплантационного циклофосфамида (50 мг/кг в Д+3, +4), с Д+5 начиналась базисная иммуносупрессивная терапия ингибиторами кальциневрина (такролимус или циклоспорин) в сочетании с микофенолата мофетиллом. В качестве источника трансплантата у 3 пациентов (8 %) был использован праймированный костный мозг (медиана CD34 — позитивных клеток 3,9*10⁶/кг), у 31 больного (92 %) перифери-

ческие гемопоэтические стволовые клетки (медиана CD34 — позитивных клеток 5,92*10⁶/кг). Средний возраст пациентов составил 39 лет (21–66 лет). Р/р течение ОМЛ на момент выполнения гапло-ТГСК зарегистрировано у 11 больных (32,3 %). Высокий риск ОМЛ был определен у 39 % на основании молекулярно-генетической стратификации (комплексный или моносомный кариотип, мутации FLT-ITD, FLT3-TKD, и с-KIT), у 61 % больных с учетом клинических данных (отсутствие ремиссии после двух курсов индукционной терапии, ранние рецидивы ОМЛ). Результаты. Медиана наблюдения за пациентами составила 16,5 мес. (1–35,9 месяцев). При сроке наблюдения 16,5 мес. живы 24 из 34 пациентов (70 %). 1-летняя общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 64,5 % и 61,7 % соответственно. Среди пациентов, у которых на момент выполнения гапло-ТГСК была достигнута ремиссия, медиана ОВ не достигнута, в группе больных с р/р ОМЛ медиана ОВ составила 4,13 мес. 1-летняя ОВ также была значительно выше в группе пациентов, трансплантированных в ремиссии: 79,3 % и 40,4 % (p = 0,012). 1-летняя ВБП составила 74,8 % и 36,4 % соответственно (p = 0,005). В группе с р/р ОМЛ на момент гапло-ТГСК 50 % рецидивов развились в течение первых 89 дней. Частота развития острой РТПХ 1–4 степени составила 28,2 %; 3–4 степени — 14,5 %. Хроническая РТПХ была зарегистрирована у 32,7 %

пациентов; при этом тяжелая хрРТПХ отмечена только у 16,9 % больных. Для предотвращения рецидива в посттрансплантационном периоде 18 пациентов (53 %) получали терапию гипометилирующими агентами (азацитидин и децитабин), 5 пациентам (14,7 %) проводилась иммуноадоптивная терапия (инфузии донорских лимфоцитов).

Выводы. Гапло-ТГСК является эффективным способом терапии ОМЛ высокого риска,

однако результаты лечения пациентов, не достигших ремиссии ОМЛ на момент гапло-ТГСК, остаются неудовлетворительными. Появление новых препаратов и их использование в качестве «bridge» терапии до момента гапло-ТГСК, а также их применение с целью снижения риска рецидива в посттрансплантационном периоде может способствовать улучшению результатов лечения.

М. А. Панева, М. Н. Иванюк, А. А. Заставная

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗЫ ПО ДАННЫМ АНАЛИЗА ПОПУЛЯЦИОННОГО РЕГИСТРА ОМСКОЙ ОБЛАСТИ

Введение. Применение ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) в терапии больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) существенно изменило прогноз при данном заболевании, увеличив продолжительность жизни и улучшив качество жизни этих пациентов. В настоящее время ИТК имеют доказанное преимущество над другими методами лечения ХМЛ. Вместе с этим, накоплен опыт нежелательных явлений на фоне приема данных препаратов. Это требует изменения тактики лечения, купирования проявлений токсичности и в ряде случаев отмены препарата.

Цель. Проанализировать данные популяционного регистра пациентов с ХМЛ для оценки эффективности лечения ИТК и определения частоты нежелательных реакций.

Материалы и методы. Проведен анализ медицинской документации 60 пациентов с ХМЛ, проживающих на территории Омской области и получающих ИТК на 01.01.2019 года. Среди наблюдаемых больных было 37 женщин и 23 мужчины, медиана возраста на момент начала терапии составила 50,4 лет (колебания от 22 до 81 года). В дебюте заболевания у большинства больных (95 %) установлена хроническая фаза заболевания. В качестве препарата первой линии терапии у всех пациентов применялся иматиниб. Средняя продолжительность заболевания от установления диагноза до начала терапии иматинибом не превышала двух лет. Максимальная длительность заболевания у наблюдаемых пациентов составила 20 лет. Часто-

та динамического обследования больных ХМЛ, получающих ИТК, а также объем необходимых обследований определялись в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и терапии хронического миелолейкоза (2014–2018 гг.).

Результаты. Полный цитогенетический и/или большой молекулярный ответы получены у 39 (65 %) пациентов, стабильность ответа сохраняется. При этом у 15 пациентов полный ответ достигнут на дозе иматиниба 400 мг, 19 больным потребовалось назначение 600 мг препарата, у 5 человек имеется потребность в приеме 800 мг препарата. Частичный цитогенетический ответ достигнут у 4 (6,7 %) больных, отсутствие ответа на терапию первой линии наблюдалось у 16 (26,7 %) пациентов, в 1,6 % наблюдений выявлен только полный гематологический ответ, что связано с недавними сроками начала терапии. Нежелательные явления на фоне терапии ИТК зафиксированы у 11 (18 %) больных. При этом проявления гематологической токсичности 3–4 степени наблюдались лишь у 3 из них. Анализ этой группы пациентов показал, что у 8 обследуемых выявлены сопутствующие заболевания органов пищеварения и эндокринной системы.

Недостаточная эффективность или проявления токсичности 3–4 степени при применении иматиниба потребовали перевода на 2 и 3 линию терапии 15 (25 %) больных. 8 пациентов из них достигли полного цитогенетического и молекулярного ответов.

Выводы. Терапия ИТК первого поколения позволяет достичь полного ответа у большинства больных ХМЛ. В случае неэффективности терапии иматинибом или развития нежелательных явлений на фоне лечения применение ИТК 2 и 3 линии терапии позволяет добиться эффекта более чем у 50 % пациентов. Риск развития нежелательных реакций на прием ИТК и их выраженность повышены у пациентов

с сопутствующими заболеваниями. В связи с этим, необходимо тщательно подходить к выбору терапии для каждого пациента, проводя необходимое обследование до начала лечения с целью выявления и оценки риска развития коморбидной патологии, а также проводить мониторинг состояния пациентов в процессе проведения таргетной терапии.

К. А. Папаян, А. Ю. Белун, П. А. Котельников, С. Ф. Козырева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

РЕГУЛЯРНЫЙ МОНИТОРИНГ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У РЕБЁНКА С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПОВТОРНОГО ТРОМБОЗА

Введение. Оценка показателей гемостаза и их коррекция является одним из наиболее приоритетных направлений терапии у детей с врожденными множественными пороками развития, у которых риск развития как гипокоагуляции, так и тромботических осложнений крайне высок, что обусловлено особенностями течения заболеваний и хирургических методов их коррекции. В то же время, скрининговое исследование коагулограммы малоинформативно в отношении диагностики гиперкоагуляции и прогнозирования тромботического события.

Цель исследования. Продемонстрировать необходимость развёрнутого лабораторного мониторинга системы гемостаза у пациента с патологией системы гемостаза в условиях стационара и на амбулаторном этапе наблюдения.

Материалы и методы. Ребенок двух лет, поступил в отделение анестезиологии и реанимации для детей с кардиохирургической патологией СПбГПМУ в возрасте семи месяцев с двусторонним илиофemorальным тромбозом на фоне множественных пороков развития (омфалоцеле, тетрада Фалло, открытое овальное окно, дефект межпредсердной перегородки, множественные кисты головного мозга, гипоплазия нижней полой вены), в плановом порядке с целью оперативного лечения врождённых пороков сердца. С целью подготовки ребенка к хирургическому вмешательству выполнено предоперационное обследование, которое выявило значительные нарушения в системе гемостаза. После выписки из стационара, остался нерешённым вопрос о причинах указанных нарушений, для чего через год было выполнено

повторное исследование системы естественных антикоагулянтов.

Результаты. В 2018 г. данные скрининговых коагулограмм выявили активацию фибринолиза на фоне илеофemorального тромбоза неизвестной давности; тест генерации тромбина выявил признаки нарушения работы системы протеина С (30.11.17), что подтвердилось исследованием его активности (66 %; норма — от 75 %), генетическое тестирование установило отсутствие мажорных мутаций. Год спустя (12.2018) повторное исследование активности системы протеина С ребёнка и родителей выявило первичный умеренный дефицит этого естественного антикоагулянта (мать — 116 %, отец — 86 %, дочь — 61 %), что свидетельствует о первичном умеренном дефиците протеина С, возникшем de novo.

Выводы. 1) Скрининговая коагулограмма недостаточна для комплексной оценки системы гемостаза в случае тромботического события; 2) В процессе наблюдения доказан сохраняющийся умеренный дефицит протеина С. Это подтверждает роль врожденных нарушений системы гемостаза в реализации тромбоза; 3) Целесообразно длительное динамическое наблюдение с оценкой состояния системы свертывания крови для профилактики тромбоза, особенно в случае проведения хирургических вмешательств; 4) Для профилактики тромбоза необходимо понимание этиопатогенетических факторов риска развития тромботического события, своевременная их лабораторная диагностика и корректировка терапии.

К. А. Папаян, А. К. Гурина, Е. А. Ковалев

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

ОСЛОЖНЕНИЕ ВАКЦИНАЦИИ У ПАЦИЕНТА С ГЕМОФИЛИЕЙ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Введение. Гемофилия — геморрагическое заболевание, возникающее вследствие генетически обусловленного снижения активности фактора VIII (гемофилия А) или фактора IX (гемофилия В) свертывания крови, что лежит в основе несостоятельности гемостаза при травмах различной интенсивности.

Цель работы. Описание клинического случая с отсутствием своевременной диагностики заболевания.

Материалы и методы. Пациент И., 14 лет, который был консультирован и обследован в связи с обширной гематомой после вакцинации. Проведено исследование показателей гемостаза.

Результаты. Пациент И. 14 лет из Казахстана. Жалобы на геморрагические проявления с раннего возраста. Диагноз гемофилии А поставлен в возрасте 3 месяцев на основании характерных для коагулопатии рецидивирующих геморрагических проявлений (гематомы, гемартрозы). Последний рецидив 7 месяцев назад. При поступлении жалобы на боли, слабость, быструю утомляемость правой ноги, боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. При ходьбе правую ногу ставит на носок. Рефлексы ахилловых сухожилий $D < S$.

Деформация правой стопы. Укорочение правой нижней конечности с гипотрофией мышц. Компенсаторный сколиоз. Предварительный диагноз: эквино-варусная деформация стопы. Коагулограмма: время свертывания 45, индекс АЧТВ 4,0; протромбиновое время 32,5; активность фактора VIII — 0,2%; что соответствует диагнозу гемофилия А — тяжелая форма. Из анамнеза: на 2-й день после плановой вакцинации против гепатита В развилась стекающая гематома от бедра до лодыжки. По данным ЭНМГ — признаки частичного аксонального поражения обеих ветвей седалищного нерва (больше малоберцовой ветви).

Выводы. Представленное наблюдение свидетельствует о необходимости осторожного отношения к проведению любых, даже минимальных травмирующих манипуляций у больных с геморрагическими проявлениями в анамнезе, тем более с установленным диагнозом гемофилии. Развитие нетипичных геморрагических проявлений, как в данном случае при проведении вакцинации, требует незамедлительного оказания гемостатической помощи с использованием препаратов заместительного действия.

К. А. Папаян, С. Н. Савельева, Г. П. Савельев

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ КАК ВОЗМОЖНАЯ ПРИЧИНА ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

Введение. Последнее время увеличилось число исследований, посвященных роли гипергомоцистеинемии в развитии нарушений в системе гемостаза, предрасполагающих к развитию тромботических осложнений. Установлено, что увеличение концентрации гомоцистеина в крови приводит к целому протромботическим изменениям, в частности за счет блокирования взаимодействия тром-

бомодулина с тромбином и последующего снижения активации протеина С, развития приобретенной резистентности к активированному протеину С, подавления активации антитромбина гепарансульфатом на поверхности эндотелия.

Цель исследования. Описание нетипичных клинических проявлений гипергомоцистеинемии в практике педиатра.

Материалы и методы. Ребёнок С. 10 лет, с метаболическим синдромом, поступивший на отделение неврологии с диагнозом «преходящие нарушения мозгового кровообращения». Проведено генетическое, анамнестическое и клинико-биохимическое исследование.

Результаты. При исследовании пациента выявлено увеличение уровня гомоцистеина до 7,5 мкмоль/л при верхней границе нормы для данного возраста 5 мкмоль/л. Значимых генетических нарушений, ответственных за нарушение обмена гомоцистеина не установлено. Показатели коагуляционного гемостаза без особенностей, активность естественных антикоагулянтов антитромбина, протеинов С и S в норме. С учетом патогенетической роли

гомоцистеина в развитии протромботических нарушений в системе гемостаза преходящее нарушение мозгового кровообращения у ребенка с метаболическим синдромом было расценено как результат гипергомоцистеинемии. Назначена патогенетическая терапия в виде комплекса витаминов В9, В12, и В6 в лечебных дозах на срок 3 месяца с последующим обследованием.

Выводы. Несмотря на столь тяжёлые клинические проявления, данная форма тромбофилии имеет эффективную патогенетическую терапию — витамины В9, В12, и В6 в лечебных дозах, что обосновывает необходимость обязательного исследования уровня гомоцистеина при развитии любых сосудистых нарушений.

Л. П. Папаян, К. А. Папаян, М. А. Ракова, А. С. Морозова, А. А. Шулятьева, Е. А. Квапинская

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

ТРОМБОЗ КАК МУЛЬТИФАКТОРНОЕ СОБЫТИЕ У ДЕТЕЙ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ РЕБЁНКА С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Введение. Своевременная диагностика причин и анализ провоцирующих факторов возникновения тромботических событий остаётся актуальной темой современности, поскольку тромбоз — одна из ведущих причин летальности населения в настоящее время. Необходимо акцентировать внимание на детях с генетически детерминированной тромбофилией ввиду повышения рисков тромбоза в 12 раз при комбинировании наследственных факторов.

Цель исследования. Определить причинные факторы тромботического события у ребенка с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу в анамнезе и представить мероприятия по дальнейшему его ведению и профилактике рецидивов.

Материалы и методы. Анализ анамнестических данных, молекулярно-генетические исследования полиморфизма генов тромбофилии, факторов свертывания крови, показателей теста генерации тромбина по Хемкеру, оценка параметров системы гемостаза и уровня гомоцистеина у ребенка 9 лет с ишемическим инсультом в анамнезе от 25.08.16 (в возрасте 7 лет).

Результаты. Из анамнеза заболевания известно, что ребенок перенес ОНМК по ишемическому типу, которому предшествовала

ревакцинация «корь/паротит/краснуха», острый гастроэнтерит с эксикозом и токсикозом тяжёлой степени и длительным периодом иммобилизации в течение 2 недель. На момент тромботического события установлена гипергомоцистеинемия (10 мкмоль/л при референсных значениях возрастной нормы 3,0–5,0 мкмоль/л). Затем на консультации генетика в 2017 г. выявлено 5 (MTHFR, MTRR, PAI-1, FGB, ITGA2- α 2) гетерозиготных полиморфизмов минорного риска тромбоза. На момент последней госпитализации (февраль 2019 г.) обнаружено снижение эффективности работы системы протеина С по результатам теста генерации тромбина, а также умеренное снижение активности антикоагулянта протеина С до 74 % (при нижней границе нормы 75 %). В качестве рекомендаций мы предположили: коррекцию питания и образа жизни; компенсацию в состояниях, когда гематокрит увеличивается, вторично предрасполагая к тромбозу с точки зрения реологии; а также выполнение развёрнутой коагулограммы и контроль уровней активности протеина С и гомоцистеинемии при каждом случае госпитализации.

Выводы. Предполагается, что предшествующие тромбозу патологические состояния у исследуемого пациента усилили гемостатическую

активность крови и спровоцировали тромботическое событие на фоне полиморфизма 5 генов факторов свертывания крови в гетерозиготном состоянии, гипергомоцистеинемии и сниженной активности системы протеина С. С целью

профилактики рецидивов тромботических осложнений рекомендовано динамическое наблюдение за состоянием системы гемостаза и уровнями гомоцистеина и протеина С в крови.

Е. А. Перфилова, Ф. С. Шерстнев, А. А. Костяев, К. А. Ветошкин

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г. Киров

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЦИТОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КРИОПРОТЕКТОРОВ

Введение. Концентрат лейкоцитов, хранившийся при температуре $+2 \div +8$ °С, может быть использован для переливания в течение 24 часов. Существенного увеличения срока хранения можно достичь путем замораживания. Щелочная фосфатаза (ЩФ) присуща клеткам гранулоцитарного ряда и наблюдается в основном во вторичных цитоплазматических гранулах зрелых сегментоядерных нейтрофилов. ЩФ необходима для осуществления нормальной фагоцитарной функции лейкоцитов, а также для энергетического обмена. Актуальным остается поиск криоконсерванта, обеспечивающего оптимальную сохранность клеток и ее структур. Подбор криопротектора, оказывающего минимальное влияние на клеточные структуры, возможен по оценке среднего цитохимического коэффициента (СЦК) ЩФ в нейтрофилах.

Цель исследования. Оценить эффективность индивидуального подбора криопротектора по величине активности ЩФ в нейтрофилах.

Материалы и методы. Для исследований использовали пробы венозной крови, полученной от 12 доноров компонентов крови. Медиана возраста составила 37 лет (от 33 до 47). В экспериментах применяли 5 криопротекторов: 15 % раствор гексаметиленбистетраоксиэтилмочевины (ГМБТОЭМ), 3,3 % раствор глицерина, тромбокриодмац (5 % диметилацетамид — ДМАЦ + 5 % глюкоза), 10 % раствор диметилсульфоксида (ДМСО), комбинированный раствор — (6 % диметилацетамид — ДМАЦ + 6 % гидроксиэтилкрахмал — ГЭК). Кровь донора разделили на 6 частей. В 5 пробирках опытные пробы с различными криопротекторами, 6 пробирка — аутоконтроль. Кровь в количестве 4 мл смешивали в пробирке с 0,25мл криоконсерванта. Выдерживали 5 минут, делали по 3

мазка, высушивали на воздухе при комнатной температуре. Выявление щелочной фосфатазы проводили методом азосочетания с помощью набора для цитохимического исследования производства НПФ «Абрис+». Активность фермента выражали в виде СЦК по Karlow. Морфометрическую оценку количества клеток со специфической реакцией на ЩФ выполняли с помощью светового микроскопа Olympus System Microscope CX41 с окуляром x10, при объективе x100, используя принцип Астальди, основанный на определении различной степени интенсивности специфической окраски. В зависимости от нее выделяли пробы с отрицательной реакцией (-), слабо положительной (+), положительной (++) и резко положительной (+++). СЦК выражали в условных единицах.

Результаты. Индивидуальный подбор криопротектора проводили путем сравнительных определений СЦК исследуемых и контрольных проб. При этом о возможности применения криоконсерванта и его пригодности к использованию судили в случаях схожих значений СЦК опытной и контрольной проб. При значении исследуемой пробы с гемоконсервантом, отличающемся от контрольной, судили о возможном негативном действии криоконсерванта на клетку и о его непригодности. Для иллюстрации результатов индивидуального подбора криоконсерванта приводим 2 примера. При выявлении у донора СЦК ЛЩФ в пробах с 15 % ГМБТОЭМ равен 1,6, с 3,3 % глицерином — 1,5, с тромбокриодмац — 1,5, с ДМСО — 1,7, с комбинированным препаратом — 1,5, СЦК контрольной пробы составил 1,5. Можно предположить, что оптимальными криопротекторами могут быть: 3,3 % глицерин, тромбокриодмац и комбинированный препарат. СЦК ЛЩФ донора в пробах с 15 % ГМБТОЭМ равен 1,6, с 3,3 %

глицерином — 1,5, с тромбокриодмац — 1,3, с ДМСО — 1,5, с комбинированным препаратом — 1,3. СЦК контрольной пробы составил 1,3. Анализируя полученные данные, наиболее пригодными для использования у этого донора можно считать тромбокриодмац и комбинированный препарат. На данный способ

получен патент на изобретение № 2676674 от 23.01.2018 г.

Выводы. Определение СЦК ЩФ при индивидуальном подборе криоконсерванта может позволить снизить негативное воздействие хладоограждающего препарата на клетки.

**Н. А. Погодина, Н. Ю. Семенова, В. И. Ругаль,
Е. Р. Шилова, В. А. Балашова, С. С. Бессмельцев**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОМЫ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

Введение. Приобретенная апластическая анемия (АА) — гетерогенное заболевание, которое характеризуется, как гипоклеточностью костного мозга, так и периферической панцитопенией. В развитии заболевания лежат различные механизмы, одним из которых является нарушение микроокружения гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в костном мозге. По данным современной литературы ключевое влияние на ГСК имеют периваскулярная и эндотелиальные ниши, которые являются источником главных факторов поддержания ГСК в костном мозге. На данный момент показано, что при АА происходит снижение клеточности гемопоэтических ниш, а также изменение синтеза отдельных цитокинов.

Цель исследования. Изучить морфофункциональные особенности нишеобразующих структур стромы костного мозга при АА.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили 22 трепанобиоптата подвздошной кости от 10 больных АА в возрасте 22–54 лет на разных стадиях течения заболевания. С использованием гистологических, иммуногистохимических и морфометрических методов проведен анализ стромальных элементов и плотности микрососудов костного мозга, включая эндостальные зоны.

Результаты. В костномозговых пространствах обследованных больных объем кроветворной ткани не превышал 10–15 %. Отмечалась практически полная редукция гра-

нулоцитарного и мегакариоцитарного ростков. В костной ткани отмечалось увеличение количества остеоцитов в единице площади костных трабекул. При АА их число более чем в 1,5 раза превышало показатели здоровых лиц: $5,9 \pm 0,2$ и $3,3 \pm 0,1$, соответственно. Одновременно обнаруживалось снижение содержания коллагена I типа в трабекулярной кости. При исследовании стромальных элементов эндостальных зон было установлено преобладание популяции выстилающих поверхность трабекул клеток, которые характеризовались уплощенными, вытянутыми ядрами с плотным хроматином. Анализ площади микрососудов по иммуногистохимическому маркеру клеток эндотелия CD34 у пациентов на разных стадиях терапии показал существенные изменения этого показателя. Выявлена статистически значимая корреляция площади сосудов с проведенной терапией ($p = 0,063$) и стадией заболевания ($p = 0,068$). Также была получена корреляция между площадью сосудов и синтезом CXCR4 в костном мозге ($p = 0,036$). У всех пациентов с недостигнутой ремиссией после проведенной терапии отмечалось повышение показателя площади сосудов в 1,5–2 раза по сравнению с предыдущим измерением до терапии.

Выводы. При АА структурная организация гемопоэтической ниши изменена. Это может приводить к нарушению обеспечения жизнедеятельности ГСК и дефектам сигнальных путей, регулирующих их развитие.

А. С. Поляков, Я. А. Носков, Ю. В. Никитин, Д. К. Жоголев, А. Д. Золотарёв, Ю. Е. Пучкова

ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург

РАЗРАБОТКА ИНДИВИДУАЛЬНЫХ EX VIVO МОДЕЛЕЙ И ИССЛЕДОВАНИЕ ХИМИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ БЛАСТНЫХ КЛЕТОК ПРИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ

Введение. Отсутствие заметного прогресса в оказании помощи при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ) в течение нескольких десятилетий, а также высокая фенотипическая и генотипическая разнородность этой группы заболеваний определяют актуальность развития персонифицированных подходов к терапии, в том числе, основанных на определении индивидуальной химиочувствительности опухолевых клеток.

Цель работы. Разработка индивидуальных ex vivo моделей ОМЛ и методов изучения химиочувствительности бластных клеток для оценки перспектив внедрения персонифицированных подходов к терапии ОМЛ.

Материалы и методы. Бласты, полученные из периферической крови или костного мозга пациентов с различными формами ОМЛ культивировали в полной питательной среде (ППС), состоящей из 80 % RPMI-1640, 10 % эмбриональной телячьей сыворотки, 10 % оригинальной сыворотки больного, 10 мкл ФГА и 100 ЕД/мл пенициллина. Для определения химиочувствительности клеточной линии к противоопухолевым препаратам были адаптированы к локальным условиям и отработаны 2 метода: микроядерный тест (Метод-1) и флуоресцентная сортировка клеток с определением жизнеспособности по маркировке свободной ДНК (Метод-2). В Методе-1, после предварительного культивирования (24 час.), в пробы добавляли разведенные в ППС препараты или чистую ППС (контроль). Была оценена генотоксичность нескольких противоопухолевых препаратов: цитарабин, даунорубин, идарубин, митоксантрон, интерферон альфа-2а, децитабин (каждый до 3 разведений в ППС, в диапазоне фармакологических сведений о средней равновесной концентрации in vivo). Через 48 час добавляли цитохалазин для блока цитокинеза. Через 24 час готовили микропрепараты и определяли соотношение количества клеток с микроядрами к клеткам без митотического патоморфоза, а также общее количество микроядер на 100 клеток. В Методе-2 для сортировки окрашенных антителами CD34 PE, 7 AAD Viability Dye

(Beckman Coulter, USA) образцов использовали клеточный сортер MoFlow Astrios EQ (Beckman Coulter, USA) с тремя лазерами (200мВт 488нм, 55мВт 405нм, 100мВт 645нм), стандартным набором фильтров, насадкой сопла Jet-in-air 70 мкм, давлением 59,7–60 psi для потока обжигающей жидкости IsoFlow (Beckman Coulter) и 60,9–61,1 psi для потока образца, скоростью анализа до 10000 событий в секунду. Из 300 мкл периферической крови в 2 пробирки отсортировали по 520650 CD34+ жизнеспособных клеток. Клетки культивировали 4 суток (5 мл полной питательной среды, 37 °С, 5 % CO₂). В одну из проб после первых суток добавили децитабин в концентрации 1160 нг на 1 мл среды. На 5 сутки маркировкой свободной ДНК определили количество клеток, сохранивших жизнеспособность.

Результаты. Из бластов периферической крови или костного мозга пациентов с ОМЛ удалось получить морфологически однородные стабильные клеточные линии, пригодные для определения чувствительности к противоопухолевой терапии. В Методе-1 кратность различий генотоксичности между всеми пробами и контролем составляла от 1,7 до 14,4 в зависимости от добавленного в пробу препарата. Таким образом, была показана информативность микроядерного теста для определения химиочувствительности бластов in vitro. В Методе-2 удалось показать сохранение достаточной для ограниченного культивирования жизнеспособности отсортированных CD34+ клеток. Однако в связи с отсутствием необходимых для стабильного роста многоцитокиновых сред, погибших клеток в обеих пробах оказалось значительно больше, чем ожидалось. Тем не менее, в пробе с добавлением децитабина живых бластных клеток осталось почти в 2 раза меньше, чем в контроле (9330 и 17633 клеток соответственно), что подтвердило потенциальную информативность и этой методики.

Выводы. Применение результатов определения химиочувствительности выделенных от конкретного больного бластных клеток в мо-

дели *ex vivo* является одним из перспективных направлений разработки персонифицированных схем терапии. И даже несмотря на то, что пока непосредственный перенос результатов изучения опухолевых клеток вне организма в клиническую практику имеет определенные сложности, полученные при помощи таких методов сведения уже сейчас могут, как минимум, помочь избежать назначения заведомо неэффе-

тивных для конкретного пациента препаратов. Это может способствовать снижению общей токсичности терапии и предупреждению развития множественной лекарственной резистентности. В дальнейшем мы планируем усовершенствовать и дополнить предлагаемые методики культивирования и оценки химиочувствительности опухолевых клеток, расширить спектр испытываемых фармакологических агентов.

Е. А. Попонина, Е. В. Бутина, А. В. Йовдий, Г. А. Зайцева, Н. В. Минаева

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», Киров

ОСОБЕННОСТИ ПРЯМОЙ ПРОБЫ КУМБСА У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Введение. Течение онкогематологических заболеваний может сопровождаться развитием аутоиммунных осложнений, в том числе, появлением антиэритроцитарных аутоантител. Для обнаружения антител и компонентов комплемента на поверхности эритроцитов применяется прямая проба Кумбса (ППК), дифференцированный вариант которой позволяет полуколичественно оценить фиксировавшиеся на эритроцитах иммуноглобулины и определить их подкласс.

Цель исследования. Изучить особенности дифференцированной ППК у онкогематологических больных.

Материалы и методы. Результаты ППК проанализированы у 250 онкогематологических больных, впервые госпитализированных в клинику института в 2018 г. с диагнозами: множественная миелома (ММ) — 67 человек, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — 55, неходжкинские лимфомы (НХЛ) — 44, острый лимфолейкоз (ОЛЛ) — 32, болезнь Ходжкина — 26, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — 19, хронический миелолейкоз (ХМЛ) — 7. ППК проводилась гелевым методом с использованием карт анти-IgG/C3d, DC-Screening I и DAT IgG1/IgG3 (BioRad, Швейцария). В качестве контрольной группы обследованы 200 доноров крови и её компонентов.

Результаты. У всех доноров получен отрицательный результат ППК. У 15,2 % онкогематологических больных выявлены антиэритроцитарные аутоантитела ($p < 0,05$). Наиболее часто положительный результат ППК наблюдался у пациентов с ММ — 26,9 %. Среди больных НХЛ антиэритроцитарные аутоантитела выявля-

лись у 18,2 %, лимфомой Ходжкина — у 15,4 %, ОМЛ — у 10,9 %, ХЛЛ — у 10,5 %. У пациентов с ОЛЛ и ХМЛ результат ППК отрицательный. Интенсивность реакции (+) наблюдалась у 57,9 % больных с положительным результатом ППК, (++) — у 34,2 %, (+++) — у 5,3 %, (+++++) — у 2,6 %. В подавляющем большинстве случаев (92,1 %) на поверхности эритроцитов сорбировались IgG2,4, ассоциирующиеся с низким риском иммунного гемолиза. Только у 3 пациентов (7,9 %) с силой реакций (+++) и (+++++) ППК была положительной за счет IgM и компонентов комплемента. Аутоантитела в крови пациентов могут взаимодействовать не только с собственными эритроцитами, но и с тест-эритроцитами и эритроцитами доноров, выявляясь в непрямом антиглобулиновом тесте (НПАГТ) и экранируя трансфузионно опасные аллоантитела. Положительный результат НПАГТ зафиксирован у 13,2 % больных с положительной ППК, что приводило к затруднениям при подборе доноров из-за неспецифической агглютинации.

Выводы. Несмотря на то, что развитие онкогематологических заболеваний достаточно часто сопровождается продукцией антиэритроцитарных аутоантител, далеко не в каждом случае положительный результат ППК следует расценивать как признак аутоиммунного гемолиза. Для правильной оценки риска гемолиза врач должен ориентироваться, в том числе, на другие лабораторные и клинические показатели. Положительная ППК может коррелировать со сложностями подбора доноров. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-04-00162А

Н. В. Просвирина, Ю. В. Моор

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский клинический центр крови» г. Новосибирск

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕСТА ТРОМБОДИНАМИКИ ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ ДНЕВНОГО СТАЦИОНАРА

Введение. Тест тромбодинамики относится к «глобальным» тестам оценки гемостаза и позволяет оценить интегральную картину совокупных изменений, произошедших со свертывающей системой крови больного. Известно, что зачастую патология системы крови, а также онкологический процесс сопровождаются хроническим ДВС-синдромом, а резкое повышение гемоглобина при склонности организма к тромбообразованию может перевести хронический ДВС в острый. Таким образом, перед проведением трансфузии эритроцитсодержащих компонентов донорской крови необходимо иметь представление о наличии феномена спонтанного образования сгустков.

Цель исследования. Проанализировать эффективность применения теста тромбодинамики для оценки состояния системы гемостаза у пациентов дневного стационара Центра крови перед проведением заместительной гемокомпонентной терапии.

Материал и методы. Система диагностическая лабораторная «Регистратор Тромбодинамики Т-2» с расходными материалами (ООО «ГемаКор», Россия), пробирки вакуумные 4,5 мл 3,2 % Na-цитрат пластик, центрифуга лабораторная для пробирок «Ева 21» (Andreas Hettich GmbH & Co. KG, Германия), высокоскоростная миницентрифуга «Mikrospin 12» (Биосан, Латвия), микропробирки пластиковые типа Еррендорф. Анализу подвергнуты 292 результата теста тромбодинамики у пациентов дневного стационара.

Результаты. Медицинская и лекарственная помощь населению в условиях дневного стационара ГБУЗ НСО «НКЦК» оказывается при наличии показаний к заместительной гемокомпонентной терапии пациентам с заболеваниями гематологического и/или онкологического профилей, в рамках объемов, установленных Министерством здравоохранения и территориальной программой государственных гарантий обеспечения граждан Российской Федерации бесплатной медицинской помощью. За период 2017–2018гг медицинская помощь по профилю трансфузиология оказана 149 пациентам

с миелодиспластическим синдромом, 143 пациентам с онкологическими заболеваниями, включая онкогематологию. Всем пациентам проводилась предварительная оценка состояния системы гемостаза с использованием теста тромбодинамики. За указанный период проведена 1021 трансфузия эритроцитсодержащих компонентов донорской крови, общий объем перелитых компонентов составил 296,349 л. По результатам проведенного теста тромбодинамики из 292 обследованных пациентов нарушения системы гемостаза выявлены у 7 человек, в виде выраженной гиперкоагуляции с появлением очагов спонтанных сгустков. Из них 4 пациента госпитализировались с анемией на фоне злокачественных новообразований, 3 пациента — с миелодиспластическим синдромом, рефрактерной анемией. Критериями диагностики нарушений послужили следующие параметры: увеличение скорости роста сгустка до $56,71 \pm 6,24$ мкм/мин (норма 20–29 мкм/мин), увеличение начальной скорости роста сгустка $64,13 \pm 3,15$ мкм/мин (норма 38–56 мкм/мин), время появления спонтанных сгустков составило $13,2 \pm 1,58$ мин (в норме отсутствуют). Пациенты с выявленными нарушениями гемостаза были переведены на амбулаторный (по месту прикрепления) или стационарный (в условиях многопрофильной клиники) этапы лечения, где были подтверждены нарушения в системе гемостаза и проведена медикаментозная коррекция выявленных нарушений. После проведения лечения и выполнения контрольных исследований пациентам успешно выполнена коррекция анемического синдрома в условиях дневного стационара Центра крови.

Выводы. Таким образом, применение теста тромбодинамики, по нашему мнению, является оправданным для предварительной оценки состояния системы гемостаза у данной категории пациентов в дневном стационаре. Вовремя выявленные при помощи теста тромбодинамики нарушения гемостаза гиперкоагуляционного характера позволили своевременно провести коррекцию этих нарушений и предотвратить развитие осложнений, связанных с трансфузией

эритроцитсодержащих компонентов донорской крови у пациентов на фоне хронического ДВС-синдрома, который часто сопровождается

течение основного заболевания у данной категории пациентов.

З. А. Ражабова, А. А. Исроилов, Н. Ш. Абдуллаева, М. М. Абидова, Г. З. Кузиева

Научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент

МЕТОД ПРОТОЧНОЙ ЦИТОФЛУОРИМЕТРИИ ДЛЯ ПОДСЧЕТА ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК CD34+ ПРИ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА

Введение. К настоящему времени более 95 % всех аутологичных и 60 % аллогенных трансплантаций у больных с множественной миеломой выполняется с использованием периферических гемопоэтических стволовых клеток крови. При этом, проточная цитофлуориметрия является неотъемлемой частью при подсчете мобилизованных гемопоэтических CD34+ клеток периферической крови.

Цель. Освоение и адаптирование прибора проточного цитофлуориметра для подсчета CD34+ стволовых кроветворных клеток при множественной миеломе.

Материалы и методы. Для исследования использовали периферическую кровь. Количество CD34+ клеток в периферической крови осуществляли при помощи метода проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител фирмы «Becton Dickinson». Подсчет количества CD34+ клеток проводили на проточном цитофлуориметре BD FACSCalibur™ (США) с использованием набора BD Stem Cell Enumeration (SCE) Kit (США), по протоколу ISHAGE. Анализ результатов проведен с помощью программного обеспечения BD CellQuest™ Pro. Гемопоэтические стволовые клетки получили путем афереза при помощи сепаратора «Fresenius.»

Результаты. Для исследования использовали периферическую кровь у пятерых пациентов с множественной миеломой. Перед мобилиза-

цией клеток определили базальное количество CD34+ клеток. Затем больным проводилась мобилизация с помощью Г-КСФ (гранулоцитарного колониестимулирующих факторов). После мобилизации подсчитали среднее количество CD34+ клеток, полученных за одну процедуру афереза. На конечном этапе анализа измерили общее количество CD34+ клеток в конечном продукте афереза. У одного пациента за первую процедуру лейкофереза, собрано и подсчитано 9×10^6 CD34+ клеток на килограмм массы тела.

У четверых пациентов всего было произведено 2 процедуры лейкофереза, в количестве от $1,5-4,6 \times 10^6$ CD34+ клеток на килограмм массы тела.

Выводы. Эти данные позволяют сделать вывод, о том, что концентрация гемопоэтических стволовых клеток в периферической крови, определенная методом проточной цитофлуориметрии, является оптимальным показателем для решения вопроса о начале афереза. Освоение мобилизационных режимов и методики сбора CD34+ стволовых кроветворных клеток — одно из новых направлений в онкогематологии, направленное на трансплантацию аутологичных периферических гемопоэтических CD34+ клеток для пациентов Республики Узбекистан. Таким образом, освоение данной методики вносит неоценимый вклад в развитие аутологичной трансплантации у пациентов с множественной миеломой в Республике Узбекистан.

Ф. А. Ризаева, Х. Я. Каримов

Научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ВЫЯВЛЕНИЯ СЕРОЛОГИЧЕСКОГО МАРКЕРА ПАРВОВИРУСА В19 СРЕДИ УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И ПАЦИЕНТОВ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

Введение. Как известно, парвовирус — достаточно распространенный возбудитель вирусных инфекций. Особое значение он имеет для лиц с ослабленным иммунитетом, к числу которых можно отнести гематологических, и онкогематологических больных, особенно получающих химиотерапию. Актуальность исследования подтверждают и литературные данные, указывающие на возможность ассоциации парвовирусной инфекции с целым рядом патологических синдромов, связанных с заболеваниями системы крови.

Цель. Провести сравнительный анализ частоты выявления генетических и серологических маркеров парвовируса В19 среди пациентов гематологического стационара.

Материалы и методы. Контрольную (I) группу составили условно здоровые лица. Далее сравнивали показатели больных гематологических отделений ($n = 701$), разделенных по группам, в зависимости от диагноза на следующие группы: II — больных с апластической анемией (АА) ($n = 128$); III — больных с анемией Раппопорта ($n = 88$); IV — больных с парциальной красноклеточной аплазией (ПККА) ($n = 99$); V — больных с острым миеломонобластным и миелобластным лейкозами (ОММЛ и ОМЛ) ($n = 113$); VI — больных с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) ($n = 104$); VII — пациентов с Лимфомой Беркитта ($n = 68$), VIII — пациентов с ИТП ($n = 101$)

В качестве серологического маркера парвовирусной инфекции был исследован титр IgG к PVB19. Методы исследования — твердофазный иммуноферментный анализ с использованием тест-систем «gesomWell Parvovirus B19 IgG» (Mikrogen Diagnostik, Германия).

Результаты. Проведен сравнительный анализ выявляемости специфичного IgG у условно здоровых доноров и гематологических больных при латентной и манифестной форме. У условно здоровых доноров встречаемость положительных ответов по специфичному к парвовирусу IgG составляла 61,9 % случаев, от общего числа обследованных доноров. При этом, при

сравнении по гендерному признаку, у мужчин величина данного показателя статистически незначимо, на 3,0 % превышала его значение у женщин, также у мужчин с бессимптомным течением инфекции доля серопозитивных по IgG к PVB19 была незначительно — на 2,2 % больше, а при манифестной форме течения инфекции различий, даже незначительных, практически не наблюдалось. У женщин в данной подгруппе встречаемость серопозитивных лиц была всего лишь на 0,1 % выше, чем среди мужчин. Частота выявляемости серопозитивных по IgG к PVB19 пациентов с явными клиническими признаками составила 71,9 % относительно общего числа серопозитивных лиц данной подгруппы и 61,2 %, относительно гематологических больных в целом, что было в 2,6 раза выше, чем встречаемость серопозитивных больных с бессимптомным течением заболевания. При этом доля серопозитивных больных гематологического стационара с бессимптомной формой течения составляла 39,2 % от числа пациентов с гематологическими заболеваниями с манифестной формой парвовирусной инфекции при наличии положительного ответа по специфичному к PVB19 IgG и 28,1 % от всех серопозитивных по IgG гематологических больных или 24,0 % относительно общей численности обследованных пациентов гематологического стационара. Вместе с этим, необходимо отметить, что серологические показатели инфицированности PVB19, сопровождаемые явными клиническими проявлениями, преобладают над частотой обнаружения маркеров инфицированности у лиц с латентной формой PVB19-инфекции и соотносятся, как уже было упомянуто выше, у доноров как 1,6, при том, что у больных гематологического стационара данное соотношение равнялось в среднем 2,6, что свидетельствует о более выраженной инфицированности больных с гематологическими заболеваниями по сравнению с условно здоровыми лицами.

Выводы. Установлено, что частота встречаемости серологического маркера PVB19 у ге-

матологических больных выше, чем у условно-здоровых доноров. Доля инфицированных RVB19 лиц с латентной формой парвовирусной инфекции не имела существенных отличий

среди доноров и гематологических больных, в то время как доля лиц с манифестной формой парвовирусной инфекции у пациентов гематологического стационара была значимо больше.

**Н. А. Романенко¹, Е. Р. Шилова¹, Г. В. Гришина¹, С. В. Бондарчук², А. В. Ковалев²,
А. В. Четкин¹, С. С. Бессмельцев¹**

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург;

² ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

ОЦЕНКА САТУРАЦИИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С АНЕМИЕЙ НА ФОНЕ ТРАНСФУЗИЙ ДОНОРСКИХ ЭРИТРОЦИТОВ

Введение. Анемия является частым проявлением многих заболеваний системы крови, а также осложнением химиотерапии при опухолевых заболеваниях, ухудшает общую выживаемость и качество жизни. Для ее коррекции при тяжелом течении используют трансфузии донорских эритроцитов (ТЭ). Эффективность коррекции анемии оценивают по клиническим данным и на основании изменений показателей гемограммы, транспорта газов крови.

Цель работы. Сравнить эффективность трансфузий эритроцитов у больных гематологического и хирургического профиля с анемией.

Материалы и методы. Исследовано две группы больных. Первая группа (n = 28) — пациенты с хронической анемией (больные онкогематологического профиля): с острым миелоидным лейкозом (n = 7), первичным миелофиброзом (n = 2), хроническим миелолейкозом в фазе бластного криза (n = 4), миелодиспластическим синдромом (n = 4), множественной миеломой в II и III стадиях (n = 7), неходжкинскими лимфомами в III–IV стадиях (n = 4); Me возраста составила 65 лет. Вторая группа (n = 12) — группа сравнения — включала пациентов с острой анемией после кровотечения травматического генеза, Me возраста составила 36 лет. Исходными показателями гемограммы для проведения ТЭ были уровень гемоглобина менее 80 г/л, гематокрит — менее 25 %. Целевым значением гемоглобина был уровень более 80 г/л и уменьшение или полное исчезновение симптомов анемии. Оценка эффективности ТЭ проводили по клинической симптоматике анемии и повышению гемоглобина, гематокрита, а также увеличению сатурации крови, полученной из периферической вены (SvO₂).

Результаты. После трансфузий эритроцитов (Me = 2 дозы) в обеих группах констатируется сходное повышение содержания гемоглобина и гематокрита: в 1-й группе уровень Hb с 64,1 ± 2,7 г/л повысился до 90,2 ± 1,7 г/л, Ht — с 20,1 ± 0,8 % до 28,9 ± 0,7 %, во второй группе уровень Hb с 65,9 ± 3,0 г/л повысился до 88,3 ± 3,2 г/л, Ht — с 19,6 ± 0,9 % до 26,7 ± 1,4 %. Также отмечено повышение сатурации венозной крови, однако в первой группе SvO₂ с 42,0 ± 3,3 % повысилась до 57,6 ± 4,1 %, во второй — с 51,3 ± 1,9 % до 69,0 ± 1,3 %. При сравнительном анализе частоты достижения сатурации венозной крови ≥ 60 % (считается, что при SvO₂ 60 % у пациента отсутствует кислородное голодание тканей) показано, что в 1-й группе после ТЭ этот показатель наблюдался у 67,9 % больных, во второй — у всех (100 %) пациентов. Полученные данные свидетельствуют, что у 32,1 % больных онкогематологического профиля все же сохраняется гипоксия на уровне микроциркуляции после переливания эритроцитов, несмотря на достижение уровня Hb > 80 г/л, Ht > 25 %. Поэтому таким пациентам с низкими значениями SvO₂ (< 60 %) необходимо продолжать трансфузии эритроцитов до повышения концентрации Hb ≥ 100 г/л, уровня Ht ≥ 33 %.

Выводы. В проведенном исследовании показана важность оценки сатурации венозной крови у больных с гемобластомами. В случае низкого уровня SvO₂ (< 60 %) у пациентов сохраняется гипоксия периферических тканей, поэтому им необходимо увеличивать порог уровня гемоглобина (до 95–100 г/л) и гематокрита (до 33 %) при трансфузиях эритроцитных компонентов крови.

**В. И. Ругаль¹, Н. Ю. Семенова¹, С. С. Бессмельцев¹, С. В. Грицаев¹, И. И. Кострома¹,
З. Е. Артюхина¹, А. В. Чубарь², Н. И. Енукашвили²**

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург;

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии Российской академии наук, г. Санкт-Петербург

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУР ГЕМОПОЭТИЧЕСКОЙ НИШИ И МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

Введение. Анализ трансформации нормального микроокружения в опухолевое у больных множественной миеломой (ММ) важен для получения новых данных о факторах, влияющих на появление и становление лейкозного клона при этом заболевании, а также для раскрытия причин развития костной болезни. В решении этой задачи особое значение приобретает изучение структур гемopoэтической ниши, которые одновременно определяют развитие ГСК и непосредственно участвуют в остеогенезе.

Цель. Выявить особенности структурной организации элементов гемopoэтической ниши костного мозга и функциональных свойств мезенхимных стромальных клеток (МСК) у больных ММ и оценить влияние на их состояние проводимой терапии, включая АутоТГСК.

Материал и методы. Материалом исследования послужили цельные фрагменты подвздошной кости 32 больных ММ в возрасте от 48 до 78 лет (медиана возраста 56 лет). Пациенты были разделены на группы: 1 группа — дебют заболевания (впервые выявленная ММ, не получавшие терапию, 20 человек); 2 группа — прогрессирующая ММ после проведенного лечения (химиотерапия по схемам VD, CVD; АутоТГСК, 12 пациентов). В исследовании применяли гистологические, гистохимические и иммуногистохимические (ИГХ) методы. МСК изучены *in vitro*.

Результаты. В костном мозге (КМ) установлены изменения стромальных нишеобразующих элементов: повышение площади микрососудов, увеличение количества эндостальных стромальных клеток, появление эндостальных и периваскулярных очагов ретикулинового склероза. Остеолизис наблюдался у пациентов со всеми типами инфильтрации КМ, и встречались случаи ярко выраженного остеолизиса при минимальном поражении КМ опухолевыми клетками. Ретикулиновый рисунок у пациентов всех групп был увеличен по сравнению с контролем. Миелофиброз 1 или 2 стадии отмечался у 9 пациентов (45 %) из 1 группы и у 8 пациен-

тов (68 %) из 2 группы. Площадь сосудов КМ при диффузной инфильтрации КМ была больше, чем в контроле. Повышенный ангиогенез коррелировал с количеством плазматических клеток в миелограмме ($r = 0,58$; $p < 0,05$), с типом инфильтрации КМ ($r = 0,85$; $p < 0,05$), а также с остеодеструктивными изменениями в анамнезе больного ($r = 0,65$; $p < 0,05$). У всех пациентов 2 группы определялось увеличенное количество микрососудов в паренхиме КМ и в субэндостальной зоне — $12,7 \pm 2,3$ % при интерстициальной инфильтрации и $15,2 \pm 2,8$ % при диффузной, по сравнению с $7,1 \pm 1,2$ % в контрольной группе ($p < 0,05$). На эндосте отмечалось повышение количества клеток на единицу длины костной трабекулы $2,5 \pm 0,3$ при интерстициальной инфильтрации и $2,7 \pm 0,4$ при диффузной, по сравнению с $1,4 \pm 0,2$ в контроле ($p < 0,05$). Также в субэндостальной зоне и вокруг синусов КМ наблюдалось увеличение экспрессии коллагена IV типа и зоны ярко выраженного ретикулинового склероза. Показано сокращение площади костной ткани максимально до $12,6 \pm 2,7$ % по сравнению с $21,0 \pm 2,41$ % в контрольной группе. При культуральных исследованиях МСК КМ больных ММ по сравнению со здоровыми донорами показано снижение скорости пролиферации (в среднем в 2,4 раза), снижение общего времени пассирования с 7 до 5 пассажей. После АутоТГСК пролиферативная активность сильно варьировала в разных культурах. После лечения только у небольшой части больных (17 %) происходило восстановление кривой роста до показателей доноров. Остеогенная дифференцировка у пациентов с остеодеструктивным синдромом в анамнезе и диффузной инфильтрацией снижена по сравнению с контролем, в группе пациентов без остеодеструкции близка к нормальным значениям. Независимо от остеодеструктивного синдрома у всех исследованных пациентов после терапии, включая АутоТГСК отмечалось усиление экспрессии маркеров, ассоциированных с миофибробластоподобным фенотипом и старением (гладко-мышечный актин,

β-галактозидаза) — 45–80 % клеток в культуре положительно окрашивались этими маркерами. Исследования уровня VEGF в культурах МСК коррелировали с данными по площади микрососудов, полученными морфологическим методом ($r = 0,68$; $p < 0,05$). Уровень VEGF определялся выше контрольных цифр у пациентов после индукционной терапии, оставался повышенным после проведения АутоТГСК.

Выводы. У больных ММ нарушения структурной организации гемопоэтической ниши и функциональных свойств МСК могут быть ключевыми факторами неопластической трансформации лимфоидных предшественников и развития костной болезни. Опухолевая трансформация микроокружения сохраняется после проведенной терапии, включая АутоТГСК.

Г. Н. Салогуб, М. В. Горчакова, Е. Б. Русанова

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург;
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский Государственный Университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург*

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ (ПЦМ) У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Цель исследования. Выявить связь клинических особенностей и иммунофенотипа миеломных плазматических клеток (МПК), а также их прогностическое значение у пациентов с множественной миеломой (ММ), получивших в первой линии терапии бортезомиб-содержащие режимы химиотерапии.

Материалы и методы. В исследование вошли 137 пациентов, которым на этапе диагностики в аспирате костного мозга, в дополнение к оценке количества МПК методом световой микроскопии (СМ), была проведена 5-цветная проточная цитометрия (ПЦМ) с использованием проточного цитофлуориметра Cytomics FC500 (Beckman Coulter, США) и программного обеспечения CXP Analysis (Beckman Coulter). Для идентификации МПК использовали панлейкоцитарный маркер CD45, маркеры плазматических клеток CD38 и CD138, маркеры клеток В-клеточного происхождения CD19 и CD20, а также маркеры CD56, CD117, CD20 и CD27, позволяющие оценить aberrантность фенотипа (Beckman Coulter).

Результаты. Медиана количества МПК методом ПЦМ составила 6,4 % (НК 1,6 %, ВК 17 %, от 0 до 75,8 %), что было ниже, чем при использовании световой микроскопии — 22,1 % (НК 7,5 %, ВК 43,72 %, от 0,2 до 96,8) при сравнении пар ($N = 120$) и, вероятно, обусловлено примесью периферической крови в пробе костного мозга (коэффициент корреляции ($R = +0,62$)). Медиана ОВ пациентов 47,18 мес., 31,46 мес.

и 35,11 мес. достоверно отличалась между группами с количеством ПК в аспирате КМ до 20 %, 20–40 % и более 40 % соответственно ($p < 0,05$). При проведении многофакторного анализа наибольшее прогностическое значение имело число МПК по данным ПЦМ: так, медиана ОВ пациентов с числом МПК до 17 %, 17–34,9 % и 35 % и выше не была достигнута в первой группе и составила 36,69 мес. и 18,93 мес. для последующих ($p < 0,001$). Медиана опухолевой нагрузки (ОН), рассчитанная по формуле $ОН (\%) = ПК (\text{по данным СМ}) (\%) \times ТПК (\%) / ПК (\text{по данным ПЦМ}) (\%)$ составила 16,5 %. Высокая ОН ($< 17 \%$) ассоциировалась с возрастом ($p = 0,001$), мужским полом ($p < 0,05$), более низким уровнем гемоглобина ($p = 0,023$) и количеством тромбоцитов ($p = 0,0007$), стадией III по ISS ($p < 0,05$), более высоким уровнем парапротеина ($p = 0,011$) и кальция сыворотки крови ($p = 0,019$), плазмобластной морфологией ($p < 0,05$) и тенденцией к более высокому уровню креатинина ($p = 0,065$). Оценка поверхностных маркеров МПК у пациентов с наличием и отсутствием плазмочитом показала более редкую экспрессию CD20 (12 %) и отсутствие экспрессии CD27 (32 %) в первой группе, различия статистически не достоверны. Оценка размеров костных дефектов плоских и трубчатых костей выявила тенденцию к большему размеру в плоских костях у пациентов с экспрессией CD56 (13,78 мм против 8,2 мм без экспрессии) ($p = 0,08$) и CD117 (15,91 мм против

9,37 мм без экспрессии) ($p < 0,05$). Оценка ОБ пациентов с ММ в зависимости от экспрессии поверхностных маркеров выявила тенденцию в лучшей ОБ в группах с CD20+, CD27+, CD56-, CD117+, а также при комбинациях CD56-27+, CD56-117+/- . По мере увеличения стадии ISS отмечалось нарастание числа МПК, экспрессирующих CD56+ (с 25 до 47 %) и не экспрессирующих CD27 (с 25 до 52 %). Результаты влияния экспрессии маркеров на поверхности МПКна ОБ больных ММ позволили выбрать комбинации позитивных (П) (экспрессия CD45, CD27 и 117) и негативных (Н) (экспрессия CD19, 20 и 56) факторов. Всего проанализировано 105 комбинаций, каждому из маркеров был присужден 1 балл. В зависимости от количества баллов, относящихся к каждой группе, была оценена ОБ. В комбинации П2-3/ ПЗН2 медиана

ОБ, а также нижний квартиль достигнуты не были. В комбинации П1Н1/П2Н2/ПЗН3 медиана ОБ составила 104,86 мес. (ВК 139,22 мес., НК 35,52 мес.), при наличии П1Н1-2/П2Н2 медиана ОБ составила 42,68 мес. (ВК 59,24 мес., НК 13,03 мес.) ($p < 0,05$).

Выводы. Таким образом, полученные с использованием метода ПЦМ результаты позволяют рассматривать в качестве дополнительных прогностических факторов количество МПК в дебюте заболевания, а также комбинации поверхностных маркеров, отнесенных к позитивной и негативной группе. Кроме того, они могут служить основой для разработки препаратов, направленных на уменьшение выраженности остеодеструктивного синдрома у больных с экспрессией CD56+ CD117+.

С. В. Самарина¹, А. С. Лучинин¹, Н. В. Минаева¹, Е. В. Ванеева,¹ С. В. Грицаев²

¹ ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России»;

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

КОМПЛЕКСНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ПОДТИПА И МЕЖДУНАРОДНОГО ПРОГНОСТИЧЕСКОГО ИНДЕКСА В НОВОЙ МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ДВККЛ

Введение. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) — наиболее распространенный вариант неходжкинских лимфом. Отличительным признаком ДВККЛ является вариабельность морфологических, иммунофенотипических и молекулярно-генетических характеристик, что отражено в существовании многочисленных подтипов в рамках классификации ВОЗ. Тем не менее, программы индукционной терапии у больных ДВККЛ практически не различаются, что негативно сказывается на результатах лечения. Стандартом терапии первой линии больных ДВККЛ признана иммунохимиотерапия по схеме RCHOP.

Цель исследования. Разработать комплексную модель прогнозирования течения ДВККЛ с использованием иммуногистохимического подтипа и международного прогностического индекса (IPI).

Материалы и методы. В исследование включили 104 пациента ДВККЛ в возрасте от 23 до 83 лет (медиана 58 лет), получавших индукционную терапию по схеме RCHOP. Для создания прогностической модели общей выживаемо-

сти (ОБ) больных ДВККЛ использовали метод машинного обучения — деревья классификации и регрессии (Classification and Regression Tree, CART). Анализ ОБ проводился по методу Каплан-Мейера. Для сравнения кривых выживаемости использовали критерии log-rank test и Hazard Ratio (HR). Расчёты проводили с применением программного обеспечения для статистической обработки и визуализации данных R, версия 3.3.3 (<https://www.r-project.org>). Статистической значимостью любого теста считался полученный двусторонний уровень $p < 0.05$.

Результаты. Согласно построенной модели верифицировано 3 группы пациентов: 1 — группа низкого риска (сочетание низкого, промежуточного низкого и промежуточного высокого риска по IPI и GCB подтипа); 2 — группа промежуточного риска (сочетание низкого, промежуточного низкого и промежуточного высокого риска по IPI и non-GCB подтипа); 3 — группа высокого риска (независимо от подтипа). В группе низкого риска ($n = 26$) ОБ за исследуемый период составила 100 %. В группе

промежуточного риска ($n = 34$) медиана ОВ не была достигнута, 2-летняя ОВ составила 74 %, ожидаемая 5-летняя ОВ — 68 %. В группе высокого риска в нашей модели ($n = 21$) медиана ОВ равнялась 25 мес., 2-летняя ОВ — 46 %, ожидаемая 5-летняя ОВ — 37 %, log-rank test, $p < 0.0001$. Показатель HR, рассчитанный для группы высокого риска по отношению к низкой и промежуточной, составил 5.1 (95 %CI 2.1–12.1), $p = 0.0003$.

Выводы. Предложена новая комбинированная система прогноза ДВКЛЛ, включающая в себя группу риска по IP1 и иммуногистохимический подтип заболевания по алгоритму Ханса. Данная прогностическая система может быть использована в клинической практике для стратификации больных с ДВКЛЛ и подбора риск-адаптированной терапии.

**С. П. Свитуна¹, А. В. Чечулова², Ю. С. Дрижун¹,
В. Е. Солдатенков¹, В. В. Сорока², П. В. Чечулов², С. И. Капустин¹**

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург;

² ГБУ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ESR1 У БОЛЬНЫХ С РАННИМ ДЕБЮТОМ ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЭМБОЛИЗМА

Введение. Венозный тромбоз эмболизм (ВТ) является одной из наиболее распространённых патологий человека и, несмотря на прогресс в его профилактике и лечении, относится к числу ведущих причин смерти и инвалидизации населения в индустриально развитых странах. Патогенез ВТ носит многофакторный характер, при этом значительная роль в увеличении риска возникновения заболевания отводится наследственному компоненту. Известно, что вероятность развития ВТ возрастает на фоне заместительной гормональной терапии, а также у женщин, принимающих оральные контрацептивы с относительно высоким содержанием эстрогенов. В современной литературе есть данные о том, что эстроген, в том числе, посредством взаимодействия с рецептором, кодируемым геном ESR1 (рецептор эстрогена альфа), играет роль в регуляции различных генов, включая гены коагуляции и фибринолиза. Известно, что полиморфизм гена ESR1 связан с некоторыми факторами, которые увеличивают риск сердечно-сосудистых заболеваний (индекс массы тела, изменение уровня липидов в сыворотке крови), а также оказывает влияние на риск возникновения ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, аневризмы брюшной аорты. Наиболее изучен полиморфизм 397 Т/С, расположенный в интроне 1 гена ESR1, который ассоциирован с повышением уровня экспрессии этого гена, вследствие изменения связывания ряда транскрипционных факторов.

Цель исследования. Изучить особенности аллельного полиморфизма гена ESR1 в группе больных с ранним дебютом ВТ в зависимости от пола, возраста и некоторых клинических особенностей течения заболевания.

Материалы и методы. Обследовано 396 больных с ранним дебютом (в возрасте до 45 лет включительно) ВТ (182 мужчины и 214 женщин), средний возраст группы — $33,1 \pm 8,3$ года. У 241 человека был диагностирован «изолированный» тромбоз глубоких вен (иТГВ), у 94 человек ТГВ осложнился тромбозом легочной артерии («ТГВ+ТЭЛА»), у 61 человека была выявлена «изолированная» ТЭЛА, т.е. без признаков ТГВ (иТЭЛА). Контрольную группу (КГ) составили 231 человек, не имевших тромботических осложнений в анамнезе и соответствовавших по полу и возрасту исследуемой группе. Полиморфизм гена ESR1 ~ < 397 Т/С определяли методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом. Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы GraphPad Prism 5.0. Различия в распределении аллелей и генотипов оценивались с помощью точного критерия Фишера.

Результаты. Распределение аллелей и генотипов ESR1 в группе больных с ВТ не имело существенных отличий от такового в КГ. Также не было выявлено значительных отличий в распределении генетических вариантов ESR1 в зависимости от пола, возраста больных и наличия повторных эпизодов заболевания. Однако при

разделении больных на подгруппы в зависимости от локализации тромботического процесса были выявлены существенные различия в частоте встречаемости определенных аллелей и/или генотипов. В группе «ТГВ+ТЭЛА» было обнаружено значительное снижение доли носителей аллеля 397С по сравнению как с КГ (56,4 % против 74,0 % соответственно; OR = 0,5; 95 %CI: 0,3–0,8; p = 0,002), так и с группой больных с иТГВ (56,4 % против 78,0 %; OR = 0,4; 95 %CI: 0,2–0,6; p = 0,001). Напротив, генотип 397ТТ встречался почти в 2 раза чаще в группе «ТГВ+ТЭЛА», чем у больных с иТГВ (43,6 % против 22,0 % OR = 2,7; 95 %CI: 1,6–4,5; p = 0,001)

и здоровых лиц (43,6 % против 26,0 % OR = 2,6; 95 %CI: 1,3–3,6; p = 0,002). В группе лиц с “изолированной” ТЭЛА наблюдалось значительное увеличение частоты встречаемости генотипа 397СС по сравнению с КГ (34,4 % против 21,6 % соответственно; OR = 1,9; 95 %CI: 1–3,5; p = 0,04).

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют о том, что полиморфизм 397 Т/С в гене ESR1 может оказывать влияние на особенности течения тромботического процесса в венозном русле. Генотип 397СС ассоциирован с риском “изолированной” ТЭЛА, тогда как вариант 397ТТ характерен для группы больных с ТЭЛА, развившейся на фоне ТГВ.

Н. Н. Силина, О. Г. Головина, О. Ю. Матвиенко, И. И. Кострома, А. А. Жернякова, С. В. Грицаев, Л. П. Папаян

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

СОСТОЯНИЕ ПЛАЗМЕННОГО ЗВЕНА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПРИ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Введение. Множественная миелома (ММ) является онкогематологическим заболеванием, для которого характерно повышение коагуляционного потенциала плазмы крови. Высокодозная полихимиотерапия с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (АутоТГСК) — наиболее эффективный метод лечения ММ, но он до сих пор остаётся в списке процедур с высокими показателями смертности, одной из причин которой могут быть нарушения в системе гемостаза.

Цель исследования. Оценить состояние плазменного звена системы гемостаза у пациентов с ММ при АутоТГСК.

Материалы и методы. Обследованы в динамике 21 пациент с ММ (9 мужчин и 12 женщин в возрасте от 26 до 68, медиана (Me) — 58 лет): до проведения режима кондиционирования (РК) и при выписке из стационара после АутоТГСК. Среди них у 7, 10 и 3 человек ответ на АутоТГСК определялся как полный, частичный и очень хороший частичный соответственно. В группу контроля вошли 36 практически здоровых лиц. Показатели коагулограммы определяли на коагулометре “ACL TOP 300”, Instrumentation Laboratory, USA, с использованием рекомендованных реактивов. Постановку

ТГТ выполняли с помощью метода калиброванной автоматизированной тромбинографии в бедной тромбоцитами плазме параллельно с добавлением тромбомодулина (ТМ) и без такового (ТМ +/-). Определяли следующие показатели: ЕТР (эндогенный тромбиновый потенциал, нМоль*мин), РТ (пиковое количество тромбина в образце, нМоль). Чувствительность к ТМ, которая характеризует эффективность системы протеина С (РС), рассчитывали по проценту падения ЕТР или РТ после добавления ТМ. Полученные показатели представляли в виде Me и 50 % доверительного интервала (ДИ). Различия считали достоверными при p < 0,05. Использовали пакет STATISTICA 6.0.

Результаты. Показатели концентрации фибриногена, активности факторов VIII и Виллебранда были значимо повышены у пациентов до проведения РК относительно контрольной группы и составляли: 3,95; 3,2–4,7 г/л, 168,0; 143,0–186,0 %, 172,5; 138,8–220,0 % против 2,52; 2,3–3,2 г/л, 100,5; 82,7–121,7 % и 97,0; 84,7–110,0 % соответственно (для всех показателей p < 0,05) После АутоТГСК показатели активности факторов VIII и Виллебранда значимо выросли по сравнению с исходными и составили: 235,0; 199,0–318,0 % и 330,0; 250,0–400,0 % соответственно (p < 0,05), что

свидетельствует о росте коагуляционного потенциала плазмы пациентов. Показатель концентрации фибриногена практически не изменился (3,8; 3,6–4,2 г/л) по сравнению с исходными значениями. Выраженные изменения претерпевали показатели, оценивающие активность PC и уровень свободного протеина S (PS). До РК активность PC была значимо выше по сравнению со здоровыми лицами (120,0; 107,5–129,3 % против 102,0; 89,5–114,2 %, $p < 0,05$). После проведения АутоТГСК активность PC составила 97,0; 79,8–109,3 %, что было меньше как контрольных, так и исходных данных ($p < 0,05$). Уровень PS был достоверно ниже контрольных значений (123,6; 117,0–130,6 %), как до РК (93,3; 80,2–102,3 %), так и после АутоТГСК (63,5; 52,1–82,8 %). Обращает на себя внимание тот факт, что после АутоТГСК данный показатель был значимо меньше исходного уровня ($p < 0,05$). Анализ показателей ТГТ выявил у пациентов до РК значимое увеличение ЕТР в постановке без ТМ относительно контроля (1927,5; 1550,1–2274,3

нМоль x мин против 1643,3; 1489,9–1777,0 нМоль x мин, $p < 0,05$), при этом после АутоТГСК значение ЕТР (1834,5; 1416,7–2286,5 нМоль x мин), не отличалось от нормы. Чувствительность к ТМ по показателям ЕТР и РТ как до РК, так и после АутоТГСК была значимо ниже контрольных значений (до РК — 35,7; 21,5–43,5 % и 23,6; 6,7–30,5 %, после АутоТГСК — 20,0; 15,9–29,1 % и 4,5; 1,9–12,0 % против 52,9; 47,8–57,7 % и 42,1; 36,20–47,0 % соответственно), что свидетельствует о несостоятельности системы PC, которая после проведения АутоТГСК была выражена ещё в большей степени, чем до РК, и указывает на наличие гиперкоагуляции у обследованных пациентов.

Выводы. Полученные данные подтверждают наличие выраженных гиперкоагуляционных изменений у пациентов с ММ на этапе подготовки к АутоТГСК. Усугубление этого состояния после проведения процедуры требует дальнейшего углубленного исследования системы гемостаза.

*А. А. Старцев, М. В. Соловьев, М. В. Фирсова,
Э. А. Макунина, А. А. Крайзман, Л. П. Менделеева*

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ ПОСЛЕ I РЕЦИДИВА МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Введение. Трансплантация аутологичных стволовых клеток крови (ауто-ТГСК) является стандартом терапии больных множественной миеломой (ММ) моложе 65 лет без тяжелой сопутствующей патологии. Доказано, что включение ауто-ТГСК в схему лечения больных ММ способствует улучшению показателей выживаемости. В случае продолжительной ремиссии, достигнутой в результате применения трансплантационной методики в качестве I линии терапии, при рецидиве ММ рассматривается возможность выполнения дополнительной ауто-ТГСК. Однако отсроченная повторная трансплантация имеет ряд ограничений, связанных с вероятностью развития резистентности и накопленной токсичностью.

Цель исследования. Определить сроки восстановления гемопоэза и частоту достижения противоопухолевого ответа в результате до-

полнительной ауто-ТГСК, выполненной после I рецидива ММ.

Материалы и методы. В исследование включено 5 больных (1 женщина, 4 мужчины) в возрасте от 42 до 63 лет (медиана 52), которым с 2015 по 2018 гг. была выполнена дополнительная ауто-ТГСК по поводу I рецидива ММ. Первая линия терапии больных включала индукцию ремиссии с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови в условиях высокодозного мелфалана (200 мг/м²). 3-м больным — однократная ауто-ТГСК; 2-м — тандемная ауто-ТГСК. На 100-й день после завершения трансплантационного лечения в 3-х случаях была достигнута полная ремиссия (ПР), в 2-х — очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР). Прогрессия заболевания была констатирована через 15–79 месяцев (медиана 63) после аутоТГСК. Лечение прогрессии включало от 4 до 12

(медиана 9) курсов, содержащих бортезомиб ± леналидомид. В результате противорецидивной терапии частичная ремиссия (ЧР) была достигнута у 2 больных, ОХЧР — в 2 случаях и ПР — у 1 больного. Повторная процедура мобилизации и сбора стволовых клеток крови (СКК) (циклофосфан 4 г/м^2 + Г-КСФ 10 мкг/кг) проводилась в 2 случаях, заготовлено $5.2\text{--}8.5 \times 10^6/\text{кг}$ CD34+ клеток, в трех случаях для повторной ауто-ТГСК использовались заготовленные в первой ремиссии криоконсервированные СКК. Таким образом, 3-м больным была выполнена вторая ауто-ТГСК и 2-м — третья ауто-ТГСК (мелфалан 200 мг/м^2) через 13–80 месяцев (медиана 61) после предыдущих ауто-ТГСК.

Результаты. Медиана восстановления лейкоцитов более $1 \times 10^9/\text{л}$ после дополнительной ауто-ТГСК составила 15 дней (от 10 до 22), тромбоцитов более $20 \times 10^9/\text{л}$ — 16 дней (от 14 до 30). Длительность миелотоксического агранулоцитоза составила 7–20 дней (медиана 14). На +100 день после ауто-ТГСК противоопухолевый ответ расценивался как ЧР в 1 случае, ОХЧР — у 2 больных и ПР в 2 случаях. После выполнения

дополнительной ауто-ТГСК поддерживающая терапия не проводилась. Прогрессия заболевания документирована у 4 больных через 6–19 (медиана 9) месяцев после отсроченных ауто-ТГСК, в 1 случае сохраняется ПР в течение 39 месяцев. При этом у пациентов, продолжительность ремиссии у которых после ауто-ТГСК, выполнявшейся в I линии терапии, превышала 4-х летний срок (48–67 месяцев), дополнительная ауто-ТГСК по поводу I рецидива ММ сопровождалась наиболее длительной выживаемостью без прогрессии (19–39 месяцев).

Выводы. Сроки восстановления гемопоэза после дополнительной ауто-ТГСК не превысили стандартных значений. Повторная ауто-ТГСК может быть включена в схему лечения больных ММ в случае продолжительной ремиссии заболевания, достигнутой в результате первой трансплантации. Однако период без прогрессирования после дополнительной трансплантации, выполненной по поводу первого рецидива, значительно меньше такового после ауто-ТГСК, выполненной в ранние сроки заболевания.

А. А. Степанов¹, С. С. Бессмельцев², Е. В. Коротаев¹, А. Н. Косарев¹

¹ Автономное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Югорский научно-исследовательский институт с банком стволовых клеток», Ханты-Мансийск;

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

СИСТЕМА КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПАЦИЕНТАМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Введение. По мнению различных авторов, для успешного восстановления кроветворения после высокодозной химиотерапии необходимо трансплантировать $2\text{--}5 \times 10^6$ ГСК/кг. Однако данное количество ГСК не может быть рекомендовано на этапе лейкоцитафереза, так как предшествующие трансплантации этапы криоконсервации ведут к потере сохранности клеток. Степень снижения сохранности различна в разных учреждениях и зависит от индивидуальных особенностей пациента. Описанные обстоятельства требуют внедрения системы контроля качества АутоТГСК, которая повысит вероятность наличия в размороженном трансплантате количества ГСК, необходимого для восстановления кроветворения в короткие сроки.

Цель исследования. Оценить результаты контроля качества трансфузиологического

обеспечения АутоТГСК у пациентов с гемобластомами.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов 117 АутоТГСК, выполненных 64 пациентам с множественной миеломой (ММ). Для проведения мобилизации ГСК вводился внутривенно циклофосфамид 4 г/м^2 поверхности тела, затем через 5 дней назначалось ежедневное подкожное введение филграстима 10 мкг/кг массы тела. Лейкоцитаферез начинали после достижения концентрации 20 ГСК/мкл в периферической крови. В полученный лейкоконцентрат добавляли ДМСО (7,5 %), затем замораживали и хранили в жидком азоте. Всем обследованным пациентам был выполнен миелоаблативный режим кондиционирования. Отбор проб для контроля качества АутоТГСК выполняли из перифери-

ческой крови в процессе мобилизации, из продукта лейкоцитафереза, из криопакетов после добавления криопротектора, из размороженного трансплантата, а также из периферической крови в процессе восстановления кроветворения. Количество ГСК оценивали на проточном цитометре, лейкоцитарную формулу — путем микроскопии. Для оценки зависимости длительности периода восстановления нейтрофилов от количества ГСК и их колониеобразующей активности использовался коэффициент корреляции Пирсона. Для оценки различий между опытными и контрольными группами применялся критерий Стьюдента.

Результаты. Пациентам было трансплантировано $1,2-9,7 \times 10^6$ ГСК/кг массы тела (среднее $4,1 \times 10^6$ ГСК/кг). В 27 случаях трансплантации трансплантационная доза составила меньше 2×10^6 ГСК/кг, что было обусловлено снижением сохранности ГСК на этапе введения ДМСО из-за высокого лейкоцитоза трансплантата ($150-370 \times 10^9$ ЯСК/л). После внедрения контроля лейкоцитоза и превентивного разбавления аутоплазмой трансплантатов с лейкоцитозом $\geq 150 \times 10^9$ ЯСК/л удалось достоверно ($p < 0,05$) увеличить среднюю сохранность ГСК с 79 % до 91 %. При трансплантации 4×10^6 ГСК/кг продолжительность периода восстановления нейтрофилов достигает 11 суток и далее не уменьшается, несмотря на увеличение количества трансплантированных ГСК ($p < 0,001$). Однако данный критерий может служить ориентиром на этапе лейкоцитафереза только с учетом снижения сохранности ГСК на этапе введения криопротектора и замораживания

трансплантата. Внедрение контроля сохранности ГСК на данных этапах позволило установить, что суммарно трансплантационная доза снижается в среднем на 25 % от заготовленной ($p < 0,01$). Данные 25 % следует дополнительно заготовить сверх 4×10^6 ГСК/кг, требуемых для трансплантации. Таким образом, для успешного восстановления кроветворения в оптимальные сроки необходимо получить у пациента 5×10^6 ГСК/кг. Однако 5×10^6 ГСК/кг не всегда удается получить в ходе лейкоцитафереза. Для решения данной проблемы внедрен контроль количества ГСК в продукте лейкоцитафереза и в периферической крови. Если по завершении стандартного лейкоцитафереза не получено 5×10^6 ГСК/кг, а концентрация ГСК в периферической крови ≥ 20 ГСК/мкл, принимается решение продолжить процедуру получения трансплантата. В итоге трансплантационная доза 5×10^6 ГСК/кг была получена у 87 % пациентов. Полная ремиссия достигнута в 66 % случаев АутоТГСК. При медиане наблюдения 40 месяцев (1-85) прогрессия заболевания констатирована у 16 пациентов (25 %), а медиана регистрации рецидива составила 25 месяцев (5-60). За весь период наблюдения умерло 9 пациентов (14 %). Смерть, связанная с трансплантацией, зарегистрирована у 1 (1,5 %) пациента, с прогрессией ММ — у 4 (6 %) пациентов и от сопутствующих заболеваний — у 4 (по 6 %) пациентов.

Выводы. Реализация системы контроля качества АутоТГСК позволяет гарантировать трансплантационную дозу, необходимую для восстановления кроветворения в 87 % клинических случаев.

Ш. М. Фазилова, Х. Я. Каримов, Л. И. Шевченко

*Ташкентская медицинская академия, Научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови
Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент*

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА «РЕОМАННИСОЛ» НА ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ.

Введение. Гемолитические анемии (ГА) — большая группа заболеваний наследственного и приобретенного характера. Разнообразие причинных факторов и механизмов развития обуславливают разнообразие их клинических проявлений, которые объединяет один общий признак — гемолиз эритроцитов. Повреждение и разрушение эритроцитов приводит к уменьшению количества эритроцитов, способных

переносить кислород, что еще более ухудшает функциональные качества оставшихся эритроцитов и вызывает активацию различных патологических процессов в организме, приводящих к формированию циркуляторной и гемической гипоксии, развитию полиорганной недостаточности и летальности при ГА. Это, в свою очередь, требует необходимости коррекции анемии для достижения более быстрого,

выраженного и долговременного терапевтического эффекта.

Цель исследования. Сравнительное изучение влияния нового кровезаменителя «Реоманнисол» на состояние показателей периферической крови при экспериментальной гемолитической анемии.

Материалы и методы. На беспородных белых крысах воспроизведена модель гемолитической анемии путем однократного внутрибрюшинного введения 2 % раствора фенилгидразина в дозе 50 мг/кг массы животного. Животные в соответствии с целью исследования распределены на четыре группы: I группа (n = 33) — интактные; II группа (контрольная, n = 36) — с экспериментальной моделью ГА; III группа (сравнения, n = 39) — с экспериментальной моделью гемолитической анемии, которым вводили «Реосорбилакт»; IV группа (опытная, n = 42) — с экспериментальной моделью гемолитической анемии, которым вводили «Реоманнисол». Препараты «Реоманнисол» и «Реосорбилакт» вводили в течение 5 дней в дозе 10 мл/кг веса животных, начиная со следующего дня после введения фенилгидразина. В динамике эксперимента изучали общий анализ крови по общепринятой методике. Статистическая обработка полученных данных производилась при помощи критерия Стьюдента с использованием программ «Microsoft Office Excel» и «Биостатистика 4.03». Критерием статистической достоверности служило значение $p < 0,05$.

Результаты. При изучении показателей периферической крови у животных с эксперимен-

тальной ГА выявлено достоверное снижение уровня гемоглобина ($52,5 \pm 1,6$ г/л, $p < 0,001$) и количества эритроцитов ($2,0 \pm 0,13 \times 10^{12}$ /л, $p < 0,001$) в сравнении с таковыми в интактной группе ($123,0 \pm 6,1$ г/л и $3,6 \pm 0,18 \times 10^{12}$ /л, соответственно). Наряду с этим у животных с ГА в сравнении с интактными обнаружено увеличение количества ретикулоцитов в 4,36 раз, а также СОЭ в 12,8 раз. Эти данные свидетельствуют, что введение животным фенилгидразина провоцирует развитие ГА. Далее мы провели сравнительное изучение влияния препаратов «Реоманнисол» и «Реосорбилакт» на состояние показателей периферической крови при экспериментальной ГА. В III и IV группах животных под влиянием вводимых препаратов отмечалось достоверное повышение уровня гемоглобина в 1,8 ($p < 0,001$) и 1,92 ($p < 0,001$) раза соответственно и количества эритроцитов в 1,7 ($p < 0,001$) и 1,85 ($p < 0,001$) раза соответственно в сравнении со II группой животных, не получавших лечение. Уровни ретикулоцитов и СОЭ по отношению к нелеченым животным в III группе снижались в 1,3 ($p < 0,05$) и 1,84 ($p < 0,001$) раза соответственно, тогда как в IV группе эти показатели снижались в 1,4 ($p < 0,05$) и 2,3 ($p < 0,001$) раза соответственно. Таким образом, применение нового препарата «Реоманнисол» при ГА способствует более эффективно восстановлению показателей периферической крови.

Выводы. Применение препарата «Реоманнисол» при гемолитической анемии в эксперименте способствует эффективному восстановлению показателей периферической крови.

В. В. Черанев, М. А. Логинова, Д. Н. Смирнова, С. С. Кутявина, И. В. Парамонов

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» Федерального медико-биологического агентства, Киров

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ УРОВНЯ ХИМЕРИЗМА ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Введение. Количественная оценка уровня химеризма после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является обязательным прогностическим инструментом для своевременной диагностики посттрансплантационных осложнений. Несмотря на наличие большого разнообразия методов мониторинга уровня химеризма, до сих пор не существует стандартного метода

для рутинного использования в клинической практике, что связано с различными чувствительностью и воспроизводимостью каждого из них. Кроме того, современные молекулярно-генетические диагностикумы, существующие на отечественном рынке, как правило, зарубежного производства и вследствие этого, приводят к высокой стоимости исследований, а также не имеют регистрации в Минздраве РФ.

В связи с этим, разработка методики количественной оценки уровня химеризма с высокой чувствительностью после аллогенной ТГСК представляется актуальной задачей.

Цель исследования. Разработать методику количественной оценки уровня линейного и общего химеризма после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток методом InDel ПЦР в реальном времени.

Материалы и методы. Материалом для исследования служили биологические образцы пациентов и доноров — периферическая кровь и костный мозг. Сортировку клеточных линий (CD34+; CD3+) проводили с использованием магнитных частиц, конъюгированных с антителами к соответствующим маркерам (Dynabeads, Thermo Fisher Scientific). Препараты ДНК для оценки уровня химеризма были получены методом колоночной фильтрации с помощью наборов QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Германия). Для проведения количественной ПЦР в режиме реального времени в качестве флуоресцентной метки зонда использовали 5'-FAM, в качестве гасителя флуоресценции зонда — 3'-RTQ. Детекцию сигнала проводили на приборе ДТ-96 (ДНК-Технология, Россия).

Результаты. Мониторинг количественного химеризма включает в себя три последовательных этапа: 1) поиск информативных маркеров (InDel) для пациента и донора (позволяет выявлять маркеры, обнаруживаемые у пациента, но не детектируемые у донора, и наоборот); 2) оценка эффективности ПЦР в реальном времени (проводится в случае выявления лишь одного информативного маркера); 3) собственно анализ уровня химеризма после ТГСК. В ходе анализа данных литературы была сформирована панель олигонуклеотидов, содержащая

праймеры и зонды к двадцати шести маркерам и к одному референсному гену. Для каждого маркера была проведена оценка работоспособности праймеров и зондов, в ходе которой из первоначально сформированной панели был исключен один маркер (S06). Далее была оценена эффективность ПЦР в реальном времени для одного из маркеров (S01a) при различных количествах ДНК, вносимых в реакцию (250 нг, 200 нг, 150 нг, 100 нг, 50 нг, 25 нг). В ходе этого эксперимента было получено оптимальное количество ДНК на реакцию (70 нг), обеспечивающее разрешающую способность методики не менее 0,1 % с возможностью оценки линейного химеризма. В связи с тем, что для подсчета результатов используется экспоненциальная зависимость между количеством специфичной ДНК в пробе и пороговым циклом информативного маркера (Ct), а при измерении высоких значений уровня химеризма усиливается влияние случайных факторов и погрешности в оценке порогового цикла (Ct), это приводит к получению недостоверных результатов (завышению или занижению). По этой причине ограничением данного метода является невозможность точной оценки высокого уровня химеризма (60 % и более), что требует применения других методик (STR-ПЦР, FISH и т.д.).

Выводы. 1. Разработана методика количественной оценки общего и линейного химеризма методом ПЦР в реальном времени с использованием панели праймеров к генетическим полиморфизмам — InDel. 2. Методика характеризуется высокой чувствительностью (до 0,1 % собственных клеток пациента), что позволит выявлять возможный рецидив заболевания на ранних сроках.

В. В. Черанев, М. А. Логинова, Д. Н. Смирнова, С. С. Кутявина, И. В. Парамонов

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» Федерального медико-биологического агентства, Киров

МОНИТОРИНГ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ХИМЕРИЗМА МЕТОДОМ INDEL ПЦР В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ

Введение. Успех аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) во многом определяется взаимодействием трансплантата и организма реципиента. Нежелательными клиническими проявлениями такого взаимодействия являются «реакция

трансплантат против хозяина», развитие посттрансплантационного рецидива, отторжение и др. Мониторинг химеризма после аллогенной ТГСК важен для оценки эффективности трансплантации, выявления ранних рецидивов и своевременной коррекции терапии. В настоящее

время для определения маркеров донорского химеризма применяют как традиционные (скрининг антигенов эритроцитов АВО, Резус и др.), так и классические (цитогенетические или молекулярно-генетические). Определение полиморфизма InDel-локусов с использованием количественной ПЦР является наиболее чувствительным методом оценки донорского химеризма.

Цель исследования. Апробировать и внедрить в клиническую практику методику мониторинга посттрансплантационного химеризма методом InDel ПЦР в реальном времени.

Материалы и методы. Исследование включало 26 онкогематологических больных, для всех из них был подобран потенциальный родственный/неродственный донор; для 21 из них была проведена аллогенная ТГСК (для 13 — родственная, для 8 — неродственная). Материалом для исследования служили биологические образцы пациентов и доноров — периферическая кровь и костный мозг. Сортировку клеточных линий (CD34+; CD3+) осуществляли с использованием магнитных частиц, конъюгированных с антителами к соответствующим маркерам (Dynabeads, Thermo Fisher Scientific). Препараты ДНК для оценки уровня химеризма были получены методом колоночной фильтрации с помощью наборов QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Германия). Оценку уровня химеризма проводили методом InDel ПЦР в реальном времени с использованием панели, состоящей из 25 полиморфизмов и одного референсного гена. Для проведения количественной ПЦР в режиме реального времени в качестве флуоресцентной метки зонда использовали 5'-FAM, в качестве гасителя флуоресценции зонда — 3'-RTQ. Детекцию сигнала проводили на приборе ДТ-96 (ДНК-Технология, Россия).

Результаты. В ходе проведенного исследования установлено, что для всех 26 пар донор-реципиент были найдены информативные маркеры: не менее трех для родственных аллотГСК и не менее шести для неродственных.

Информативность каждого маркера была подтверждена с использованием классической ПЦР и ПЦР в реальном времени. Все маркеры по частоте встречаемости в качестве информативных были разделены на высокоинформативные (частота информативности более 10 %) — 7 маркеров, среднеинформативные (частота информативности от 5 до 10 %) — 14, низкоинформативные (частота информативности менее 5 %) — 4. Это позволит в дальнейшем сократить материальные затраты на этап поиска информативных маркеров пар донор-реципиент за счет сокращения панели анализируемых полиморфизмов до высокоинформативных. Нами было проведено сравнение эффективности ПЦР идентичного информативного маркера для 5 пациентов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что эффективность прохождения ПЦР варьируется в зависимости от пары донор-реципиент, и при необходимости значение эффективности ПЦР должно быть рассчитано для каждого случая отдельно. За период с января 2018 по март 2019 года была проведена количественная оценка уровня линейного (CD3+, CD34+) и общего химеризма для 21 пациента клиники Учреждения. У двух из них наблюдался рецидив заболевания, у одного — неприживление трансплантата; во всех случаях уровень собственных клеток реципиента превышал 90 %.

Выводы. 1. За период с января 2018 по март 2019 апробирована и внедрена в клиническую практику Учреждения методика мониторинга посттрансплантационного химеризма методом InDel ПЦР в реальном времени. 2. Сформированная панель биомаркеров имеет высокую степень информативности для пар донор-реципиент нашего региона. 3. Внедренная методика обладает высокой чувствительностью и точностью при уровнях химеризма до 10 % и выше 90 %, в остальных случаях целесообразно использовать другие методики, например, STR-ПЦР.

Ж. В. Чубукина¹, Т. В. Глазанова¹, Л. Н. Бубнова¹,
Е. В. Карягина², А. Д. Гарифуллин¹, С. В. Волошин¹, С. С. Бессмельцев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства, г. Санкт-Петербург;

² СПб ГБУЗ «Городская больница № 15»

АНАЛИЗ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ ДАРАТУМУМАБ

Введение. За последние два десятилетия с появлением новых препаратов тактика лечения больных множественной миеломой (ММ) значительно изменилась, однако, проблема эффективности терапии до настоящего времени остается нерешенной. Заболевание характеризуется прогрессирующим течением и развитием резистентности как к ингибиторам протеасом (бортезомибу), так и иммуномодулирующим препаратам (леналидомиду), т.е. двойной рефрактерности. При лечении тяжело предлеченых больных, в том числе при двойной рефрактерности, предлагаются анти-CD38 моноклональные антитела. Так в 2017 г. в России был одобрен к применению даратумумаб, препарат из класса моноклональных антител, в виде монорежима у тяжело предлеченых больных ММ.

Цель исследования. Изучить динамику минимальной остаточной болезни (МОБ) у пациентов с ММ, осложненной «двойной рефрактерностью», как показателя эффективности терапии даратумумабом.

Материалы и методы. За период с 2017 по 2019 год в исследование были включены 7 пациентов с ММ, рефрактерных к предшествующей терапии бортезомибом и леналидомидом, которые находились в гематологической клинике ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России и получали монотерапию даратумумабом в виде в/в инфузии в дозе 16 мг/кг массы тела: с 1 по 8 нед. — еженедельно, с 9 по 24 нед. — каждые 2 нед. и с 25 нед. — до прогрессии. Средний возраст пациентов составил 61 год (диапазон 48–76 лет). Методом многоцветной проточной

цитометрии (с чувствительностью 10^{-5}) проводилась оценка МОБ в аспирате костного мозга каждые 3 месяца от начала терапии. Пороговой величиной МОБ-негативного статуса считали менее 0,01 % выявленных опухолевых миеломных клеток в костном мозге (< 1 на 10^{-4}).

Результаты. Для оценки эффективности лечения использовались общепринятые критерии. У 57 % пациентов был достигнут очень хороший частичный ответ, у 29 % — частичный ответ и у 14 % пациентов в ходе терапии развивалась прогрессия заболевания. Через 3 месяца терапии у 6 (86 %) больных был зарегистрирован МОБ-позитивный статус (медиана — 0,072 %, диапазон показателей 0,017–0,15 %), из них у 5 пациентов в динамике наблюдения отмечалось снижение количества опухолевых клеток, при этом только у одного из них была достигнута МОБ-негативность. У одного (14 %) пациента через 3 месяца от начала терапии достигнут показатель МОБ-негативного статуса $< 0,01$ % (медиана — 0,005 %), но в последующем (через 6 мес.) статус МОБ изменился на позитивный, что может указывать на развитие иммунофенотипического рецидива. Исследования продолжаются, общие данные о выживаемости пока недоступны.

Заключение. Исследуемый режим терапии даратумумабом продемонстрировал высокий уровень общего ответа. Оценка МОБ отражает клиренс остаточных опухолевых клеток и является важным независимым прогностическим критерием для установления глубины ремиссии, для стратификации на группы риска и прогноза заболевания.

**Ж. В. Чубукина, Т. В. Глазанова, И. И. Кострома, Л. Н. Бубнова,
С. В. Грицаев, С. В. Волошин, С. С. Бессмельцев**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

ДИНАМИКА МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ДО И ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

Введение. Несмотря на внедрение в клиническую практику новых лекарственных препаратов и схем терапии больных множественной миеломой (ММ), в настоящее время высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) является стандартом терапии больных с впервые выявленной ММ в возрасте до 65–70 лет. Отмечено, что высокодозная химиотерапия, с последующей аутоТГСК, приводит к более глубокому противоопухолевому ответу и повышению общей и бессобытийной выживаемости больных ММ. Однако количество рецидивов остается достаточно высоким, что связано с персистенцией остаточных опухолевых клеток — минимальной остаточной болезнью (МОБ).

Цель исследования. Определить прогностическую значимость МОБ до и после аутоТГСК у больных множественной миеломой.

Материалы и методы. За период с 2014 г. по 2019 г. в исследование были включены 123 пациента с ММ (средний возраст составил 58 лет, женщины / мужчины — 1,27:1), которым была проведена высокодозная химиотерапия (Mel200) с последующей аутоТГСК в гематологической клинике ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России. В пятицветном анализе методом многопараметрической проточной цитометрии (с чувствительностью 10^{-5}) проводилась оценка МОБ в аспирате костного мозга как перед аутоТГСК, так и каждые 3 месяца после нее. Пороговой величиной МОБ-негативного статуса считали менее 0,01 % выявленных плазматических клеток с aberrантным иммунофенотипом в костном мозге (< 1 на 10^{-4}).

Результаты. Для оценки эффективности лечения использовались общепринятые клиничко-лабораторные критерии IMWG. Так у 57/123 (46,6 %) пациентов был достигнут полный ответ, у 13/123 (10,3 %) — очень хороший частичный ответ, у 17/123 (13,8 %) — частичный ответ, у 9/123 (7,3 %) пациентов в ходе наблюдения развилась прогрессия заболевания. Умерло за период наблюдения 27/123 (22 %) больных ММ. Исследование МОБ перед проведением аутоТГСК показало позитивный статус (медиана — 0,32 %) у 88 (72 %) пациентов, тогда как на Д+100 у трети этих пациентов была отмечена МОБ-негативность (медиана — 0,0032 %). Сохранение МОБ-негативности или снижение показателя содержания опухолевых клеток в костном мозге у больных ММ при последующих исследованиях свидетельствовало об иммунофенотипической ремиссии и отвечало критериям полного или очень хорошего частичного ответа. Прогрессия заболевания характеризовалась нарастанием позитивности МОБ. Так у 36/123 (29,3 %) пациентов в процессе наблюдения отмечалось постепенное нарастание опухолевых клеток в костном мозге.

Заключение. Динамическое наблюдение за МОБ в настоящее время служит для оценки эффективности лечения, сравнения различных видов терапии, стратификации пациентов на группы риска, контроля за сохранением ремиссии и максимально раннего обнаружения рецидива. У больных ММ после аутоТГСК с МОБ-позитивным статусом высока вероятность рецидива заболевания. Однако и при отрицательных значениях МОБ не исключается его развитие, что связано с гетерогенностью опухолевого клона и его изменчивостью на фоне терапии.

Д. Б. Шамсутдинова, Х. Я. Каримов, К. Т. Бобоев

Научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Министерства здравоохранения республики Узбекистан, г. Ташкент

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА FV G1691A НА ФОРМИРОВАНИЕ ТРОМБОЗОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Введение. Хронический миелолейкоз (ХМЛ) и истинная полицитемия (ИП) относятся к группе хронических миелопролиферативных заболеваний (ХМПЗ), представляющих собой клональные заболевания, развивающиеся из клетки предшественницы миелопоэза, с развитием нарушений на уровне стволовой кроветворной клетки. Часто при ХМЛ и ИП развиваются такие грозные осложнения как тромбозы, усугубляющие тяжесть течения основного заболевания и способные приводить к летальному исходу. Известно, что причиной тромбозов могут являться мутации гена FV. Вместе с тем данные об ассоциации данного гена с развитием тромбозов у пациентов с ХМЛ и ИП мало изучены, и исследования в этом направлении, несомненно, представляют особый интерес.

Цель исследования. Изучить влияние полиморфизма гена FV G1691A на риск формирования тромбозов у больных хроническим миелолейкозом и истинной полицитемией.

Материалы и методы. Работа выполнена на 225 образцах ДНК, выделенных из периферической крови больных с ХМЛ (n = 32) и ИП (n = 79), а также группы контроля (n = 114). Все 111 обследованных больных ХМПЗ распределены на две подгруппы: с тромбозом (n = 53) и без тромбоза (n = 58). Исследования проводились в Отделе молекулярной медицины и клеточных

технологий Научно-исследовательского института гематологии и переливания крови МЗ РУз. Детекция полиморфизма гена FV G1691A проводилась методом ПЦР на приборе «Applied Biosystems 2720» (США) с использованием наборов реагентов НПО «Литех» (Москва, Россия). Статистический анализ результатов выполнен с использованием пакета статистических программ «OpenEpi 2009».

Результаты. В ходе нашего исследования выявлены статистически не значимые различия между основной группой больных ХМПЗ и контролем в отношении носительства аллеля А (0.9 % против 0.4 %; $\chi^2 = 1.7$; P = 0.2; OR = 4.4; 95 %CI 0.39–48.6) и генотипа G/A (1.8 % против 0.9 %; $\chi^2 = 1.7$; P = 0.2; OR = 14.3; 95 %CI 0.3929–49.98). Наряду с этим, носительство аллеля А и гетерозиготного генотипа G/A в подгруппе больных с тромбозом составило 1.9 % и 3.8 %, тогда как в подгруппе без тромбоза носительство аллеля А и генотипа G/A не выявлено. На основании этих данных можно предположить, что полиморфизм гена FV G1691A в подгруппе больных с тромбозом самостоятельно не ассоциирован с развитием тромбозов у обследованных больных ХМПЗ.

Выводы. Не выявлено ассоциации полиморфизма гена FV G1691A с развитием тромбозов у обследованной группы больных ХМПЗ.

Я. Ю. Шебуняева, М. С. Войтко, Е. В. Мезит, В. А. Ступакова, Т. Н. Бабаева, Т. И. Поспелова

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

СТРУКТУРА СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

Введение. Лимфома Ходжкина (ЛХ) представляет собой В-клеточное новообразование, характеризующееся наличием относительно небольшой популяции злокачественных опухолевых клеток, известных как клетки Ходжкина / Риды-Штернберга. По данным литературы, в структуре всех злокачественных новообразований данная неоплазия составляет не более

1 %. Заболеваемость ЛХ в России составляет 2,1 случая на 100 тыс. населения в год. Кривая заболеваемости ЛХ имеет два пика: 20–25 лет и 55–70 лет. Существенное влияние на выбор протокола программной полихимиотерапии (ПХТ), его эффективность и перспективу общей выживаемости имеют стадия заболевания и структура сопутствующей патологии, приоб-

ретающая наибольшую значимость у пациентов старше 50 лет. На фоне специфической терапии соматически заболевания прогрессируют, а в состоянии ремиссии часто рецидивируют, что может привести к ухудшению состояния пациента и даже к летальному исходу. Известно, что смертность, связанная с токсичностью, чаще наблюдается у пациентов с продвинутыми (III и IV) стадиями, имеющих сопутствующие заболевания.

Цель исследования. Изучить структуру сопутствующей патологии у пациентов с ЛХ в дебюте заболевания.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 110 пациентов с диагнозом лимфома Ходжкина, впервые установленным в период с 2015 г. по 2018 г. на базе гематологического отделения ГБУЗ НСО «ГКБ № 2» г. Новосибирска. Средний возраст пациентов составил $38,5 \pm 14,5$ лет. Ранние (I и II) стадии были диагностированы у 46 больных (41,8 %), средний возраст в данной группе составил $36,09 \pm 17,4$ лет. Продвинутое стадии выявлены у 64 обследуемых, средний возраст их был равен $40,05 \pm 13,7$ лет.

Результаты. В соответствии с возрастными пиками заболеваемости все обследованные были разделены на 2 группы: пациенты в возрасте до 50 лет — 87 человек (79 %) и пациенты в возрасте старше 50 лет — 23 человека (21 %). В группе пациентов до 50 лет ранние стадии заболевания были диагностированы у 43 человек (49,4 %), продвинутое — у 44 больных (50,6 %). Среди пациентов старше 50 лет частота выявления опухоли на ранних стадиях составила 34,7 % (8 человек), на продвинутых стадиях — в 65,3 % случаев соответственно (15 человек). При этом в группе больных до 50 лет 52 % (45 человек) не имели сопутствующих заболеваний, тогда как у 48 % обследованных (42 человека) была выявлена коморбидная патология, в структуре которой преобладали поражения органов пищеварения (28 %), сердечно-сосудистой системы (27 %) и органов дыхания (26 %). Среди заболеваний

пищеварительного тракта лидирующее место занимал хронический гастрит, диагностированный более чем у половины пациентов, треть случаев составил хронический холецистит. Гипертоническая болезнь встречалась в данной группе больных в 17 % случаев (2 человека), а ишемическая болезнь сердца была выявлена только у 1 пациента (8 %). Ведущее место среди патологии органов дыхания занимал хронический тонзиллит, диагностированный у 42 % (5 человек). В группе пациентов старше 50 лет сопутствующие заболевания зарегистрированы у 90 % пациентов (21 человек), и в структуре коморбидных состояний преобладала патология сердечно-сосудистой системы (52 %). Так, гипертоническая болезнь, нарушения ритма, ишемическая болезнь сердца, требующие постоянной лекарственной терапии, были выявлены у каждого второго пациента (58 % случаев). Патология органов пищеварения (хронический гастрит, холецистит), нейроэндокринной (сахарный диабет 2 типа, диффузно-узловой зоб) и мочеполовой систем (мочекаменная болезнь почек, хронический пиелонефрит) были диагностированы у 48 %, 26 % и 13 % обследованных соответственно. Обращало на себя внимание сочетание сахарного диабета 2 типа с патологией сердечно-сосудистой системы у 42 % (11 человек), из них у 8 человек (72,7 %) была диагностирована продвинутая стадия ЛХ.

Выводы. У пациентов в возрасте старше 50 лет, соответствующем второму пику заболеваемости ЛХ, проведение стандартных протоколов ПХТ с дальнейшей интенсификацией терапии лимитировано как наличием груза соматической сопутствующей патологии, так и выявлением онкологического заболевания на продвинутых стадиях более чем в половине случаев. Таким образом, наличие и прогрессирование коморбидных состояний требует исходной стратификации риска и своевременной коррекции терапии как во время проведения ПХТ, так и в межкурсовом периоде, особенно у больных с продвинутыми стадиями ЛХ.

*Е. Р. Шилова, Т. В. Глазанова, Ж. В. Чубукина, И. В. Хоршева, М. Н. Зенина,
Л. В. Стельмашенко, Н. А. Потихонова*

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства, г. Санкт-Петербург

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ БОЛЬНОЙ ТЯЖЁЛОЙ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ/ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИУРИЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ЭКУЛИЗУМАБОМ И АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОПОЭТИНА — КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Введение. Известно, что ПНГ-клон у больных апластической анемией (АА) выявляется более чем у половины больных. Клон может быть минорным без клинических проявлений, но могут встречаться ассоциированные варианты АА и ПНГ (АА/ПНГ) с клинически манифестным гемолизом. Возможно сочетание двух заболеваний в различных вариантах, но чаще всего наблюдается переход в классическую гемолитическую ПНГ на стадии ремиссии АА. В таких случаях имеется положительный опыт сочетанного лечения по программам иммуносупрессивной терапии (ИСТ) АА и таргетной терапии ингибиторами активации комплемента. Сложной задачей является лечение пациентов с резистентными формами АА или невозможностью проведения ИСТ в полном объёме.

Цель исследования. Представлено клиническое наблюдение положительного эффекта терапии Экулизумабом и агонистами рецепторов тромбопоэтина пациентки 53 лет с АА/ПНГ, болезнь которой дебютировала с ТАА, а в дальнейшем при сохранении тяжёлой аплазии отмечено развитие тяжёлой гемолитической формы ПНГ.

Материалы и методы. При обследовании использовались морфологические, гистологические, иммунологические (включая высокочувствительную проточную цитометрию), биохимические методы исследований. В терапии применялись антилимфоцитарный глобулин (АЛГ), циклоспорин, экулизумаб и агонисты рецепторов тромбопоэтина

Результаты. Описание случая. Пациентка Б-ва 1966 года рождения находится под наблюдением по поводу тяжёлой АА (ТАА) с 1994 года. Диагноз установлен по данным комплексного обследования, включая трепанобиопсию, с определением степени тяжести согласно международным критериям. Совместимый донор для проведения трансплантации костного мозга не был найден. Терапия АЛГ и циклоспорином дала лишь времен-

ный эффект в виде улучшения показателей гемограммы и снижения трансфузионной зависимости. Следует отметить недостаточные для получения полного эффекта дозы циклоспорина (около 3 мг в сутки) и перемены в приёме препарата из-за выраженных побочных эффектов. Возможности активной ИСТ ограничивались также сопутствующей патологией, включая хронический гепатит В. С 1999 года отмечены признаки хронического внутрисосудистого гемолиза и гемолитические кризы. При проведении качественного анализа методом проточной цитометрии обнаружен ПНГ-клон. В дальнейшем по данным тестирования по протоколу ICNN с 2011 г. до настоящего времени размер клона составлял 96–99 % с преобладанием эритроцитов III типа. По данным повторных исследований костного мозга сохранялась тяжёлая аплазия с панцитопенией в периферической крови: анемия до 65 г/дл с трансфузионной зависимостью (до 12–16 доз эритроцитов в течение года), лейкопения в пределах $0,8-1,7 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитопения $5-15 \times 10^9/\text{л}$ с кожным геморрагическим синдромом. Отмечены явления нефропатии 1–2 степени. Уровень ЛДГ в 3–5 раз превышал верхнюю границу нормы (ВГН). Учитывая наличие гемолитической ПНГ с признаками высокой активности заболевания, после предварительной вакцинации тетравалентной менингококковой вакциной, в сентябре 2013 г. начато лечение Экулизумабом по стандартной схеме. Получен адекватный контроль гемолиза: клинические проявления гемолиза отсутствуют, уровень ЛДГ не превышает 1,5 ВГН. Терапия продолжается до настоящего времени. До 2015 г. периодически возобновлялась терапия циклоспорином в связи с сохранением критериев ТАА. В 2012–2014 г.г. пациентка дополнительно получала терапию агонистами тромбопоэтина: Энплейт в дозах 4–6 мкг/кг 1 раз в неделю. Через месяц от начала терапии получен клинический эффект — уменьшение

геморрагического синдрома. Через 3 месяца отмечена тенденция к повышению уровня тромбоцитов. К настоящему времени сохраняется выраженная лейкопения ($0,9-2,1 \times 10^9/\text{л}$) и нейтропения ($0,5-0,7 \times 10^9/\text{л}$). В то же время уровень тромбоцитов составляет $30-70 \times 10^9/\text{л}$ без спонтанных геморрагий и с января 2018 г. пациентка гемотрансфузий не получает при сохранении уровня гемоглобина 104–109 г/л.

Отмечено значительное улучшение качества жизни.

Выводы. Данный случай показывает возможности значительного улучшения течения ТАА/ПНГ при отсутствии достаточного эффекта ИСТ, но адекватном таргетном контроле гемолита и использовании агонистов рецепторов тромбопоэтина.

Е. Р. Шилова, Н. А. Романенко, С. В. Волошин, С. С. Бессмельцев

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

КОРРЕКЦИЯ АНЕМИИ ТРАНСФУЗИЯМИ ДОНОРСКИХ ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ ИМУНОСУПРЕССИВНУЮ ТЕРАПИЮ

Введение. Апластическая анемия (АА) — заболевание, связанное с несостоятельностью кроветворного костного мозга, сопровождается панцитопенией различной степени выраженности. Анемический синдром является закономерным проявлением болезни. Одним из основных критериев достижения частичной ремиссии (ЧР) у больных АА является независимость от компонентов крови у ранее трансфузионно-зависимых пациентов. Трансфузионная поддержка требуется на начальных этапах заболевания большинству больных, но частота и объем ее могут значительно отличаться и не всегда зависят от тяжести заболевания.

Цели исследования. Оценить потребность в трансфузиях эритроцитов (ТЭ) для коррекции анемии в период до достижения ЧР у больных АА, получающих иммуносупрессивную терапию (ИСТ).

Материалы и методы. Проанализирована медицинская документация 15 пациентов. Среди обследованных больных 8 мужчин и 7 женщин в возрасте от 19 до 62 лет (Me = 30 лет). Диагноз тяжелой апластической анемии (ТАА) установлен 12 больным, нетяжелой АА (НАА) — 3 больным. Комбинированная ИСТ, включавшая антиtimoцитарный иммуноглобулин (АТГ) и циклоспорин, проводилась 13 пациентам (11 с ТАА и 2 с НАА), монотерапия циклоспорином проводилась 2 пациентам (1 с ТАА и 1 с НАА). Трансфузионная потребность оценивалась по числу перелитых доз эритроцитосодержащих сред за период первых 3 месяцев от начала ИСТ и далее в последующие периоды по 3 месяца

(до 6, 9, 12 мес.). Шести больным проводилась заместительная терапия с использованием эритроцитной взвеси в объеме от 4 до 10 единиц еще до начала ИСТ. Однако большая часть пациентов получала переливания фильтрованных эритроцитов в ходе проводимой ИСТ. Единичные больные наряду с фильтрованными эритроцитами периодически получали переливания отмытых эритроцитов и эритроцитную взвесь.

Результаты. Из наблюдавшихся нами больных у 13 была достигнута ЧР с независимостью от ТЭ в пределах 12 мес. У 6 человек (40 %) ЧР получена в пределах первых 6 мес., а у 9 мес. ЧР достигнута у 10 больных (67 %). Исключение составил 1 больной с НАА на монотерапии (ремиссия достигнута через 14 мес.) и ТАА с комбинированной ИСТ, но относительно поздним проведением курса АТГ (ремиссия через 13 мес.). У остальных пациентов четкой зависимости сроков становления ремиссии и, соответственно, трансфузионной независимости, от степени тяжести заболевания не отмечено. В целом по группе потребность в ТЭ составила $7,9 \pm 7,0$ доз от начала ИСТ до достижения ЧР. При этом у больных НАА для коррекции анемии потребовалось перелить от 3 до 5 доз, у пациентов с ТАА — от 1 до 22. Наибольший объем ТЭ отмечен у больного ТАА с недостаточно активной (из-за тяжелого состояния и непереносимости ряда препаратов) ИСТ. Существенной разницы потребности ТЭ в зависимости от возраста в исследуемой группе не выявлено. За время достижения ЧР отмечено значительно большее количество

перелитых доз эритроцитов в группе мужчин по сравнению с женщинами ($12,1 \pm 8,5$ против $4,1 \pm 1,4$, соответственно). Причина таких различий остаётся неясной. Общий объём трансфузий донорских эритроцитов закономерно снижался у наблюдавшихся пациентов в каждый из выделенных периодов (первые 3, далее 6, 9 и 12 мес.), составив соответственно 51–29–20–18 доз.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что основная трансфузионная нагрузка при коррекции анемии приходится на первые 3 месяца от начала ИСТ, а в последующем снижается по мере становления ремиссии. На сроки достижения ремиссии и трансфузионной независимости, по-видимому, влияет не только тяжесть АА, но и адекватность проводимой ИСТ.