

ГЕМАТОЛОГИЯ и ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

1' 2016

КВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В ЯНВАРЕ 1956 ГОДА

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1 ТОМ 61

Учредитель журнала ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

ПОЧТОВЫЙ АДРЕС РЕДАКЦИИ:

115088, Москва,
ул. Новоослаповская, д. 5, стр. 14
ОАО «Издательство "Медицина"»

ТЕЛЕФОН РЕДАКЦИИ:

+7-495-670-65-94

E-mail: RBelGT@yandex.ru

Зав. редакцией *М. Ю. Белоусова*

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

Тел./факс +7-495-678-64-84

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели

Редактор *И. Я. Таджикиев*

Художественный редактор
М. Б. Белякова

Верстка *С. М. Мешкорудникова*

Сдано в набор 18.02.16.
Подписано в печать 01.12.15.
Формат 60 x 88 1/8.
Печать офсетная.
Печ. л. 25.
Усл. печ. л. 24,5.
Уч.-изд. л. 25,7.
Заказ 156.

E-mail: oao-meditsina@mail.ru

WWW страница: www.medlit.ru

ЛР № 010215 от 29.04.97 г.

Журнал зарегистрирован
в Роскомнадзоре РФ.

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС 77-36821 от 14 июля 2009 г.
Отпечатано в типографии
ООО "Подольская Периодика",
142110, г. Подольск, ул. Кирова, 15

Каталог АО "Роспечать":

Индекс 71426

Объединенный каталог "Пресса России":

Индекс 41284

Подписка через интернет:

www.akc.ru, www.ppressa-rf.ru

Подписка

на электронную версию журнала:
elibrary.ru

ISSN 0234-5730 (Print).

ISSN 2411-3042 (Online).

Гематология и трансфузиология. 2016.
Т. 61. № 1 (Прил. 1), 1–200.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор журнала

ВОРОБЬЕВ Андрей Иванович, академик РАН,
доктор мед. наук, профессор

Заместитель главного редактора

ГОРОДЕЦКИЙ Владимир Матвеевич, член-корр. РАН,
доктор мед. наук, профессор

Ответственный секретарь (трансфузиология), научный редактор

ГАЛСТЯН Геннадий Мартинович, доктор мед. наук

Ответственный секретарь (гематология)

ТРОИЦКАЯ Вера Витальевна, кандидат мед. наук

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ:

Бирюкова Людмила Семеновна, доктор мед. наук
Васильев Сергей Александрович, доктор мед. наук, профессор
Воробьев Иван Андреевич, член-корр. РАЕН, доктор биол. наук, профессор
Голенков Анатолий Константинович, доктор мед. наук, профессор
Головкина Лариса Леонидовна, доктор мед. наук
Домрачева Елена Васильевна, доктор мед. наук, профессор
Донсков Сергей Иванович, доктор мед. наук, профессор
Козинец Геннадий Иванович, доктор мед. наук, профессор
Мамонов Василий Евгеньевич, кандидат мед. наук
Масчан Алексей Александрович, доктор мед. наук, профессор
Османов Евгений Александрович, доктор мед. наук, профессор
Паровичникова Елена Николаевна, доктор мед. наук
Рагимов Геidar Алекперович, доктор мед. наук, профессор
Савченко Валерий Григорьевич, академик РАН, доктор мед. наук, профессор
Судариков Андрей Борисович, доктор биол. наук
Тупицын Николай Николаевич, доктор мед. наук, профессор
Франк Георгий Авраамович, член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор
Хватов Валерий Борисович, доктор мед. наук, профессор
Хорошко Нина Дмитриевна, доктор мед. наук, профессор
Чернов Вениамин Михайлович, доктор мед. наук, профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Абдулкадыров Кудрат Мугутдинович (Санкт-Петербург, Россия), Афанасьев Борис Владимирович (Санкт-Петербург, Россия), Берковский Арон Ленидович (Москва, Россия), Дризе Нина Иосифовна (Москва, Россия), Карякин Александр Вадимович (Москва, Россия), Калинин Николай Николаевич (Москва, Россия), Ковалева Лидия Григорьевна (Москва, Россия), Криволапов Юрий Александрович (Санкт-Петербург, Россия), Лукина Елена Алексеевна (Москва, Россия), Менделеева Лариса Павловна (Москва, Россия), Мисюрин Андрей Витальевич (Москва, Россия), Никитин Иван Куприянович (Москва, Россия), Поспелова Татьяна Ивановна (Новосибирск, Россия), Рукавицын Олег Анатольевич (Москва, Россия), Сахибов Яшен Даминович (Москва, Россия)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА:

Бахрамов Саиджалол Махмудович (Ташкент, Республика Узбекистан), Идельсон Лев Иосифович (Иерусалим, Израиль), Новак Василий Леонидович (Львов, Украина), Перехрестенко Петр Михайлович (Киев, Украина)



GEMATOLOGIYA i TRANSFUZIOLOGIYA

1' 2016

FREQUENCY 4 ISSUES PER YEAR

HEMATOLOGY AND TRANSFUSIOLOGY

FOUNDED IN 1956

SUPPLEMENT N 1 VOL. 61

Founder of the Journal Hematology Research Center, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-Chief Vorobiev Andrey I., academician of Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, professor

Deputy Editor

Gorodetsky Vladimir M., corresponding member of Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, professor

Executive Editor of Transfusiology

Scientific Editor

Galstyan Gennady M., MD, PhD, DSc

Executive Editor of Haematology

Troitskaya Vera V., MD, PhD

Editorial Board:

Biryukova Ludmila S., MD, PhD, DSc; Vasiliev Sergey A., MD, PhD, DSc, prof.; Vorobiev Ivan A., corresponding member of Russian Academy of Natural Sciences, BD, PhD, DSc, prof.; Golenkov Anatoliy K., MD, PhD, DSc, prof.; Golovkina Larisa L., MD, PhD, DSc; Domracheva Elena V., MD, PhD, DSc, prof.; Donskov Sergey I., MD, PhD, DSc, prof.; Kozinets Gennady I., MD, PhD, DSc, prof.; Mamonov Basil E., MD, PhD; Maschan Alexey A., MD, PhD, DSc, prof.; Osmanov Eugeniy A., MD, PhD, DSc, prof.; Parovichnikova Elena N., MD, PhD, DSc; Rahimov Heydar A., MD, PhD, DSc, prof.; Savchenko Valeriy G., academician Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, prof.; Sudarikov Andrey B., BD, PhD, DSc; Tupitsin Nicholay N., MD, PhD, DSc, prof.; Frank George A., corresponding member of Russian Academy of Medical Sciences, MD, PhD, DSc, prof.; Hvatov Valeriy B., MD, PhD, DSc, prof.; Khoroshko Nina D., MD, PhD, DSc, prof.; Chernov Benyamin M., MD, PhD, DSc, prof.

Advisory Board

Abdulkadyrov Kudrat M. (St. Petersburg, Russia), Afanasyev Boris V. (St. Petersburg, Russia), Berkovskiy Aron L. (Moscow, Russia), Drize Nina I. (Moscow, Russia), Karyakin Alexander V. (Moscow, Russia), Kalinin Nikolay N. (Moscow, Russia), Kovaleva Lydia G. (Moscow, Russia), Krivolapov Yuri A. (Saint-Petersburg, Russia), Lukina Elena A. (Moscow, Russia), Mendeleeva Larisa P. (Moscow, Russian), Misyurin Andrey V. (Moscow, Russia), Nikitin Ivan K. (Moscow, Russia), Pospelova Tatiana I. (Novosibirsk, Russia), Rukavitsyn Oleg A. (Moscow, Russia), Sakhibov Yashen D. (Moscow, Russia)

International Advisory Board

Bakhramov Saidzhalol M. (Tashkent, Uzbekistan), Idelson Lev I. (Jerusalem, Israel), Novak Vasily L. (Lviv, Ukraine), Perehrestenko Peter M. (Kiev, Ukraine)

Уважаемые читатели!

III Конгресс гематологов России пройдет в апреле 2016 г. в городе Москве. Организаторами мероприятия являются Министерство здравоохранения Российской Федерации, ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Национальное гематологическое общество, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Национальное общество детских гематологов и онкологов, Российское профессиональное общество онкогематологов.

III Конгресс посвящен проблемам разработки и внедрения новых методов диагностики и лечения заболеваний системы крови у взрослых и детей с доказательной объективной оценкой долгосрочных результатов эффективности терапии, базирующихся на данных российских и международных клинических исследований, фундаментальных и поисковых научно-исследовательских и прикладных работ.

Гематология, являясь интегральной областью внутренних болезней человека, по праву находится на передовом рубеже российской медицинской науки, основным концептуальным решением которой, является обоснование выбора и становление наукоемких технологий программной поэтапной терапии, внедрение в практику клинициста достоверных результатов фундаментальных и прикладных, популяционных и клинико-эпидемиологических исследований, позволяющих повысить качество, эффективность и доступность специализированной, в том числе высокотехнологической медицинской помощи больным (взрослым и детям) заболеваниями системы крови.

Проведение данного научно-практического мероприятия весьма значимо и для специалистов клинического профиля – детских и взрослых гематологов и онкогематологов, и для ведущих российских и зарубежных ученых – мировых лидеров в области фундаментальных исследований физиологии и патологии кроветворения, патоморфологии, молекулярной биологии и генетики, микробиологии и вирусологии. В рамках проведения III Конгресса запланированы образовательные лекции, пленарные и секционные заседания, специальная постерная секция. Будут открыты дискуссионные площадки для прямого публичного представления данных и обмена новейшей информацией всех участников и гостей III Конгресса.

В работе III Конгресса примут участие зарубежные ученые из Германии, США, Италии, Франции, Испании.

Широту тематического охвата тщательно разработанной программы III Конгресса наиболее полно отражает перечень вопросов, планируемых к рассмотрению:

- Современная диагностика, мониторинг и дифференциальное лечение острых и хронических лейкозов у взрослых и детей, основанные на данных проспективных клинических исследований и изучаемых молекулярно-генетических, клеточных и морфологических механизмов лейкемогенеза;
- Практическая реализация концепции обеспечения трансфузионной безопасности гематологических больных;
- Фундаментальные исследования и научно-практическая значимость (прикладное значение) изучения новых методов профилактики иммунологических и инфекционных осложнений при трансплантации гемопоэтических стволовых кроветворных клеток костного мозга и периферической крови у взрослых и детей. Национальный регистр доноров костного мозга, проблемы и перспективы. Поиск новых молекулярных «мишеней» с целью создания новых лекарственных средств направленного действия;
- Современная дифференциальная патогенетическая диагностика лимфопролиферативных и миелолифолиферативных заболеваний системы крови с учетом новых критериев молекулярной диагностики опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей по классификации ВОЗ в редакции 2016 г.;
- Современная тактика лечения больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), ведения беременности у больных ПНГ и алгоритмы применения ингибиторов активации системы комплемента у больных ПНГ в рамках рассматриваемых Национальных клинических рекомендаций;
- Особенности течения, диагностики и лечения различных форм аплазий костного мозга (апластической анемии с ПНГ-клоном, гипопластических вариантов миелодиспластических синдромов, врожденных синдромов костно-мозговой недостаточности) у взрослых и детей;
- Современная диагностика и лечение множественной миеломы, основанные на молекулярно-биологических исследованиях и визуализационных технологиях, интенсивных высокодозных программах с использованием новейших лекарственных препаратов и трансплантации костного мозга. Роль и место трансплантации аутологичного костного мозга в лечении множественной миеломы и лимфом;
- Новые технологии диагностики и лечения нарушений свертывающей системы крови. Алгоритмы персонализированной терапии пациентов гемофилией, болезнью Виллебранда, гиперкоагуляционными расстройствами на основе применения интегральных гемостазиологических тестов. Стандартизация контроля качества гемостатической и антикоагулянтной терапии наследственных и приобретенных коагулопатий. Современная оценка фибринолитических реакций при беременности с целью предупреждения повышенного тромбообразования и снижения риска невынашиваемости. Современные аспекты терапии тромбозов у детей;
- Новые терапевтические подходы лечения агрессивных и индолентных лимфом, других лимфолифолиферативных заболеваний, в том числе у пациентов с гериатрическими синдромами и коморбидностью;
- Морфологическая и молекулярно-генетическая диагностика Ph-негативных миелолифолиферативных заболеваний с выбором оптимальных практических решений современной терапии с учетом накопленных данных клинических исследований;
- Алгоритмы дифференциальной диагностики, оценки функциональных особенностей тромбоцитов при иммунной тромбоцитопении взрослых и детей, эффективности и безопасности применения агонистов рецептора тромбопоэтина в терапии первичной иммунной тромбоцитопении;
- Современная микробиология и терапия инфекционных осложнений у взрослых и детей с нарушениями иммунитета;
- Новые подходы к диагностике орфанных метаболических заболеваний (болезнь Гоше, болезнь Фабри), наследственных и приобретенных аутоиммунных гемолитических анемий и современные возможности их терапии;
- Популяционные и эпидемиологические исследования в гематологии. Регистры (национальные, региональные, мульти- и моно-зоологические) как базовые инструменты клинико-эпидемиологических исследований. Принципы и методы практической организации сбора эпидемиологических данных. Проблемы идентификации и мониторинга целевых популяций;
- Консолидация и интеграция российских профильных профессиональных сообществ с международными гематологическими ассоциациями (Европейское общество гематологов (ЕНА)).

Столь обширная повестка работы III Конгресса несомненно подразумевает участие специалистов, смежных с гематологией клинических дисциплин – реаниматологов, трансфузиологов, хирургов, нефрологов, ортопедов, акушеров-гинекологов, а также биостатистиков и математиков. Мульти- и междисциплинарные направления в гематологии всегда были базовой основой проведения доказательных научно-клинических исследований, они высоко приоритетны в настоящее время и служат залогом открытости и достоверности представляемой на III Конгрессе научно-клинической информации.

Всего поступило более 400 тезисов, Авторы более 100 работ были приглашены для размещения своих работ на постерной экспозиции.

СОДЕРЖАНИЕ

МАТЕРИАЛЫ ДОКЛАДОВ III КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ

Аришанская Е.Г., Семочкин С.В., Иванова В.Л., Птушкин В.В. Опыт применения элтромбопага в терапии хронической иммунной тромбоцитопении	12	Маркова И.В., Наместников Ю.А., Смирнова О.А., Головина О.А., Афанасьев Б.В., Папаян Л.П. Индивидуальный подход к подбору дозы и режима введения препаратов шунтирующей терапии при оперативных вмешательствах у больных ингибиторной формой гемофилии	22
Ахмерзаева З.Х., Паровичникова Е.Н., Русинов М.А., Зотина Е.Н., Гаврилова Л.В., Приступа А.С., Вопиллина Н.А., Борисенкова Е.А. Куликов С.М. Показатели заболеваемости острыми лейкозами в отдельных регионах РФ	12	Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Колошейнова Т.И., Егорова Е.К., Калинина М.В. Диагностический подход при тромбоцитопении	23
Быкова Н.А., Малько Д.Б., Вдовин А.С., Филькин С.Ю., Ефимов Г.А. Вклад минорных антигенов гистосовместимости в формирование РТПХ и РТПО после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток	13	Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Колошейнова Т.И., Грицай Л.Н., Губина Ю.В., Есенина Т.В., Зотина Е.Н., Зотова И.И., Иванова В.Л., Калинина М.В., Контиевский И.Н., Кузуб Е.И., Пяткова О.А., Савинова М.Т., Сосункевич Е.Ю. Черемисина Е.Б., Куликов С.М. Промежуточные результаты Регистра взрослых больных первичной иммунной тромбоцитопенией	23
Виноградова М.А., Михайлова Е.А., Кирсанова Т.В., Фидарова З.Т., Шмаков Р.Г. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия и беременность	14	Минаева Н.В., Хоробрых М.Н., Зорина Н.А., Парамонов И.В., Логинова М.А., Малышева Н.А., Шерстнев Ф.С., Исаева Н.В. Опыт обеспечения аллогенными гемопоэтическими стволовыми клетками отечественных трансплантационных центров	24
Горенкова Л.Г., Кравченко С.К. Результаты и перспективы лечения анапластической крупноклеточной лимфомы у взрослых пациентов	14	Моисеев И.С., Пирогова О.В., Алянский А.Л., Бабенко Е.В., Дарская Е.И., Слесарчук О.А., Бондаренко С.Н., Афанасьев Б.В. Риск-адаптированная стратегия профилактики реакции «трансплантат против хозяина» на основе посттрансплантационного циклофосфана при родственных, неродственных и гаплоидентичных трансплантациях	24
Гребенюк Л.А., Обухова Т.Н., Алимова Г.А., Шишигина Л.А., Клеина И.В., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Анализ сложных хромосомных нарушений и комплексных кариотипов больных МДС и ОМЛ молекулярно-цитогенетическими методами	15	Новиков В.А., Галстян Г.М., Костина И.Э. Ультразвуковое исследование легких у больных с острой дыхательной недостаточностью	25
Деженкова А.В., Сысоева Е.П., Соловьева Т.И., Лукина Е.А. Характеристика метаболизма железа у больных с тромбозами портальной системы	15	Овечкина В.Н., Бондаренко С.Н., Морозова Е.В., Моисеев И.С., Слесарчук О.А., Екушев К.А., Смирнова А.Г., Бабенко Е.В., Гиндина Т.Л., Бархатов И.М., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Эффективность и безопасность применения 5-азациитидина после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных острым миелобластным лейкозом и миелодиспластическим синдромом	25
Дёмина И.А., Пантелеев М.А. Исследование функции тромбоцитов и плазменного звена гемостаза при терапии иммунной тромбоцитопении синтетическим стимулятором ТРО-Р ромиплостим у взрослых	16	Осипова О.А., Костина И.Э., Данишян К.И. КТ-диагностика солидных поражений селезенки: КТ-картина (опыт 20-летнего наблюдения)	26
Дубина И.А., Первакова М.Ю., Суркова Е.А., Булгакова Т.В., Блинова Т.В., Лапин С.В. Методы выявления свободных легких цепей иммуноглобулинов для диагностики моноклональных гаммапатий	16	Попова М., Волкова А., Айзсилникс О., Пинегина О., Игнатьева С., Екушев К., Слесарчук О., Владовская М., Зубаровская Л., Клишко Н., Афанасьев Б. Инвазивные микозы у реципиентов трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток подросткового возраста и молодых взрослых	26
Звягин И.В., Мамедов И.З., Татаринова О.В., Комеч Е.А., Курникова Е.Е., Масчан А.А., Масчан М.А., Чудаков Д.М. Мониторинг клонального репертуара Т-лимфоцитов при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток	17	Русинов М.А., Зозуля Н.И., Жулев Ю.А., Колоток С.Е., Куликов С.М. Проблема идентификации объектов популяции при объединении данных из множественных источников при работе с регистром гемофилии	27
Зозуля Н.И., Андреева Т.А. Инновационные технологии оказания медицинской помощи больным гемофилией	17	Скляр И., Пичугин А.М., Васецкий Е.С., Разин С.В., Яровая О.В. Роль трехмерной организации генома и компартиментализации ядра в рекомбинации локуса генов тяжелых цепей иммуноглобулинов	27
Зотова И.И., Грицаев С.В., Шилова Е.Р., Потихонова Н.А., Абдулкадыров К.М., Четчин А.В. Агонисты рецептора тромбоцитина в лечении первичной иммунной тромбоцитопении: эффективность и безопасность в повседневной клинической практике	18	Соловьев М.В., Менделеева Л.П., Покровская О.С., Грибанова Е.О., Накастов И.М., Гемдзян Э.Г., Володичева Е.М., Анчукова Л.В., Фролова М.В., Меньшикова С.Н., Осюнихина С.М., Машнина Н.Н., Войцеховский В.В., Филатова Е.А., Беляева С.С., Борисенкова Е.А., Верхогляд И.С., Мостовая В.З., Воронова Е.В., Лапин В.А., Гвоздарева Ю.О., Гриценко Т.А., Давыдова Ж.А., Калиновская Е.Ю., Цинченко Я.Д., Кириллова Е.Г., Капранов К.Д., Капорская Т.С., Киселева М.Я., Константинова Т.С., Кензова Т.И., Шакиров И.И., Мартынова Е.В., Михалев М.А., Патраковва Е.В., Попова Н.Б., Поспелова Т.И., Рачкова Н.Н., Савинова М.Т., Самойлова О.С., Морозов Д.Н., Алексеева А.Н., Давыча Т.М., Тарабенко Е.В., Савченко В.Г. Эпидемиология множественной миеломы в России (результаты многоцентрового межрегионального исследования)	28
Казанкова А.А., Свиринов П.В., Ларина Л.Е., Петров В.Ю., Дониш Е.К., Разумовский А.Ю., Алхасов А.Б., Лаврентьева И.Н., Яценко Е.А., Агеев Э.В. Современные аспекты терапии тромбозов у детей. Синдром Багда-Киари: трансплантация печени	18	Фёдорова А.В., Хрульнова С.А., Фролова И.Н., Клясова Г.А. Антибиотикорезистентность госпитальных штаммов <i>Enterococcus</i> spp, выделенных из гемокультуры больных гемобластозами: результаты многоцентрового исследования	28
Клясова Г.А., Охмат В.А., Васильева В.А., Попова М.О., Капорская Т.С., Свешичкова Ю.В., Капранов К.Д., Торопова И.Ю., Солопова Г.Г., Загоскина Т.П., Мелкова К.Н., Коробицына О.В., Ларионова В.Б., Богдан Т.А., Крючкова И.В., Аслания К.С., Моторин Д.В., Приступа А.С., Блохина Е.В., Скоробогатова Е.В., Россиев В.А., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Инвазивные микозы у больных острыми лейкозами и у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток. Результаты многоцентрового проспективного наблюдательного исследования в России (RIFI)	19	Фидарова З.Т., Михайлова Е.А., Гальцева И.В., Луговская С.А., Устинова Е.Н., Троицкая В.В., Гаврилова Ю.О., Капранов Н.М., Абрамова А.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Результаты мониторинга ПНГ-клона у больных апластической анемией в процессе иммуносупрессивной терапии	29
Коробова А.Г., Хрульнова С.А., Клясова Г.А. Генотипирование энтеробактерий с продукцией β-лактамаз расширенного спектра, выделенных из гемокультуры и со слизистой оболочки прямой кишки, у больных с заболеваниями системы крови	20	Хрульнова С.А., Фёдорова А.В., Клясова Г.А. Гены вирулентности у штаммов <i>Enterococcus</i> spp., выделенных из гемокультуры у больных гемобластозами	29
Кузнецова П.И., Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Шабалина А.А., Лагода О.В., Четчин А.О., Меоведев Р.Б., Танаиан М.М. Особенности цереброваскулярной патологии при миелопролиферативных заболеваниях	20		
Кулагин А.Д., Климова О.Х., Руакокова Т.А., Бабенко Е.В., Алянский А.Л., Афанасьев Б.В. Приобретенная апластическая анемия: можно ли улучшить результаты лечения в 2016 г.?	21		
Ламов Н.А., Рубцов М.А., Разин С.В., Яровая О.В. Пространственная мобильность поврежденных генов <i>AML1</i> и <i>MLL</i> как предпосылка возникновения вторичных лейкозов	21		
Макарова П.М., Галстян Г.М., Паровичникова Е.Н., Гемдзян Э.Г., Кузьмина Л.А., Дризе Н.И. Применение мультипотентных мезенхимных стромальных клеток для лечения септического шока у больных в состоянии агранулоцитоза	22		

ПОСТЕРЫ III КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ

- Абрамова Т.В., Обухова Т.Н., Покровская О.С., Урнова Е.С., Вотякова О.М., Менделеева Л.П. Анализ общей выживаемости больных множественной миеломой в отдельных цитогенетических группах 30
- Абрамова А.В., Фидарова З.Т., Михайлова Е.А., Устинова Е.Н., Гаврилина О.А., Михальцова Е.Д., Троицкая В.В., Обухова Т.Н., Паровичникова Е.Н. Врожденные апластические анемии в практике взрослого гематолога (клинические случаи) 30
- Аль-Ради Л.С., Моисеева Т.Н., Джулакан У.Л., Ковригина А.М., Коржова С.М., Хвастунова А.Н., Двирный В.Н., Якутик И.А. Диффузная В-клеточная лимфома красной пульпы селезенки: диагностика, лечение 31
- Андреевская Е.А. Эпидемиология хронического лимфолейкоза в Забайкальском крае за период с 2010 по 2015 г. 31
- Балашова В.А., Шилова Е.Р., Семенова Н.Ю., Ругаль В.И. Колониеобразующая способность гемопоэтических стволовых клеток больных апластической анемией в зависимости от наличия ПНГ-клона 32
- Барабанчицкова М.В., Морозова Е.В., Байков В.В., Бархатов И.М., Мамаев Н.Н., Алянский А.Л., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Опыт применения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток с использованием режимов кондиционирования со сниженной токсичностью у больных миелофиброзом 32
- Бессмельцев С.С., Козлов А.В., Жиленкова Ю.И., Ивашикина Т.М. Изучение спектра мутаций бета-глобинового гена в Северо-Западном регионе России 33
- Бигильдеев А.Е., Сац Н.В., Петинати Н.А., Шипунова И.Н., Сурин В.Л., Пиеничничкова О.С., Дризе Н.И. Библиотека штрих-кодов для изучения отдела мезенхимных стволовых клеток 33
- Бутина Е.В., Минаева Н.В., Зайцева Г.А., Зорина Н.А., Киселева А.Н., Хоробрых М.Н. Оценка посттрансплантационного химеризма на основании исследования полиморфизма генов тромбофилии и фолатного цикла 34
- Ветохина А.В., Фадеева Т.В., Сараева Н.О., Капорская Т.С., Ребриков А.Н., Киселев И.В., Романова Е.В., Лыскова В.А., Корякина Л.Б. К проблеме антибиотикорезистентности *E. faecium* -- возбудителей сепсиса у онкогематологических больных 34
- Власова Ю.Ю., Морозова Е.В., Алянский А.Л., Бархатов И.М., Мамаев Н.Н., Афанасьев Б.В. Роль трансплантации аллогенного костного мозга в лечении больных с мутацией *T3151* при хроническом миелолейкозе 35
- Волкова А.Г., Попова М.О., Екушев К.А., Николаев И.Ю., Швецов А.Н., Слесарчук О.А., Богомолова Т.С., Игнатъева С.М., Смирнов Б.И., Зубаровская Л.С., Климо Н.Н., Афанасьев Б.В. Эпидемиология инвазивных микозов легких у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток 35
- Волкова С.А. Результаты лечения хронического миелолейкоза в Нижегородской области в обычной врачебной практике по данным сегмента федерального регистра программы 7 нозологий 36
- Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Воевода М.И., Максимов В.Н., Азеева Т.А. Статус гена *TP53* у больных диффузной В-ККЛ 36
- Габеева Н.Г., Беляева А.В., Королева Д.А., Обухова Т.Н., Ковригина А.М., Звонков Е.Е., Савченко В.Г. Опыт терапии первичной кожной диффузной В-ККЛ *leg type* с перестройкой генов *c-MYC* и *BCL-6* 37
- Гаврилина О.А., Зарубина К.И., Троицкая В.В., Соколова А.Н., Кузьмина Л.А., Обухова Т.Н., Фидарова З.Т., Сидорова А.А., Басхаева Г.А., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Дескалация цитостатического воздействия не влияет на эффективность терапии Rh-положительных острых лимфобластных лейкозов в эру ингибиторов тирозинкиназ 37
- Гаврилина О.А., Звонков Е.Е., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Габеева Н.Г., Торопова И.Ю., Лапин В.А., Канин В.В., Кузьмина Л.А., Губкин А.В., Куликов С.М., Савченко В.Г. Лечение больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой с факторами неблагоприятного прогноза по протоколу R-DA-EPOCH/R-HMA: первые результаты российского пилотного многоцентрового исследования 38
- Гармаева Т.С., Русинев М.А., Зайцев Д.А., Коновалова А.А., Ибрагимова И.Т., Гузеватых А.П., Куликов С.М. Современные методы организации контроля и управления научной деятельностью с помощью информационно-аналитических инструментов 38
- Голеньков А.К., Трифонова Е.В., Митина Т.А., Москалец О.В., Белоусов К.А., Катаева Е.В., Кедров А.В., Козарко И.Н., Козарко Б.С., Яздовский В.В., Карадулов А.В. Сравнительный анализ концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови и спинно-мозговой жидкости при множественной миеломе, осложненной опухолевой миелорадикуллопатией 39
- Головкина Л.Л., Каландаров Р.С., Стремоухова А.Г., Васильева М.Н., Пушкина Т.Д., Атрощенко Г.В., Хасигова Б.Б., Паровичникова Е.Н. Серологическая характеристика антигена weak D type 1 39
- Головкина Л.Л., Каландаров Р.С., Стремоухова А.Г., Васильева М.Н., Пушкина Т.Д., Атрощенко Г.В., Хасигова Б.Б., Паровичникова Е.Н. Серологическая характеристика антигена weak D type 2 40
- Головкина Л.Л., Каландаров Р.С., Стремоухова А.Г., Васильева М.Н., Пушкина Т.Д., Атрощенко Г.В., Хасигова Б.Б., Паровичникова Е.Н. Серологическая характеристика антигена weak D type 3 40
- Головкина Л.Л., Каландаров Р.С., Стремоухова А.Г., Васильева М.Н., Пушкина Т.Д., Атрощенко Г.В., Хасигова Б.Б., Паровичникова Е.Н. Проблемы трансфузиологической иммуногематологии и эритроцитарная генетика в их разрешении 41
- Горбенко А.С., Столяр М.А., Николаева П.А., Ольховский И.А. Сравнительные гематологические показатели и агрегация тромбоцитов у пациентов с мутациями в генах *CALR* и *JAK2* при эссенциальной тромбоцитемии и миелофиброзе 41
- Данилова Е.В., Целоусова О.М., Татаурова И.П., Васкина Е.А. Результаты программной полихимиотерапии гистиоцитоза из клеток Лангерганса у детей 42
- Дёмина И.А., Артемов А.В., Касьянов А.С., Луцкекина С.В., Кумскова М.А., Васильев С.А., Иванова А.В., Сунцова М.В., Подоплелова Н.А., Котова Я.Н., Новичкова Г.А., Буздин А.А., Пантелеев М.А. Мутация в гене *SVIL* связана с аутосомно-доминантным синдромом серых тромбоцитов 42
- Джулакан У.Л., Бидерман Б.В., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Рыжко В.В., Грибанова Е.О., Данилян К.И., Гемджян Э.Г., Сударинов А.Б., Савченко В.Г. Мутационный анализ генов иммуноглобулина при селезеночной В-клеточной лимфоме из клеток маргинальной зоны 43
- Добрылко И.А., Никитина Е.Р., Баллюзек М.Ф., Якимов Е.Н., Судницкая Ю.С., Скверчинская Е.А., Гамбарян С.П., Миндюкиев И.В. Действие противоопухолевых препаратов группы таксонидов на функциональный статус тромбоцитов 43
- Докишина И.А., Минаева Н.В., Зорина Н.А., Хоробрых М.Н., Лагунова О.Р., Исаева Н.В. Роль тандемной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при лечении множественной миеломы 44
- Дорохина Е.И., Магомедова А.У., Куликов С.М., Кременецкая А.М., Воробьев А.И., Кравченко С.К. Отдаленные результаты высокодозной химиотерапии больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой по модифицированной программе NHL-BFM-90 44
- Дрошинева Е.Д., Моор Ю.В., Хальзов К.В. Организация работы лабораторий иммунологического типирования тканей по созданию регистра доноров гемопоэтических стволовых клеток 45
- Егорова Е.К., Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Гиляздинцева Е.А., Ковригина А.М. Мультицентрическая болезнь Кастлемана ассоциированная с IgG4-связанной лимфаденопатией 45
- Жернякова А.А., Мартынкевич И.С., Шуваев В.А., Полушкина Л.Б., Фоминых М.С., Удальева В.Ю., Зотова И.И., Шихбабаева Д.И., Абдулкадыров К.М. Молекулярно-генетический фенотип и особенности течения эссенциальной тромбоцитемии 46
- Захарова Н.В., Подоплелова Н.А., Демина И.А., Кумскова М.А., Васильев С.А., Пантелеев М.А. Активация фактора XII на поверхности тромбоцитов и его ингибирование тромбоцитарным секретом 46
- Звонков Е.Е., Моисеева Т.Н., Габеева Н.Г., Смольянинова А.К., Аль-Ради Л.С., Беляева А.В., Королева Д.А., Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Первый опыт применения режима RB у больных MALT лимфомой 47
- Зозуля Н.И., Петров В.Ю., Мамаев А.Н., Андреева Т.А., Давыдкин И.Л., Перина Ф.Г., Куликов С.М., Паровичникова Е.Н. Клинический статус пациентов с ингибиторной формой гемофилии: данные российского мультицентрового наблюдательного эпидемиологического исследования 47
- Ильясова И.З., Кичигина М.Ю., Парамонова Е.В., Тумян Г.С., Трофимова О.П., Ларионова В.Б., Османов Д.Ш. Эффективность различных режимов иммунохимиотерапии при первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме 48
- Капланов К.Д., Демиденко К.В., Матвеева И.В. Варианты интенсификации терапии первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы 48
- Кирсанова Т.В., Виноградова М.А., Федорова Т.А. Атипичный гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с беременностью 49
- Климович Н.Н., Красько О.В., Козарезова Т.И. Многофакторный анализ критериев прогноза первичных миелодиспластических синдромов 49
- Королева О.М., Кузьмина Л.А., Михайлова Е.А., Паровичникова Е.Н., Фидарова З.Т., Петинати Н.А., Дризе Н.И., Гальцева И.В., Савченко В.Г. Мультипотентные мезенхимные стромальные клетки как профилактика реакции трансплантат против хозяина у больных апластической анемией после трансплантации аллогенного костного мозга от родственного донора 50
- Кочергин-Никитский К.С., Лавров А.В., Адильгереева Э.П., Смирничина С.А., Чельшева Е.Ю., Шухов О.А., Туркина А.Г., Куцев С.И. Полноэкзомный анализ ассоциации числа генных полиморфизмов с ответом на терапию ИТК больных ХМЛ 50
- Красикова П.С., Кучма Г.Б., Шухов О.А., Туркина А.Г. Результаты терапии больных хроническим миелолейкозом по данным Регистра больных ХМЛ в Оренбургской области 51
- Крючкова И.В., Сизикова С.А., Гилевич А.В., Сергеевичева В.В., Баторова Д.С. Долгосрочная выживаемость больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой высокого риска после трансплантации в первую ремиссию заболевания 51

- Кузьмина Л.А., Петинати Н.А., Дризе Н.И., Рисинская Н.В., Судариков А.Б., Васильева В.А., Дроков М.Ю., Михальцова Е.Д., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Приживление и длительное существование донорских мультипотентных мезенхимных стромальных клеток у больных после их введения в кость 52
- Кузьяева А.А., Грицаев С.В., Запирева И.М., Чубукина Ж.В., Сельцер А.В., Балашова В.А., Стельмашико Л.В., Абдулкадыров К.М. Применение винорелбина для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови у больных множественной миеломой 52
- Кучма Г.Б., Лебеденко С.А., Никулина Е.Ю., Шевель Е.Н., Козлова Л.К., Красикова П.С., Гайнуллина Г.Р. Клиническое применение Ромиплостима по незарегистрированным показаниям 53
- Лавров А.В., Адильгереева Э.П., Смирнихина С.А., Чельшева Е.Ю., Шухов О.А., Цаур Г.А., Туркина А.Г., Куцев С.И. Дифференциальная экспрессия микроРНК как прогностический фактор эффективности терапии больных хроническим миелоидным лейкозом 53
- Лазорко Н.С., Ломаиа Е.Г., Зарицкий А.Ю., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С., Фоминых М.С., Овсянникова Е.Г., Сбитякова Е.И., Матюхина Н.М., Мачюлайтене Е.Р., Абдулкадыров К.М. Эффективность ингибиторов тирозинкиназ второго поколения в качестве третьей линии терапии в хронической фазе хронического миелолейкоза 54
- Леонтьева А.А., Демина Е.А., Рябухина Ю.Е., Тумян Г.С., Трофимова О.П., Сотников В.М., Ларионова В.Б., Паромонова Е.В., Мухомотова Е.Г., Асланиди И.П., Манукова В.А., Османов Е.А. Промежуточная ПЭТ и ее клиническое значение при лечении распространенных стадий лимфомы Ходжкина по интенсивной программе EACOPP-14 54
- Лисина Е.Г., Сиordia Н.Т., Силотина А.А., Сендерова О.М., Богданов К.В., Бутылин П.А., Ломаиа Е.Г., Зарицкий А.Ю. Влияние мутационного статуса генов Jak2 и CALR на развитие тромботических осложнений при ЭТ и МФ 55
- Логонова М.А., Парамонов И.В. Новые HLA аллели в российских популяциях 55
- Лужнова Н.Н., Сараева Н.О., Никитина Ю.В., Андреева Е.О., Воскресенская Н.А. Гиперагрегационный синдром, как возможная причина тромбоза сосудистого доступа у пациентов, находящихся на программном гемодиализе 56
- Лянузов А.В., Шерстнев Ф.С., Калинин С.Л., Утемов С.В., Ветошкин К.А. Тромбозаграфический контроль эффективности применения криоконсервированного концентрата тромбоцитов у больных гемобластозами 56
- Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., Мисюрин А.Е., Барях Е.А., Воробьев В.И., Нестерова Е.С., Жиленко А.И., Горенкова Л.Г., Пенская Е.С., Марголин О.В., Кравченко С.К. Эффективность терапии R-DA-EPOCH + R-DHAP + аутоТСКК-BEAM у пациентов первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой 57
- Накостоев И.М., Грибанова Е.О., Грачев А.Е., Канаева М.Л., Данилина А.М., Журавлев В.В., Рыжко В.В. Длительная заместительная терапия пациента страдающего тромботической тромбоцитопенической пурпурой 57
- Нарейко М.В., Менделеева Л.П., Сурич В.Л., Демидова Е.Ю., Покровская О.С., Кузьмина Л.А., Грибанова Е.О., Урнова Е.С., Дроков М.Ю., Фирсова М.В., Соловьев М.В., Савченко В.Г. Влияние уровня экспрессии гена *c-MYC* и мутаций в генах *RAS* на прогноз заболевания у больных множественной миеломой 58
- Немченко И.С., Цыба Н.Н., Чельшева Е.Ю., Обухова Т.Н., Шухов О.А., Туркина А.Г. Эффективность иматиниба в лечении миелоидных опухолей, ассоциированных с реаранжировкой гена *PDGFRA* 58
- Никитин Е.А., Маркарян В.Г., Лобанова Н.А., Шубина А.В., Хужаева Н.К., Захаров О.Д., Бидерман Б.В., Обухова Т.Н., Луговская С.А., Варламова Е.Ю., Птушкин В.В. Валидационное исследование международного прогностического индекса по хроническому лимфолейкозу 59
- Никулина О.Ф., Цветаева Н.В., Шурхина Е.С., Наумова Е.В., Двирник В.Н., Луговская С.А. Эффективность лечения Ритуксимабом резистентных больных АИГА с тепловыми и холодными агглютинидами (длительное наблюдение) 59
- Новиков В.А., Галстян Г.М., Костина И.Э. Новый способ диагностики острого респираторного дистресс-синдрома у онкогематологических больных 60
- Овсянникова Е.Г., Лазорко Н.С., Сбитякова Е.И., Ломаиа Е.Г., Мартынкевич И.С., Шуваев В.А., Абдулкадыров К.М., Мачюлайтене Е.Р., Ильина Н.А., Корягина Е.В., Зарицкий А.Ю. Прогностическая значимость раннего цитогенетического ответа у пациентов с хронической фазой хронического миелолейкоза на терапию первой линии иматинибом 60
- Охмат В.А., Мальчикова А.О., Паровичникова Е.Н., Грибанова Е.О., Кравченко С.К., Галстян Г.М., Клясова Г.А. Инвазивные микозы, вызванные плесневыми грибами *non-Aspergillus* у больных гемобластозами 61
- Паина О.В., Козлов А.В., Боровкова А.С., Кожокар П.В., Разумова С.В., Екушиов К.А., Слесарчук О.А., Моисеев И.С., Пирогова О.В., Алянский А.Л., Бабенко Е.В., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Эффективность применения посттрансплантационного циклофосфана в режиме профилактики РТПХ у детей 61
- Петинати Н.А., Бигильдеев А.Е., Шипунова И.Н., Попова М.Д., Дризе Н.И., Капранов Н.М., Давыдова Ю.О., Гальцева И.В., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Изменения основных свойств мультипотентных мезенхимных стромальных клеток под действием интерферона гамма 62
- Петрова Е.В., Мартынкевич И.С., Полушкина Л.Б., Мартыненко Л.С., Иванова М.П., Цыбакова Н.Ю., Клеина Е.А., Шабанова Е.С., Четкин А.В., Абдулкадыров К.М. Влияние полиморфизма rs11554137 в гене *IDH1* на прогноз заболевания у больных острым миелоидным лейкозом 62
- Полетаев А.В., Жарков П.А., Грачева М.А., Серегина Е.А., Пионкин А.В. Применение метода «Тромбориск» у детей с тромбозом глубоких вен на фоне терапии злокачественного заболевания 63
- Полушкина Л.Б., Мартынкевич И.С., Шуваев В.А., Фоминых М.С., Цыбабаева Д.И., Петрова Е.В., Мартыненко Л.С., Иванова М.П., Цыбакова Н.Ю., Шабанова Е.С., Жернякова А.А., Абдулкадыров К.М. Молекулярно-генетический профиль пациентов с первичным миелофиброзом 63
- Попова Н.Н., Паровичникова Е.Н., Кузьмина Л.А., Васильева В.А., Дроков М.Ю., Сорокина Т.В., Михальцова Е.Д., Королева О.М., Дубняк Д.С., Савченко В.Г. Кондиционирование тиреоидной железой перед алло-ТГСК у взрослых пациентов 64
- Романова Е.В., Сараева Н.О., Капорская Т.С. Эффективность лечения пациентов с ММ в зависимости от коморбидности 64
- Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Соколов А.Н., Клясова Г.А., Куликов С.М. и Российская Группа по изучению ОЛ. Долгосрочные результаты лечения больных ОМЛ по протоколу ОМЛ-10: Российское многоцентровое рандомизированное исследование 65
- Салимов Э.Л., Каабак М.М., Рагимов А.А., Байрамалибейли И.Э., Даикова Н.Г. Плазмаферез при АВО-несовместимой трансплантации почки 65
- Сальник А.А., Мкртчян А.С., Лыжко Н.А., Мисюрин А.В. Молекулярно-цитогенетическое исследование миелолипролиферативных новообразований с помощью нового экспресс FISH-теста 66
- Самородова И.А., Бондаренко С.Н., Моисеев И.С., Медведева Н.В., Бабенко Е.В., Гиндина Т.Л., Бархатов И.М., Смирнов Б.И., Афанасьев Б.В. Эффективность высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации костного мозга при остром миелобластном лейкозе у взрослых 66
- Сидорова Ж.Ю., Грицаев С.В., Кострома И.И., Капустин С.И. Особенности аллельного полиморфизма генов ферментов метионинового и фолатного циклов у больных миелодиспластическим синдромом 67
- Сидорова А.А., Звонков Е.Е., Судариков А.Б., Северина Н.А., Габеева Н.Г., Ковригина А.М., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Характеристика больных диффузной В-ККЛ с мутацией L265P MYD88 67
- Смирнова С.Ю., Сидорова Ю.В., Бидерман Б.В., Паровичникова Е.Н., Сычевская К.А., Рыжикова Н.В., Суоариков А.Б. Эволюция клонов опухолевых клеток в процессе лечения острого лимфобластного лейкоза у взрослых 68
- Соколова М.А., Моисеева Т.Н., Судариков А.Б., Абдуллаев А.О., Треглазова С.А., Ковригина А.М., Немченко И.С., Туркина А.Г. Современные возможности ингибитора JAK1/2 в лечении больных миелофиброзом 68
- Солдатенков В.Е., Каргин В.Д., Капустин С.И., Шмелева В.М., Александрия Л.Р., Смирнова О.А., Папаян Л.П., Четкин А.В., Бураков В.В. Гипергомостениемия у больных гемофилией: возможный ген и влияние на течение заболевания 69
- Соловьев М.В., Менделеева Л.П., Гальцева И.В., Покровская О.С., Фирсова М.В., Нарейко М.В., Урнова Е.С., Давыдова Ю.О., Кузьмина Л.А., Гемдзян Э.Г., Савченко В.Г. Значение минимальной остаточной болезни после трансплантации аутологичных стволовых клеток при множественной миеломе 69
- Солопова Г.Г., Пирумова В.П. Эмпирические протоколы противинфекционной терапии в практике детского онко-гематологического стационара 70
- Сорокина Т.В., Шипунова И.Н., Бигильдеев А.Е., Петинати Н.А., Дризе Н.И., Туркина А.Г., Чельшева Е.Ю., Шухов О.А., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Способность мультипотентных мезенхимных стромальных клеток больных гемобластомами к поддержанию нормальных кровяных клеток-предшественников изменена 70
- Столяр М.А., Горбенко А.С., Михалёв М.А., Ольховский И.А. Экспрессия мРНК мутантного аллеля JAK2V617F как диагностический маркер при хронических миелолипролиферативных опухолях 71
- Столяр М.А., Горбенко А.С., Овсянникова В.В., Васильев Е.В., Москов В.И., Ольховский И.А. К вопросу о диагностической значимости определения HIF1a при хронических онкогематологических заболеваниях 71
- Столяр М.А., Горбенко А.С., Васильев Е.В., Москов В.И., Овсянникова В.В., Ольховский И.А. Баланс HIF2a/HIF1a определяет уровень экспрессии генов янускиназы 2 (JAK2) и кальретрикулина (CALR) в клетках периферической крови у больных ХМЛ 72
- Суборцева И.Н., Меликян А.Л., Ковригина А.М., Судариков А.Б. Латентная истинная полицитемия 72

- Тезиков Ю.В., Литатов И.С., Куцузова О.А. **Фибронектин как маркер состояния гиперкоагуляции у беременных с осложненным течением ранних сроков гестации** 73
- Тихонова В.В., Кесаева Л.А., Крутов А.А., Мисюрин Е.Н., Туркина А.Г., Чельшьева Е.Ю., Новицкая Н.В., Османов Е.А., Мисюрин А.В. **Новые методы исследования мутаций киназного домена BCR-ABL у больных ХМЛ1, резистентных к терапии ингибиторами тирозинкиназ** 73
- Треглазова С.А., Абдуллаев А.О., Макарик Т.В., Суборцева И.Н., Мелихан А.Л., Судариков А.Б. **Исследование мутаций JAK2V617F, MPL W515L/K и 9 экзона гена CALR у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией** 74
- Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Соколов А.Н., Кохно А.В., Гаврилина О.А., Сидорова А.А., Фидарова З.Т., Махина С.А., Галстян Г.М., Кузьмина Л.А., Латин В.А., Сердюк О.Д., Кравцова И.В., Капторская Т.С., Киселев И.В., Ребриков А.Н., Савченко В.Г. **Беременность не является противопоказанием для включения в протокол терапии острого лимфобластного лейкоза по программе OJL1-2009** 74
- Туполева Т.А., Игнатова Е.Н., Тихомиров Д.С., Романова Т.Ю., Ярославцева Н.Г., Гуляева А.А., Гапонова Т.В. **Динамика инфицированности вирусам гепатитов В и С больных заболеваниями системы крови** 75
- Февралева И.С., Рисинская Н.В., Сударики А.Б. **Использование мультиплексной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени для мониторинга микрохимеризма после аллогенной трансплантации костного мозга** 75
- Федорова Д.В., Жарков П.А. **Тромботические наложения на центральных венозных катетерах как фактор риска развития катетер-ассоциированных тромбозов глубоких вен у детей** 76
- Фирсова М.В., Менделеева Л.П., Покровская О.С., Галстян Г.М., Модел С.В., Урнова Е.С., Соловьев М.В., Нарейко М.В., Кузьмина Л.А., Савченко В.Г. **Проведение ауто-ТСКК пациентам с ММ и сопутствующей кардиальной патологией** 76
- Фоминых М.С., Абдулкадыров К.М., Туркина А.Г., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С., Цаур Г.А., Бедерак Н.В., Чельшьева Е.Ю., Шухов О.А., Абдуллаев А.О., Удалова В.Ю., Зотова И.И., Шихбабаева Д.И., Полушкина Л.Б., Иванова М.П., Петрова Е.В., Мартыненко Л.С., Клеина Е.В., Цыбакова Н.Ю. **Взаимосвязь уровня BCR-ABL на 12 месяцев таргетной терапии хронического миелолейкоза с индивидуальными характеристиками раннего ответа на лечение** 77
- Хамаганова Е.Г., Паровичникова Е.Н., Кузьмина Л.А., Куликов С.М., Кузьминова Е.П., Чапова Р.С., Юшкова А.А., Савченко В.Г. **Влияние отсутствующего HLA-лиганда для KIR-рецептора на результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных острыми миелоидными лейкозами** 77
- Хамаганова Е.Г., Кузьминова Е.П., Юшкова А.А., Чапова Р.С., Чурреева Т.П., Гапонова Т.В., Савченко В.Г. **Распределение HLA-гаплогрупп в регистре доноров костного мозга ФГБУ ГНЦ МЗ РФ** 78
- Цаур Г.А., Майер К., Ригер Т.О., Ольшанская Ю.В., Матвеева Е.А., Флейшман Е.В., Сокова О.И., Аракаев О.Р., Стрелова О.В., Шориков Е.В., Савельев Л.И., Маршалек Р., Фечина Л.Г. **Локализации точки разрыва в ДНК гена MLL и исходы терапии у детей первого года жизни с острыми лейкозами** 78
- Чагорова Т.В., Гладышева Н.В., Демидова Е.Г., Киселева И.В., Попова А.И. **Результаты лечения первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы** 79
- Чельшьева Е.Ю., Туркина А.Г., Чабаева Ю.А., Полушкина Е.С., Шмаков Р.Г., Куликов С.М. **Регистр случаев беременности при хроническом миелолейкозе: клинико-демографическая характеристика пациентов** 79
- Чельшьева Е.Ю., Туркина А.Г., Шуваев В.А., Гусарова Г.А., Быкова А.В., Шухов О.А., Вахрушева М.В., Фоминых М.С., Абдуллаев А.О., Сударики А.Б., Мартынкевич И.С., Абдулкадыров К.М. **Результаты наблюдения без терапии ингибиторами тирозинкиназ у больных хроническим миелолейкозом с глубоким молекулярным ответом** 80
- Чечеткин А.В., Макеев А.Б., Киселева Е.А., Касьянов А.Д., Матвеева Т.А. **Обеспечение безопасности и качества тромбоцитного концентрата для трансфузий онкогематологическим больным** 80
- Чумаков А.А., Лебедева Л.Л., Пухликова Т.В., Зинкин В.Ю., Майорова О.А. **Генетический профиль HLA и KIR доноров банка пуповинной крови ГБУЗ «Станция переливания крови Департамента здравоохранения г. Москвы»** 81
- Шакирова А.И., Бархатов И.М., Гудожникова Я.В., Романюк Д.С., Поттер А.Я., Евдокимов А.В., Бондаренко С.Н., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. **Экспрессия генов WT1, BCLC, PRAME, EVII и PRAME в оценке вероятности развития посттрансплантационных рецидивов у больных острым миелоидным лейкозом** 81
- Ярославцева Н.Г., Романова Т.Ю., Игнатова Е.Н., Овчинникова Е.Н., Тихомиров Д.С., Николаева Л.И., Гришечкин А.Е., Лейбман Е.А., Тихонова О.А., Туполева Т.А., Гапонова Т.В. **Низкие концентрации РНК ВГС в образцах крови с неопределенным результатом по анти-ВГС («серая зона»)** 82

ТЕЗИСЫ III КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ

- Абрамова Т.В., Обухова Т.Н., Гребенюк Л.А., Покровская О.С., Вотякова О.М., Нарейко М.В., Менделеева Л.П. **Цитогенетические аномалии при множественной миеломе** 83
- Аль-Ради Л.С., Моисеева Т.Н., Смирнова С.Ю., Шутов С.А., Данилян К.И., Шмаков Р.Г. **Лечение волосатоклеточного лейкоза у беременной пациентки** 83
- Анисимова Е.В., Донсков С.И. **Опыт приготовления тестового реагента для определения антигена KEL2 (Cellano) упрощенным методом на плоскости** 84
- Антипова А.С., Баранова О.Ю., Френкель М.А. **Клинико-лабораторные особенности и прогноз острых лейкозов со смешанным фенотипом** 84
- Аршанская Е.Г., Иванова В.Л., Птушкин В.В. **Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: данные московского регистра** 85
- Бадмажапова Д.С., Чернова Н.Г., Синицына М.Н., Обухова Т.Н., Никулина Е.Е., Звонков Е.Е. **Случай успешного лечения нодальной лимфомы из клеток маргинальной зоны** 85
- Бадмажапова Д.С., Чернова Н.Г., Ахмерзаева З.Х., Синицына М.Н., Рыжикова Н.В., Двирный В.Н., Звонков Е.Е. **Случай успешного лечения нейрорецидива Т-лимфобластной лимфомы** 86
- Байбулатова А.Ф., Бакиров Б.А. **Факторы прогноза у пациентов с заболеваниями системы крови в критическом состоянии** 86
- Барламов П.Н., Голубева М.Е., Митин А.А., Янчина С.Е. **Опыт применения ромиплостима (препарат энплеит) у больных иммунной тромбоцитопенией** 87
- Бархатов И.М., Евдокимов А.В., Шакирова А.И., Романюк Д.С., Козлов А.В., Бондаренко С.Н., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. **Исследование кинетики донорского химеризма с целью оценки вероятности развития рецидива после алло-ТГСК у пациентов с острыми лейкозами** 88
- Бархатов И.М., Смыкова О.Г., Шакирова А.И., Бондаренко С.Н., Романюк Д.С., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. **Прогностическое значение микрохимеризма в развитии острой РТПХ после гапло-ТГСК** 88
- Бархатов И.М., Цветков Н.Ю., Шакирова А.И., Романюк Д.С., Смыкова О.Г., Чухловин А.Б., G. Wagetaker, Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. **Роль функциональных характеристик стромальных клеток костного мозга реципиента в посттрансплантационной реконституции гемопоэза** 89
- Басхаева Г.А., Троицкая В.В., Сидорова А.А., Галстян Г.М., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. **Случай развития синдрома гепарининдуцированной тромбоцитопении у больной острым промиелоцитарным лейкозом** 89
- Бахтина В.И., Кравченко С.К., Демко И.В., Виноградова Е.Ю., Москов В.И., Ольховик Т.И. **Анализ детальности больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом в Красноярском крае** 90
- Беликов Н.Е., Грибова И.В., Синауридзе Е.И., Варфоломеев С.Д., Ходонов А.А., Демина О.В. **Взаимодействие антагонистов рецептора тромбоспандина А2 – 5-замещенных 3-пиридилизоксазолов с рецепторами мембраны тромбоцита** 90
- Березина О.В., Поспелова Т.И., Филипенко М.Л. **Дополнительные молекулярные маркеры риска развития фолликулярной лимфомы** 91
- Бидерман Б.В., Степанова Е.А., Рехтина И.Г., Соловьев М.В., Сударики А.Б. **Мутации в гене уромодулина у больных множественной миеломой** 91
- Богатырева Т.И., Неприна Г.С., Данилова М.А., Хаит С.Е., Павлов В.В. **Особенности субпопуляционного состава лимфоцитов у больных лимфомой Ходжкина с абсолютной лимфоцитопенией в дебюте заболевания** 92
- Бойченко Э.Г. **Актуальные вопросы организации и методологического совершенствования гематологической помощи детям в условиях мегаполиса** 92
- Боровкова А.С., Паина О.В., Разумова С.В., Кожокарь П.В., Екушов К.А., Семенова Е.В., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. **Случай успешной трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток с введением циклофосфана у пациента с болезнью Фарбера** 93
- Будник И.А. **Различный эффект препаратов фактора фон Виллебранда и фибриногена на адгезию тромбоцитов и формирование кровяного сгустка при первичной иммунной тромбоцитопении** 94
- Буланова Ю.К. **Прогностическое значение количества лейкоцитов при острых лейкозах** 94
- Бутина Е.В., Никитин Д.А., Синцова Н.В., Зайцева Г.А. **Диагностика аллоиммунной тромбоцитопении новорожденных** 95
- Васильев С.А., Колосова Л.Ю., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Двирный В.Н., Зозуля Н.И., Лихачева Е.А., Бурячковская Л.И., Сафонова Т.И., Гордизде Л.А., Кумскова М.А., Лаврова П.С., Мазуров А.В. **Диагностика аномалии Мея-Хегглина (2 клинических наблюдения)** 95
- Васильева В.А., Паровичникова Е.Н., Кузьмина Л.А., Дроков М.Ю., Михальцова Е.Д., Королева О.М., Дубняк Д.С., Савченко В.Г. **Анализ клеточных субпопуляций у пациентов после алло-ТГСК при применении альтернативной ветви иммуносупрессивной терапии** 96

- Васкина Е.А., Данилова Е.В., Татаурова И.П., Целоусова О.М., Минаева Н.В., Зорина Н.А., Бутина Е.В. Результаты программной терапии апластической анемии у детей 96
- Вернюк М.А., Тюрина Н.Г., Червошечка А.М. Комбинированное лечение первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы желудка 97
- Войцеховский В.В., Есенина Т.В., Филатова Е.А. Профилактика тромботических осложнений при гематогенных тромбофилиях 97
- Волкова С.А. В-клеточные лимфомы: структура и результаты лечения в Нижегородской области за 2008–2015 гг. по данным федерального регистра программы 7 нозологий 98
- Волкова С.А. Результаты лечения плазмноклеточной миеломы в Нижегородской области в обычной врачебной практике по данным сегмента федерального регистра программы 7 нозологий 98
- Воронина Е.И., Агеева Т.А. Структура и морфологическая характеристика первичных лимфом центральной нервной системы в г. Новосибирске за 2013–2015 гг. 99
- Высоцкая Л.Л., Толенков А.К., Трифонова Е.В., Черных Ю.Б., Митина Т.А., Катаева Е.В., Клинушкина Е.Ф. Эффективность нилотиниба в терапии рецидивного/резистентного хронического миелолейкоза 100
- Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Соловьев М.В., Капранов Н.М., Соболева Н.П., Покровская О.С., Урнова Е.С., Кузьмина Л.А., Менделеева Л.П. Результаты иммунофенотипирования костного мозга на наличие минимальной резидуальной болезни и иммунохимического исследования сыворотки крови у больных множественной миеломой 100
- Гарифуллин А.Д., Мартынкевич И.С., Волошин С.В., Клеина Е.В., Кувшинов А.Ю., Мартыненко Л.С., Абдулкадыров К.М. Частота встречаемости генетических аномалий у больных при первичной диагностике и рецидиве/прогрессировании множественной миеломы 101
- Гладыш В.В., Робу М.В., Пласкевич И.А., Киу М.И., Мунтяну В.Г., Дурбайлова Г.С. Частота и характеристика синдрома дифференцировки у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом в различных возрастных группах 101
- Глинкина С.А., Ковригина А.М., Удовиченко А.И., Шуплецова И.А., Обухова Т.Н. Совершенствование критериев патоморфологической диагностики миелодиспластических синдромов 102
- Гольщикова О.С., Хальзов К.В., Моор Ю.В. Динамика количества тромбоцитов в периферической крови у доноров при регулярном тромбоцитаферезе 102
- Грачев А.Е., Грибанова Е.О., Накастов И.М., Клодзинский А.А., Рыжко В.В. Сочетание множественной миеломы и миелопротиферативного синдрома 103
- Грачёва М.А., Жарков П.А., Серегина Е.А., Полетаев А.В., Пионкин А.В., Еришов Н.М., Вуймо Т.А., Атауллаханов Ф.И. Эффективность лабораторных тестов в оценке системы гемостаза при выявлении тромбоза у детей с солидными опухолями и онкогематологическими заболеваниями 104
- Грицаев С.В., Кострома И.И., Тиранова С.А., Мартынкевич И.С., Иванов М.П., Зенина М.Н., Семенова Н.Ю., Потихонова Н.А., Абдулкадыров К.М. Особенности течения атипичного хронического миелолейкоза 104
- Грицай Л.Н., Шебуляева Я.Ю., Нечунаева И.Н., Поспелова Т.И. Качество жизни пациентов с впервые выявленной и хронической формами первичной иммунной тромбоцитопении 105
- Гриченко Т.А., Давыдкин И.Л., Осадчук А.М. Новые аспекты патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне проведения полихимиотерапии 105
- Гусарова Г.А., Быкова А.В., Воронцова А.В., Кузнецов С.В., Шухов О.А., Челышева Е.Ю., Лазарева О.В., Горячева С.Р., Иванова Т.В., Туркина А.Г. Отдаленные результаты терапии дазатинибом и анализ особенностей течения плеврального выпота у больных в поздней хронической фазе хронического миелолейкоза после неудачи лечения иматинибом 106
- Давыдкин И.Л., Козлова Н.С., Ройтман Е.В., Колесникова И.М. Изучение особенностей процессов микроциркуляции у больных истинной полицитемией, сопровождавшейся артериальной гипертензией 106
- Даминов Т.А., Рахматуллаева Ш.Б. Зависимость степени тромбоцитопении от иммунологических и вирусологических параметров у ВИЧ-инфицированных детей 107
- Данила А.Н. Характер рецидивов после комбинированного лечения лимфомы Ходжкина I–II стадии 108
- Данилина А.М., Двирный В.Н., Дрокова Д.Г., Костина И.Э., Баграмян А.Ю., Грибанова Е.О., Рыжко В.В., Менделеева Л.П. Показатели метаболизма костной ткани у первичных больных множественной миеломой 108
- Данилина А.М., Менделеева Л.П., Костина И.Э., Грибанова Е.О., Рыжко В.В., Баграмян А.Ю., Грачев А.Е., Накастов И.М., Соркина О.М., Соловьев М.В., Фирсова М.В. Диагностика остеодеструкций у больных множественной миеломой методом низкодозной компьютерной томографии всего скелета 109
- Данилова Е.В., Целоусова О.М., Васкина Е.А., Татаурова И.П. Иммунная тромбоцитопеническая пурпура у детей в возрасте до 1 года 109
- Данилян К.И., Карагюлян С.Р., Соболева О.А. Лапароскопическая спленэктомия у больных апластической анемией и иммунной тромбоцитопенической пурпурой 110
- Данилян К.И., Карагюлян С.Р., Гржимоловский А.В., Шутлов С.А., Щербакова О.В. Результаты лапароскопической спленэктомии при спленомегалии 110
- Деженкова Л.Г., Володина Ю.Л., Тихомиров А.С., Шекотихин А.Е., Штиль А.А. Производные антрафуранкарбоксамидов с преимущественной цитотоксичностью для клеток миелоидного лейкоза 111
- Демина О.В., Котова Я.Н., Беликов Н.Е., Пантелеев М.А., Варфоломеев С.Д., Атауллаханов Ф.И., Ходонов А.А. Влияние антагонистов тромбоксана А2 на образование субпопуляций активированных тромбоцитов человека 112
- Дмитриева А.И., Янкович К.И., Уразова О.И., Колобовникова Ю.В., Новицкий В.В. Значение гемической и тканевой эозинофилии при раке толстой кишки 112
- Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С., Варшавский В.А., Джулакан У.Л., Марьяна С.А., Рощина Л.С. Лимфопротиферативные заболевания, сопровождающиеся поражением почек 113
- Докина И.А., Минаева Н.В., Лагунова О.Р., Федоровская Н.С. Применение бендамустина, гемцитабина, винорельбина при лечении пациентов с неблагоприятными формами лимфомы Ходжкина 113
- Дорохина Е.И., Магомедова А.У., Двирный В.Н., Гальцева И.В., Глинкина С.А., Обухова Т.Н., Куликов С.М., Кравченко С.К., Савченко В.Г. Отдаленная миелотоксичность высокодозной химиотерапии по модифицированной программе NHL-BFM-90 у взрослых больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой 114
- Дрозд Н.Н., Шагдарова Б.Ц., Ильина А.В., Варламов В.П. Нейтрализация кватернизированным производным хитозана антикоагулянтной активности плазмы морских свинок 114
- Дроков М.Ю., Паровичникова Е.Н., Дубняк Д.С., Яцык Г.А., Киреева А.А., Пырикова О.В., Кузьмина Л.А., Васильева В.А., Королева О.М., Михальцова Е.Д., Попова Н.Н., Савченко В.Г. Ультразвуковое исследование кишечника как дополнительный метод диагностики РТПХ с поражением кишечника у пациентов после трансплантации аллогенного костного мозга 115
- Жарков П.А., Дёмкина И.А., Федорова Д.В., Пионкин А.В., Пантелеев М.А. Функциональная активность тромбоцитов у детей с геморрагическим синдромом 116
- Закирова А.О., Кормилицина М.В., Федянина О.С., Хвастунова А.Н., Атауллаханов Ф.И., Кузнецова С.А. Морфологическое исследование нормальных В-клеточных предшественников с помощью клеточного биочипа 116
- Загоскина Т.П., Зотина Е.Н., Шардаков В.И. Значение клинико-гематологических и иммунологических показателей при определении выживаемости, свободной от лечения, у больных хроническим лимфолейкозом в стадии А 117
- Захарченко М.В., Косякова Н.И., Кондрашова М.Н. Исследование ферментов энергетического обмена в лимфоцитах у пациентов с бронхиальной астмой с целью выбора средств лекарственной коррекции метаболизма 118
- Зверева О.Н. Волосатоклеточный лейкоз у населения Европейского Севера 118
- Зефирова Т.П., Сабиров И.Х. Влияние гемоконцентрации во втором триместре беременности на перинатальные исходы 119
- Зирина Е.Е., Попова Н.Б., Нечаевских В.И., Пономарев С.А. Опыт проведения ауто-ТГСК пациенту с беркиттоподобным ОЛЛ 119
- Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Карпов Е.Е., Галстян Г.М., Садыкова Н.В., Васильев Д.В., Мишин Г.В., Самтшев М.С., Голобоков А.В., Карсальцев А.А. Многолетний опыт эндопротезирования крупных суставов у больных гемофилией 120
- Зорина Н.А., Минаева Н.В., Хоробрых М.Н., Шерстнев Ф.С., Утемов С.В., Исаева Н.В., Лагунова О.Р. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в терапии рефрактерных злокачественных лимфом 120
- Игнатова А.А., Карпова О.В., Трахтман П.Е., Румянцев С.А., Пантелеев М.А. Функциональная характеристика концентратов тромбоцитов обработанных по технологии инаktivации патогенов рибофлавином и ультрафиолетовым облучением 121
- Ионова Т.И., Анчукова Л.В., Виноградова О.Ю., Гриченко Т.А., Евсеев А.В., Козлова Л.К., Курбатова К.А., Кучма Г.Б., Ломаца Е.Г., Лямкина А.С., Мачолойтене Е.Р., Мясников А.А., Никитина Т.П., Панкрайкина М.М., Поспелова Т.И., Родионова А.Ю., Усачева Е.И. Качество жизни и спектр симптомов у больных миелофиброзом: данные реальной клинической практики 122
- Ионова Т.И., Булышева Н.Б., Виноградова О.Ю., Курбатова К.А., Ломаца Е.Г., Никитина Т.П., Новицкая Н.В., Родионова А.Ю., Усачева Е.И., Чукавина М.М., Шумкова М.В. Применение дазатиниба в качестве первой линии терапии у больных в хронической фазе хронического миелолейкоза: клинические данные и качество жизни больных в условиях реальной клинической практики 122
- Исаева Н.В., Минаева Н.В., Зайцева Г.А., Зорина Н.А., Утемов С.В., Костяев А.А., Шерстнев Ф.С., Ветюшкин К.А., Хоробрых М.Н. Эффективность повторной мобилизации гемопоэтических стволовых клеток для аутологичной трансплантации у больных лимфомой Ходжкина 123

- Исхаков Э.Д., Нигматова М.С., Султанова У.А., Латипова Н.Р. Модификация программы «Hyper-CVAD-HD-Mtx-HD-Ara-C» при лечении острого лимфобластного лейкоза взрослых 123
- Канаяева М.Л., Гальцева И.В., Паровичникова Е.Н., Давыдова Ю.О., Менделеева Л.П., Гапонова Т.В., Грибанова Е.О., Рыжко В.В., Савченко В.Г. Экспрессия CD143 на CD34-позитивных клетках в периферической крови и лейкоконцентраатах у больных гемобластозами при мобилизации 124
- Капланов К.Д., Демиденко К.В., Широкова М.Н., Давыдова Н.В. Фактор коморбидности при ХЛЛ в эпоху современной терапии 124
- Кардовский А.Г. Применение кровезаменителей при трансфузионной терапии больных с глубокими отторжениями конечностей 125
- Кирсанова Т.В., Виноградова М.А., Федорова Т.А. Атипичный гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с беременностью 125
- Климкович Н.Н., Красько О.В. Особенности клинико-гематологической манифестации первичных миелодиспластических синдромов в разных возрастных группах 126
- Ковынев И. Б., Азакшишев М.М., Бабаева Т.Н. Особенности обмена железа в костном мозге у больных хроническим миелолейкозом 126
- Колотова Е.С., Татарский В.В., Зейфман А.А., Строганов О.В., Стройлов В.С., Титов И.Ю., Новиков Ф.Н., Калинин А.А., Чилов Г.Г., Штиль А.А. Гибель клеток хронического миелоидного лейкоза при действии PF-114 – нового ингибитора тирозинкиназы Vcr-Abl 127
- Коржова С.М., Ковригина А.М., Аль-Ради Л.С., Джулалян У.Л., Двирник В.Н. Патоморфологическая диагностика диффузной В-клеточной лимфомы красной пульпы селезенки 127
- Королева О.М., Паровичникова Е.Н., Кузьмина Л.А., Тихомиров Д.С., Туполева Т.А., Урнова Е.С., Дроков М.Ю., Михальцова Е.Д., Дубняк Д.С., Попова Н.Н., Савченко В.Г. Успешная трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток от родственного донора инфицированного гепатитом В 128
- Кострома И.И., Грицаев С.В., Сидорова Ж.Ю., Тиранова С.А., Свистина С.П., Дрижун Ю.С., Мартынкевич И.С., Абдулкадыров К.М., Капустин С.И. Аберрантное метилирование островков CpG в генах SOX7, p15INK4b и антагонистах сигнального пути Wnt у больных миелодиспластическим синдромом 128
- Кострома И.И., Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Чубукина Ж.В., Петрова Е.В., Иванова М.П., Мартыненко Л.С., Запорева И.М., Кузьяева А.А., Абдулкадыров К.М. Клиническая вариабельность острого миелоидного лейкоза с нормальным карнотином и без мутаций в генах FLT3 и NPM1 129
- Крюкова М.Г., Сухорукова Э.Е., Зайцева Г.А., Вершинина О.В. О целесообразности определения сувороточного ферритина у доноров крови для ранней диагностики и профилактики железодефицитных состояний 129
- Кохно А.В., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Кузьмина Л.А., Моисеева Т.Н., Кравченко С.К., Мисюрин А.Е., Колосова Е.В., Иванова Т.В., Двирник В.Н., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Савченко В.Г. Клинико-морфологическая характеристика МДС, связанного с предшествующей терапией 130
- Кувшинов А.Ю., Волошин С.В., Мартынкевич И.С., Мартыненко Л.С., Гарифуллин А.Д., Клеина Е.В., Абдулкадыров К.М. Оценка минимальной остаточной болезни при применении ибрутиниба в терапии рецидивирующих и рефрактерных форм хронического лимфолейкоза 130
- Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н., Васильева В.А., Дроков М.Ю., Михальцова Е.Д., Королева О.М., Дубняк Д.С., Бидерман Б.В., Якутик И.А., Хамаганова Е.Г., Савченко В.Г. Результаты аллотПСК у больных гемобластозами от неродственных доноров в зависимости от наличия генотипа HLA-A*01:01/HLA-A*03:01 131
- Кузьминова Ж.А., Плясунова С.А., Жогов В.В., Сметанина Н.С. Цитометрический метод связывания эозин-5-малеинида в диагностике наследственного сфероцитоза 131
- Кузьяева А.А., Грицаев С.В., Запорева И.М., Чубукина Ж.В., Сельцер А.В., Тиранова С.А., Абдулкадыров К.М., Четкин А.В. Опыт применения пэгфилграстам в посттрансплантационном периоде у больных множественной миеломой при трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток 132
- Куропокова Д.В. Клиническая эффективность лечения хронического лимфолейкоза 132
- Куртов И.В., Кондоурцев В.А., Осадчук А.М., Степанова Т.Ю., Шамина М.С., Давыдкин И.Л. Избыток VIII фактора свертывания крови, как дополнительный фактор риска острого нарушения мозгового кровообращения 133
- Кустанович М.А., Лужнова Н.Н., Капорская Т.С., Силин А.П., Киселев И.В., Ребриков А.Н., Петрова Л.М., Романова Е.В., Лыскова В.А., Грекина М.И., Малошкина Е.С. Опыт применения экулизумаба у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией в Иркутской области 133
- Кучер М.А., Екушов К.А., Федюкова Ю.Г., Слесарчук О.А., Аверьянова М.Ю., Разумова С.В., Паина О.В., Боровкова А.С., Кожожарь П.В., Мухинова А.С., Швецов А.Н., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Преодоление анорексии при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей 134
- Кучер М.А., Моталкина М.С., Климова О.У., Кондакова Е.В., Калашишкова О.Б., Алексеев С.М., Моторин Д.В., Подольцева Э.И., Михайлова Н.Б., Эстрина М.А., Бабенко Е.В., Афанасьев Б.В. Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток при получении аутотрансплантата у пациентов со сниженной мобилизационной способностью на основе пликсафора 134
- Кучма Г.Б., Кузнецова Е.Е., Гайнуллина Г.Р., Никулина Е.Ю., Шевель Е.Н., Козлова Л.К., Борисяк С.Б. Безопасность и эффективность длительной терапии леналидомидом при множественной миеломе 135
- Кучма Г.Б., Кузнецова Е.Е., Лебеденко С.А., Никулина Е.Ю., Гайнуллина Г.Р., Красикова П.С., Ярных С.И., Козлова Л.К. Влияние дарбэпоэтина альфа на качество жизни пациентов с анемией при множественной миеломе 136
- Лазарева О.В., Туркина А.Г., Чельшьева Е.Ю., Тищенко И.А., Галайко М.А., Сенюрова О.М., Пепеляева В.М., Мересий С.В., Лучинин А.С., Милотина Г.И., Гаврилова Л.В., Авдеева Л.Б., Виноградова О.Ю., Куликов С.М. Клинико-гематологическая характеристика больных при диагностике хронического миелолейкоза: анализ Российских данных в рамках международного популяционного исследования (Population Based Study) 136
- Лепик К.В., Муслимов А.Р., Попова Е.В., Романюк Д.С., Сергеев В.С., Михелашвили Р.Т., Моисеев И.С., Радченко И.Л., Галибин О.В., Вилесов А.Д., Сухоруков Г.Б., Афанасьев Б.В. Многослойные полнэлектронитные микрокапсулы как средство внутривенной доставки лекарственных средств с помощью мезенхимных стволовых клеток 137
- Лепков С.В., Суборцева И.Н., Косюра С.Д., Тумян Г.С., Ковригина А.М., Зейналова П.А., Коломицев О.А., Рябухина Ю.Е., Кокосадзе Н.В., Ильасова И.З., Эттингер О.А., Сторожко Г.И. Клинические особенности диффузной В-крупноклеточной гепатит С-ассоциированной неходжкинской лимфомы 138
- Лепков С.В., Суборцева И.Н., Косюра С.Д., Тумян Г.С., Ковригина А.М., Зейналова П.А., Коломицев О.А., Рябухина Ю.Е., Кокосадзе Н.В., Ильасова И.З., Эттингер О.А., Сторожко Г.И., Комаров И.Г., Иванова В.Л., Захаров О.Д., Лазарев И.Е. Индолентная лимфома и гепатит С: клинические, морфологические и лабораторные особенности 138
- Лепков С.В., Суборцева И.Н., Косюра С.Д., Тумян Г.С., Ковригина А.М., Зейналова П.А., Коломицев О.А., Рябухина Ю.Е., Кокосадзе Н.В., Ильасова И.З., Эттингер О.А., Сторожко Г.И., Комаров И.Г., Иванова В.Л., Захаров О.Д., Лазарев И.Е. Клиника и подходы к терапии гепатит С-ассоциированных индолентных неходжкинских лимфом 139
- Лепков С.В., Суборцева И.Н., Косюра С.Д., Тумян Г.С., Ковригина А.М., Зейналова П.А., Коломицев О.А., Рябухина Ю.Е., Кокосадзе Н.В., Ильасова И.З., Эттингер О.А., Сторожко Г.И., Комаров И.Г., Иванова В.Л., Захаров О.Д., Лазарев И.Е. Отдаленные результаты лечения диффузной В-крупноклеточной гепатит С-ассоциированной неходжкинской лимфомы 139
- Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Кутузова О.А. Содержание антиэндотелиальных антител и циркулирующих эндотелиальных клеток у беременных при ДВС и тромботической микроангиопатии 140
- Лобанова Т.И., Марьян Д.С., Пластилина Л.В., Кравченко С.К., Гаврилина О.А., Соколов А.Н., Троицкая В.В., Галстан Г.М., Паровичникова Е.Н. Выбор оптимальной тактики лечения острого промиелоцитарного лейкоза, ассоциированного с предшествующей химиотерапией у больных на фоне длительного анамнеза рассеянного склероза 140
- Лужнова Н.Н., Капорская Т.С., Новожилов А.В., Каня О.В., Киселев И.В., Петрова Л.М., Романова Е.В., Ребриков А.Н., Кустанович М.А., Грекина М.И., Лыскова В.А., Малошкина Е.С. Ангиосаркома селезенки: клинический случай 141
- Лужнова Н.Н., Капорская Т.С., Петрова Л.М., Киселев И.В., Романова Е.В., Ребриков А.Н., Кустанович М.А., Грекина М.И., Лыскова В.А., Малошкина Е.С. Вторичный гемохроматоз, данные отделения гематологии ГБУЗ ИОКБ 142
- Лучинин А.С., Кокорева М.А. Ранняя летальность при множественной миеломе 142
- Лысенко Д.А. Качество жизни онкогематологических больных пожилого возраста 143
- Лямкина А.С., Поспелова Т.И. Ингибиторы JAK2-киназы в терапии больных первичным миелодисплазмом 143
- Лямкина А.С., Поспелова Т.И., Маслова Л.М., Обгольц Ю.Н., Глушенкова Н.Ю. Эффективность лечения хронического миелолейкоза в группе больных с высокой приверженностью к терапии 144
- Майлян Д.Э., Эль-Хатиб М.А. Эффективность использования интервальной нормобарической гипокситерапии в комбинации с лечением железодефицитной анемии 144
- Майоров А.С., Пантелеев М.А., Колядко В.Н. Субтерапевтические дозы ривароксабана защищают фактор Ха от инaktivации антитромбином 145
- Малежик М.С. Состояние фагоцитарной активности при ОРВИ у часто болеющих детей, имеющих полиморфизм генов Toll-4 (Asp299Gly) и Toll-6 (Ser249Pro) рецепторов 145

- Мальшичева Ю.В., Петроченко Е.П., Тихомирова И.А., Рябов М.М., Кислов Н.В. Гемостатический потенциал у пациентов с колоректальным раком в послеоперационном периоде 146
- Мальшичева А.О., Фролова И.Н., Клясова Г.А. Значение лабораторных исследований в диагностике инвазивного аспергиллеза легких у больных с гемобластами в зависимости от количества гранулоцитов в крови 146
- Мангасарова Я.К., Ковригина А.М., Мисюрин А.Е., Магомедова А.У., Нестерова Е.С., Кравченко С.К. Медиастинальная лимфома «серой зоны» 147
- Марченко Е.Н., Бордюгова Е.В., Дудчак А.П., Юлдашева С.А. Болезнь Виллебранда III типа у ребенка раннего возраста 147
- Матюхина Н.М., Бутылин П.А., Силютин А.А., Сиordia Н.Т., Лисина Е.Г., Сендерова О.М., Ломаца Э.Г., Зарицкий А.Ю. Распределение мутаций в гене кальретикулина у пациентов с Rh негативными миелолифоидными неоплазиями 148
- Мисюрин В.А., Мисюрин А.В., Мисюрин А.Е., Финашутин Ю.П., Кесаева Л.А., Лыжко Н.А., Тихонова В.А., Сальник А.А., Слётин С.Ю., Степанова С.С., Комаров И.Г., Марьин Д.С., Нестерова Е.С., Марголин О.В., Барях Е.А., Кравченко С.К. Связь биологических особенностей лимфом с профилем экспрессии раково-тестискулярных генов 148
- Мисюрин А.Е., Ковригина А.М., Мисюрин В.А., Мисюрин А.В., Барях Е.А., Обухова Т.Н., Кравченко С.К. Корреляция уровня экспрессии белка MYC с транскрипционной активностью гена с-MYC у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой 149
- Михайлова Е.А., Фидарова З.Т., Устинова Е.Н., Шитарева И.В., Кожурич С.В., Деврич В.Н., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н. Хелаторная терапия у больных рефрактерной апластической анемией 149
- Моисеева Т.Н., Шитарева И.В., Аль-Ради Л.С., Носова Н.А., Ковригина А.М. В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, с чертами промежуточных между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина: клинический случай 150
- Моор Ю.В., Хальзов К.В., Поспелова Т.И. Изучение мотивов к безвозмездному донорству на регуляторной основе у доноров Центра крови 150
- Морозов С.В. Сравнительный анализ эффективности методов лечения иммунной тромбоцитопении 151
- Мустьяц В.Г., Корчмару И.Ф., Меретуц И.Е., Мустьяц Л.З., Робу М.В. Хронический миелолейкоз: эпидемиологические и клинические аспекты 152
- Назарова Е.Л., Шардаков В.И., Демьянова В.Т., Ноговицына А.С., Докшина И.А., Зотина Е.Н. Особенности распределения галптоинов генов толл-подобных рецепторов при индолентных и агрессивных формах В-клеточных опухолей лимфатической системы с учетом гендерных различий 152
- Наумов А.А., Дубровский А.В., Поцелуева М.М., Тихоненко С.А. Изучение влияния полиэлектролитных микрокапсул с различным зарядом поверхности на скорость оседания эритроцитов 153
- Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Мангасарова Я.К., Барях Е.А., Лыкина А.Е., Пластилина Л.В., Воробьев В.И., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Клясова Г.А., Гемдзян Э.Г., Гапонова Т.В., Воробьев А.И., Савченко В.Г. Трансплантация аутологических стволовых клеток крови в первой ремиссии фолликулярной лимфомы как «терапия спасения» пациентов с факторами неблагоприятного прогноза. Результаты первого проспективного исследования 153
- Образцов И.В., Гордукова М.А., Северина Н.А., Бидерман Б.В., Смирнова С.Ю., Карачунский А.И., Касаткин В.Н., Сударинов А.Б., Никитин Е.А. Разнообразие антигенного репертуара В- и Т-клеток как прогностический маркер при В-ХЛЛ 154
- Обыденный С.И., Подоплелова Н.А., Костанова Е.А., Бирюкова М.И., Розенфельд, М.А., Пантелеев М.А. Связывание фактора XIII с субпопуляциями активированных тромбоцитов 154
- Овечкина В.Н., Бондаренко С.Н., Морозова Е.В., Моисеев И.С., Слесарчук О.А., Екушев К.А., Смирнова А.Г., Бабенко Е.В., Гиндина Т.Л., Бархатов И.М., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Эффективность и безопасность применения 5-азациитидина после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с острым миелобластным лейкозом и миелодиспластическим синдромом 155
- Овсепян В.А., Шубенкина А.А. Возможная связь полиморфизма генов регуляции апоптоза с наличием делеции 7544_7545delCT в гене NOTCH1 при хроническом лимфолейкозе 156
- Овсепян В.А., Шубенкина А.А., Зотина Е.Н. Возможная роль полиморфизма генов регуляции апоптоза в патогенезе хронического лимфолейкоза 156
- Ольховский И.А., Столяр М.А. Фармакологические инструменты описания индивидуальных «портретов» сигнальных сетей при агрегации тромбоцитов 157
- Ольховский И.А., Филина Н.Г., Горбенко А.С., Колотвина Т.Б., Столяр М.А., Субботина Т.Н. Распространенность мутации в гене JAK2 среди доноров крови в г. Красноярске 157
- Охмат В.А., Клясова Г.А., Троицкая В.В., Грибанова Е.О., Паровичникова Е.Н. Инфекционные осложнения и ранняя отмена антибиотиков у больных острыми лимфобластными лейкозами в период гранулоцитопении 158
- Павлова А.А., Бубнова Л.Н., Бессмельцев С.С., Павлова И.Е. Роль полиморфизма гена IL-10 в развитии множественной миеломы 158
- Парамонов И.В., Поздеев Н.М., Минаева Н.В., Самарина С.В., Лагунова О.Р. Организация лечебного процесса при оказании высокотехнологической медицинской помощи в гематологической клинике 159
- Пирогова О.В., Моисеев И.С., Дарская Е.И., Слесарчук О.А., Бондаренко С.Н., Алянский А.Л., Бабенко Е.В., Афанасьев Б.В. Сравнение посттрансплантационного циклофосфамида и антитимоцитарного глобулина в профилактике реакции «трансплантат против хозяина» после неродственной трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток 159
- Плотникова С.В., Сафуанова Г.Ш., Азнабаева Л.Ф. Особенности цитокиновой регуляции и межклеточного взаимодействия у первичных больных острым лейкозом в зависимости от инфекционных осложнений 160
- Поздеев Н.М., Тимофеева М.А. Опыт организации и проведения клинических исследований лекарственных препаратов в клинике Кировского НИИ гематологии и переливания крови 160
- Попова М., Шнейдер Т., Зюзгин И., Успенская О., Медведева Н., Зинина Е., Мясников А., Поспелова Т., Капланов К., Ксензова Т., Карягина Е., Дзюла С., Михайлова Н., Афанасьев Б. ВИЧ-ассоциированные лимфомы: многоцентровое ретроспективное исследование 161
- Поспелова Т.И., Нечунаева И.Н., Бабаева Т.Н. Эффективность маршрутизации пациентов с орфанными заболеваниями 161
- Поспелова Т.И., Овчинников В.С., Филипенко М.Л., Воронцова Е.Н. Анализ связи однонуклеотидных полиморфизмов rs1801274 и rs396991c первичной резистентностью к таргетной терапии у пациентов неходжкинскими злокачественными лимфомами 162
- Поспелова Т.И., Скворцова Н.В., Ковынев И.Б. Коморбидность как фактор прогноза при множественной миеломе 162
- Поспелова Т.И., Тарновский Р.В., Березина О.В., Зенкова М.А., Таирова С.А. Выявление молекулярно-генетических предикторов прогноза острых лейкозов с помощью ДНК-микрочипов 163
- Поспелова Т.И., Хальзов К.В., Моор Ю.В., Иванчей О.С., Чернышевский Д.Б. Оценка обеспеченности ЛПУ г. Новосибирска тромбоконцентратом за период 2012–2015 гг. 163
- Протопопова Е.Б., Мочкин Н.Е., Шестаков Е.А., Мельниченко В.Я., Мадзаев С.Р., Жибурт Е.Б. Количество CD34⁺ и восстановление гемопоэза после аутологичной трансплантации кровяных стволовых клеток 164
- Разумова С.В., Бондаренко С.Н., Екушев К.А., Слесарчук О.А., Овечкина В.Н., Бабенко Е.В., Гиндина Т.Л., Бархатов И.М., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Влияние интенсивности режима кондиционирования на результат трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у детей и подростков при остром миелоидном лейкозе 164
- Робу М.В., Корчмару И.Ф., Мустьяц Л.З., Гладыш В.В., Попеску М.Г., Мустьяц В.Г., Кцу М.И., Катан К.И. Клинические аспекты медиастинальных неходжкинских лимфом у взрослых 165
- Ройтман Е.В., Давыдкин И.Л., Козлова Н.С., Колесникова И.М. О роли гемореологических нарушений в развитии венозных тромбозомболических осложнений при некоторых миелолифоидных заболеваниях 166
- Романенко Н.А., Тиранова С.А., Зенина М.Н., Абдулкадыров К.М. Качество жизни у больных лимфолифоидными заболеваниями с анемией на фоне переливаний эритроцитов и применения эритропоэтинов 166
- Рукояткина Н.И., Баллюзек М.Ф., Якимов Е.Н., Судницкая Ю.С., Миндухив И.В., Кривченко А.И., Гамбарян С.П. Механизм развития апоптоза тромбоцитов при действии противоопухолевых препаратов: АВТ-737 и тимоктинона 167
- Румянцев А.М., Стадник Е.А., Бутылин П.А., Шевчук А.С., Зарицкий А.Ю. Стереотипия переменного региона иммуноглобулинов в выборке первичных больных ХЛЛ 168
- Рустамова Х.М. Изучение концентрации витамина В₁₂ в крови у больных ХМЛ 168
- Рустамова Х.М. Некоторые иммунологические показатели у больных с тромбоцитопатией 169
- Рябчикова Н.Р., Сафуанова Г.Ш., Миннихметов И.Р., Галина Г.А. Молекулярно-генетический мониторинг и мутационный анализ больных хроническим миелолейкозом 170
- Садовская Д.С. Особенности течения миеломной болезни, ассоциированной с оппортунистическими инфекциями 170
- Салимов Э.Л., Каабак М.М., Рагимов А.А., Дашикова Н.Г., Бабенко Н.Н. Зависимость результатов АВО-несовместимой пересадки почки от начального уровня титров антигрупповых антител 171

- Салимов Э.Л., Каабак М.М., Рагимов А.А., Байрамалибейли И.Э., Бабенко Н.Н. Плазмаферез при подготовке к трансплантации почки кросс-матч положительных пар донор-реципиент 171
- Саломашкина В.В., Пиенчицкая О.С., Сурич В.Л., Перина Ф.Г., Лихачева Е.А., Зозуля Н.И. Исследование мутаций в гене фактора VIII у пациентов с гемофилией А 172
- Саржевский В.О., Мельниченко В.Я., Мочкин Н.Е., Смирнова Е.Г., Колесникова Д.С., Банникова А.Е. Пресепсин, прокальцитонин и С-реактивный белок как предикторы инфекционных осложнений у пациентов с онкогематологическими заболеваниями при проведении трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток 172
- Семенова Н.Ю., Бессмельцев С.С., Ругаль В.И. Экспрессия белка ZAP-70 и плотность микрососудов костного мозга при ХЛЛ 173
- Семочкин С.В., Толстых Т.Н., Дудина Г.А., Финк О.С., Мисюрин Е.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика миелоидно-диспластических синдромов у взрослых по данным муниципальных отделений гематологии г. Москвы 174
- Серюк О.Д., Напсо Л.И., Новоспасская Н.В. Опыт лечения пациентов с лимфомой Ходжкина при сочетании с беременностью во II-III триместре 174
- Серюк О.Д., Макаова Е.В., Яскульский Д.А., Напсо Л.И., Кучерявых Л.В., Анисимова Г.В., Романова М.П., Старикова Е.В. Опыт патогенетической терапии больных с пароксизмальной ночной гемоглобинурией препаратом экулизумаб в Краснодарском крае 175
- Серегина О.Б., Бабаева Т.Н., Долгушина Ю.В., Поспелова Т.И. Формы эндотелиальной дисфункции у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами в дебюте заболевания 176
- Серёгина Е.А., Сметанина Н.С., Поletaев А.В., Вуймо Т.А., Атауллаханов Ф.И. Глобальные тесты гемостаза у детей с гемолитическими анемиями 176
- Сидорова А.А., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Галстян Г.М., Обухова Т.Н., Судариков А.Б., Абрамова А.В., Усикова Е.В., Савченко В.Г. Результаты лечения больных острым промиелоцитарным лейкозом по протоколу AIDA 177
- Сиордия Н.Т., Лисина Е.Г., Силютина А.А., Сендерова О.М., Богданов К.В., Бутылин П.А., Ломаиа Е.Г., Зарицкий А.Ю. Гиперэкспрессия WT1 при Ph⁺ миелопрлиферативных заболеваниях 178
- Скверчинская Е.А., Судницына Ю.С., Добрылко И.А., Никитина Е.Р., Кривченко А.И., Миндукушев И.В. Двухэтапная трансформация эритроцитов человека при действии гемина 178
- Смирнихина С.А., Лавров А.В., Адильгереева Э.П., Чельшева Е.Ю., Шухов О.А., Туркина А.Г., Куцев С.И. Поиск молекулярных предикторов рецидива после отмены терапии ингибиторами тирозинкиназ у больных ХМЛ3 с использованием полногеномного секвенирования 179
- Смирнова Н., Белозурова М., Хлебникова О., Пономарева Н., Литвинов Д., Абрамов Д., Коновалов Д., Мякова Н., Никонова О., Шарпаева Г., Шамардина А., Самочатова Е. Лимфомы «серой зоны» у детей и подростков 180
- Соколов А.Н., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Гальцева И.В., Фирсова М.В., Давыдова Ю.О., Капранов Н.М., Савченко В.Г. Редукция Т-хелперного и Т-регуляторного пулов Т-лимфоцитов коррелирует с эффективностью комбинированной терапии блинатумомаб + дазатиниб/ибрутиниб рецидивов острых Ph⁺ и Ph⁻ лимфобластных лейкозов 180
- Судницына Ю.С., Скверчинская Е.А., Добрылко И.А., Никитина Е.Р., Гамбарян С.П., Миндукушев И.В. Эффективный механизм транспорта аммония/аммиака эритроцитами человека 181
- Татаурова И.П., Данилова Е.В., Васкина Е.А., Целуосова О.М. Результаты терапии лимфомы Ходжкина у детей 182
- Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Фролова Н.А., Мартынова Н.В. Лабораторный контроль эффективности профилактики больших акушерских синдромов низкими дозами ацетилсалициловой кислоты 182
- Тихомиров Д.С., Винокурова Е.А., Игнатова Е.Н., Романова Т.Ю., Ярославцева Н.Г., Туполева Т.А. Маркеры активных герпесвирусных инфекций у больных с разными формами онкогематологических заболеваний 183
- Турсунова Н.А., Исмамова Г.Н., Choudhary D. Проблемы диагностики миелодиспластического синдрома (описание клинического случая) 184
- Турсунова Н.А., Шадыбекова О.Б., Исмамова Г.Н. Приобретенные коагулопатии 184
- Тюрин Н.Г., Вернюк М.А., Червонцева А.М. Терапия первичных неходжкинских лимфом пищеварительного тракта 185
- Уракова М.А. Изменение коагуляционной активности легких при черепно-мозговой травме 186
- Федотчева Н.И., Литвинова Е.Г., Фадеев Р.С., Осипов А.А., Белобородова Н.В. Применение нитроснигететразолия для оценки активности митохондриальных ферментов в суспензии лейкоцитов 186
- Федянина О.С., Закирова А.О., Капранов Н.М., Ядгарова П.А., Хвастунова А.Н., Атауллаханов Ф.И., Кузнецова С.А. Иммуноцитохимическое окрашивание лимфоцитов человека, локализованных на биочипе, на внутриклеточные дифференцировочные антигены 187
- Фирсова М.В., Менделеева Л.П., Костина И.Э., Покровская О.С., Урнова Е.С., Соловьев М.В., Нарейко М.В., Кузьмина Л.А., Савченко В.Г. Особенности течения множественной миеломы, осложненной наличием мягкотканых плазмощитом 188
- Фоминых М.С., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С., Зотова И.И., Абдулкадыров К.М. Альтернирующая схема терапии хронического миелолейкоза 188
- Хайретдинов Р.К., Давыдкин И.Л., Степанова Т. Ю., Данилова О.Е., Агафонова О.В., Спирин А.В., Вехова Е.В., Кривова С.П., Кольшиенко А.М. Тромбоцитопения у ВИЧ-инфицированных больных на фоне ВААРТ 189
- Хвастунова А.Н., Аль-Ради Л.С., Федянина О.С., Пыркова Е.Ю., Луговская С.А., Джулакаян У.Л., Атауллаханов Ф.И., Кузнецова С.А. Дифференциальная диагностика волосатоклеточного лейкоза при помощи клеточного биочипа 190
- Червонцева А.М., Вернюк М.А., Тюрин Н.Г., Павлова О.А. Опыт применения высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией стволовых клеток крови у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой из группы неблагоприятного прогноза 190
- Чернелч П. Первый опыт лечения хронической миелоидной лейкемии дженериковыми тинириб в Словении 191
- Чернова Н.Г., Виноградова Ю.Е., Марьяна С.А., Девирнык В.Н., Сидорова Ю.В., Сидицына М.Н., Звонков Е.Е. Значение иммунохимического исследования при ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфоме 192
- Чернова Н.Г., Виноградова Ю.Е., Сидорова Ю.В., Сидицына М.Н., Девирнык В.Н., Кравченко С.К., Ковригина А.М., Звонков Е.Е. Успешный опыт лечения ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы 192
- Черных Ю.Б., Шушанов С.С., Рыбалкина Е.Ю., Высоцкая Л.Л., Захаров С.Г., Белоусов К.А., Голенков А.К. Характеристика транскриптов генов, ответственных за развитие множественной лекарственной устойчивости, у пациентов с множественной миеломой до начала противоопухолевой терапии 193
- Чуксина Ю.Ю., Белоусов К.А., Шевелев С.В., Яздовский В.В., Голенков А.К. Сравнительный анализ иммунофенотипического профиля плазматических клеток костного мозга и циркулирующих опухолевых клеток периферической крови у больных множественной миеломой 193
- Чумакова С.П., Уразова О.И., Новицкий В.В., Шипулин В.М. Дисрегуляция эритропоэза как причина внутрисосудистого гемолиза при искусственном кровообращении 194
- Шамина М.С., Давыдкин И.Л., Куртов И.В. Опыт применения ритуксимаба при резистентном течении идиопатический тромбоцитопенической пурпуре в Самарской области 194
- Шахин М., Иванова М.О., Моисеев И.С., Бондарчук С.В., Эйсмонд Ю.А., Чухловин А.Б. Уровень сывороточного ферритина как прогностический маркер ранних осложнений трансплантации гемопоэтических клеток 195
- Шварцбург П.М. Экспресс-индикатор высоко-устойчивых опухолевых клеток 195
- Шихбабаева Д.И., Шуваев В.А., Капустин С.И., Головченко Р.А., Удальева В.Ю., Зотова И.И., Фоминых М.С., Полушкина Л.Б., Мартынкевич И.С., Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Генетические особенности системы гемостаза и их влияние на частоту развития тромбозов у больных истинной полицитемией 196
- Шмунк И.В., Горелова А.К., Киселева М.О., Маркова Ю.А., Анориевских С.Н., Позина М.Г., Устьянцева В.В., Ботвиновский В.Э., Коробкин А.В. Ранний молекулярный ответ у больных ХМЛ1, принимающих терапию иматинибом 196
- Штыркова С.В., Клясова Г.А., Караголян С.Р., Кравченко С.К., Троицкая В.В., Кузьмина Л.А., Данишян К.И. Перинальные инфекционные осложнения у больных гемобластомами 197
- Шуваев В.А., Шухов О.А., Фоминых М.С., Чельшева Е.Ю., Мартынкевич И.С., Туркина А.Г., Абдулкадыров К.М. Фармакоэкономическое моделирование раннего переключения таргетной терапии хронического миелолейкоза 197
- Шутов С.А., Данишян К.И., Караголян С.Р. Факторы неблагоприятного прогноза при кровотечении у больных гемофилией 198
- Шутов С.А., Данишян К.И., Караголян С.Р. Этиология спонтанных полостных кровотечений при гемофилии 198
- Шухов О.А., Туркина А.Г., Чельшева Е.Ю., Гусарова Г.А., Лазарева О.В., Быкова А.В., Обухова Т.Н., Судариков А.Б., Абдуллаев А.О. Отдаленные результаты терапии ингибиторами тирозинкиназ второго поколения у больных хроническим миелолейкозом 199
- Юркин А.К., Максимов А.Г., Левина Е.М. Некоторые особенности постановки центрального венозного катетера под УЗИ навигацией больным гемобластомами 199
- Ядрихинская В.Н., Мулина И.И., Санникова А.Н., Пальшина А.М., Александрова Т.Н. Результаты лечения больных хроническим миелолейкозом в Республике Саха (Якутия) 200
- Якушева А.А., Пантелеев М.А., Колыко В.Н. Разработка компьютерной модели для прогнозирования кровопотери на основе теста тромбодинамики и ее валидация по хвостовому и ногтевому кровотоку у мышей 200

МАТЕРИАЛЫ ДОКЛАДОВ III КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ

Аршанская Е.Г.^{1,3}, Семочкин С.В.², Иванова В.Л.¹, Птушкин В.В.^{1,2,3}

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭЛТРОМБОПАГА В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения Москвы, г. Москва;

²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», 117997, г. Москва; ³ФГБУ «Федеральный научно-клинический центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – аутоиммунное заболевание, встречающееся с частотой около 1 случай на 10 000 населения. Вероятность спонтанных ремиссии у взрослых невелика. До 90% случаев приобретают хроническое течение, а 10% не отвечают на стандартное лечение. Элтромбопаг – первый оральный агонист рецепторов тромбопоэтина, зарегистрированный для лечения ИТП.

Цель работы. Оценить эффективность элтромбопага на собственной популяции пациентов в условиях реальной практики.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включено 50 взрослых больных хронической ИТП (35 женщин и 15 мужчин), которым в период с 10.2012 по 12.2015 была инициирована терапия элтромбопагом. Препарат назначали в дозе 50 мг *p.o.* Далее дозу корригировали в зависимости от ответа. Через 1, 2, 3, 4 и 12 мес оценивали результат по частоте гематологического ответа (ГО – повышение числа тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$), количеству геморрагических осложнений. Анализ выполнен по состоянию на 29.01.2016.

Результаты. Медиана возраста данной группы составила 57,4 (разброс 18,2–87,1) года; медиана количества линий предшествующей терапии – 2 (0–4); длительность анамнеза – 3,1 (0,6–37,9) года. Спленэктомию ранее провели у 9 (18%), а лечение ритуксимабом – у 14 (28%) больных. Медиана исходного количества тромбоцитов перед назначением элтром-

бопага составила $12 (1-27) \times 10^9/\text{л}$, в том числе у 36 (72%) концентрация была ниже $15 \times 10^9/\text{л}$. Через 1 мес ГО был получен у 25 (50%) больных, а медиана количества тромбоцитов достигла $50 (9-334) \times 10^9/\text{л}$; через 3 мес – у 35 (70%) больных с медианой количества тромбоцитов $84 (9-456) \times 10^9/\text{л}$, по истечении 4 и 12 мес – у 37 (74%) больных с числом тромбоцитов $95 (18-344)$ и $107 (22-330) \times 10^9/\text{л}$ соответственно. Текущая длительность терапии элтромбопагом составила 14,8 (1,1–40,1) мес. Продолжают терапию 43 (86%) больных, а 7 (14%) при сроках наблюдения 2–3 мес были сняты с терапии в связи с неэффективностью. У 29 (58%) больных доза элтромбопага в процессе терапии не изменялась, у 19 (38%) была повышена до 75 мг/сут, у 2 (4%) – до 150 мг/сут. На вероятность достижения стойкого ответа в контрольной точке 3 мес не влияли пол, возраст, ранее проведенная терапия (ритуксимаб, спленэктомия) и стартовое содержание тромбоцитов менее или более $15 \times 10^9/\text{л}$ (тест χ^2 ; $p > 0,05$). Геморрагические осложнения отмечены у 12 больных, тромботических осложнений не было. Профиль токсичности в целом соответствует заявленному в инструкции. Все больные живы к моменту написания данной работы.

Заключение. Применение агонистов рецептора тромбопоэтина представляет собой новый подход в лечении хронической ИТП. Наше исследование подтверждает высокую частоту ответа на элтромбопаг и благоприятный профиль нежелательных явлений.

Ахмерзаева З.Х., Паровичникова Е.Н., Русинов М.А., Зотина Е.Н., Гаврилова Л.В., Приступа А.С.,
Вопилина Н.А., Борисенкова Е.А. Куликов С.М.

ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ В ОТДЕЛЬНЫХ РЕГИОНАХ РФ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

По данным зарубежных канцерорегистров заболеваемость острыми лейкозами (ОЛ) составляет около 5 случаев на 100 тыс. населения в год. По данным Российского Ракового регистра заболеваемость составила 2,7 случаев на 100 тыс. населения в год, что отличается от расчетных показателей.

Цель работы. Расчет показателей заболеваемости в регионах РФ по данным из Регистра заболеваний системы крови.

Материалы и методы. В исследовании участвуют 5 регионов РФ – Рязанская, Кировская, Тамбовская, Калужская области и Республика Мордовия. Данные в Регистр вносят с информированного согласия пациента. Электронную регистрацию *on line* всех случаев ОЛ проводят с 01.04.13 по настоящее время. Включены 216 больных из 5 областей с общей численностью взрослого населения 4 707 682 человека.

Результаты. Демографические показатели были следующие: 131 (60,6%) случаев ОМЛ, 40 (18,5%) ОЛЛ; 8 (3,7%) ОПЛ, 37 (17,1%) с неустановленным вариантом ОЛ. Медиана возраста при ОМЛ 59 (17–85) лет, при ОЛЛ – 38 (16–80) лет, при ОПЛ – 55 (38–79) лет. Соотношение женщин/мужчин (121/95). Стандартизованный показатель заболеваемости был рассчитан по двум регионам (Кировская область и Республика Мордовия), составил 2,19 на 100 тыс. населения в год.

Заключение. На момент диагностики ОЛ больные в РФ несколько моложе больных ОЛ из европейских регистров (ОМЛ 58 лет против 71 года, ОЛЛ 38 лет против 54 лет). Проблемой остается значительная доля (17,1%) неустанов-

ленных вариантов ОЛ. Исходная нестандартизованная заболеваемость ОЛ по двум регионам составила 2,46 на 100 тыс. населения, а стандартизованный показатель заболеваемости составил 2,19 на 100 тыс. населения в год. По полученному стандартизованному показателю заболеваемости (2,2), мы можем сообщить, что регистрируемая заболеваемость ОЛ остается довольно низкой. Это близко к показателям заболеваемости по данным Российского Ракового регистра (2,7), но значительно ниже показателей Европейских и Американских регистров. Данное расхождение можно объяснить существенно сниженной активностью регистрации и первичной диагностики ОЛ в старших возрастных группах.

Быкова Н.А., Малько Д.Б., Вдовин А.С., Филькин С.Ю., Ефимов Г.А.

ВКЛАД МИНОРНЫХ АНТИГЕНОВ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ В ФОРМИРОВАНИЕ РТПХ И РТПО ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

При трансплантации аллогенной гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) совместимость донора и больного по генам HLA не исключает развития аллореактивности; иммунный ответ может возникать на минорные антигены гистосовместимости (МАГ) – полиморфные пептиды, представляемые МНС. МАГ образуются в результате несинонимичных однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в кодирующих регионах генома. Их распознавание может приводить как к развитию реакций «трансплантат против опухоли» (РТПО) или «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Информацию о иммуногенности минорных антигенов можно использовать для прогноза степени развития РТПХ и решения о необходимости иммуносупрессивной терапии.

Цель работы. Для оценки вклада отдельных антигенов в развитие РТПХ и РТПО необходима экспериментальная платформа по предсказанию и верификации их иммуногенности. Подобный подход должен сочетать в себе методы биоинформатического анализа генетических полиморфизмов и *ex vivo* детекции реактивных лимфоцитарных клонов.

Материалы и методы. Была разработана программная оболочка, позволяющая предсказывать формирование полиморфных пептидов на основе геномных данных донора и реципиента. Для оценки потенциальной иммуногенности пептидов в ней используется комбинация трех различных алгоритмов

предсказания их связывания с комплексом МНС. Также были получены антиген-специфичные флюоресцентные зонды, представляющие собой МНС-мультимеры, несущие пептиды минорных антигенов и меченные флюорохромами, с помощью которых можно проанализировать иммуногенность конкретных антигенов.

Результаты и обсуждение. Для описанных ранее минорных антигенов, презентуемых наиболее частыми аллелями HLA, был проведен расчет вероятности образования иммуногенных комбинаций аллелей донора и реципиента. Доноры и реципиенты были генотипированы по данным ОНП. Для известных МАГ был проведен расчет частоты встречаемости иммуногенных комбинаций на основе данных о распространенности ОНП, а также соответствующей HLA-аллели. С помощью разработанного алгоритма были проанализированы генетические данные из баз данных. Были получены флюоресцентные зонды, специфично связывающиеся с Т-клетками, реактивными на конкретные минорные антигены гистосовместимости.

Заключение. Был разработан комплексный подход для предсказания и изучения иммуногенности геномных полиморфизмов при алло-ТГСК. В дальнейшем планируется использовать этот метод для установления вклада отдельных минорных антигенов гистосовместимости в формирование аллореактивности после алло-ТГСК.

Виноградова М.А.¹, Михайлова Е.А.², Кирсанова Т.В.¹, Фидарова З.Т.², Шмаков Р.Г.¹**ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ НОЧНАЯ ГЕМОГЛОБИНУРИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ**¹ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия; ²ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Беременность у больных ПНГ долгое время была ассоциирована с высоким риском жизнеугрожающих осложнений как для матери, так и для плода. В настоящее время, в связи с появлением таргетной терапии, прогноз для материнства при пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) изменяется: объем международных данных о благоприятных исходах беременности при применении экулизумаба за последние годы заметно увеличивается.

Материалы и методы. С 1999 по 2015 г. проанализированы исходы 17 беременностей у 8 больных ПНГ. Большинство беременностей – 14 (82,4%) были незапланированными. Медиана возраста на момент зачатия 25 (21–34) лет. У всех больных в дебюте была диагностирована апластическая анемия (АА), по поводу которой проводили иммуносупрессивную терапию. Результаты терапии АА на момент наступления беременности отличались: полная ремиссия достигнута у 6 (35,3%) больных, частичная ремиссия – у 8 (47,1%), отсутствие эффекта – у 3 (17,6%). Терапию ПНГ во время беременности у 3 (17,6%) женщин с 2013 г. проводили экулизумабом, у большинства – 14 (82,3%) больных проводили только симптоматическую терапию.

Результаты. Прогрессию аплазии кроветворения у беременных регистрировали редко (23,5%) и она была нетяжелой. Трансфузии эритроцитов и/или тромбоцитов потребовались 35,3% больных. Материнской смертности и тромбоэмболических осложнений, ассоциированных с

беременностью, не зафиксировано. У 2 (11,7%) больных во 2-й половине беременности отмечены эпизоды прерывного гемолиза. Другие осложнения включали угрозу прерывания беременности – у 76,5%, ранний токсикоз – у 11,8%, синдром задержки развития плода – у 3 из 9 женщин, преэклампсия – у 2 из 9, предлежание плаценты – у 1 из 9. Неблагоприятные исходы зарегистрированы только у беременных, не получавших экулизумаб и включали прерывание по медицинским показаниям в разгар заболевания по месту жительства – 4 (28,6%) и неразвивающуюся беременность – 4 (28,6%). Благоприятные исходы наблюдались у 3 из 3 беременных на фоне терапии экулизумабом и у 6 (42,9%) из 14 без экулизумаба. Рождением детей суммарно закончилось 9 (52,9%) беременностей (преждевременные роды у 23,5%). Состояние здоровья новорожденных отличалась от нормы только в группе больных без таргетной терапии за счет наличия осложнений, преимущественно связанных с недоношенностью.

Заключение. Несмотря на малое количество наблюдений, можно утверждать, что результаты беременности при назначении экулизумаба лучше, чем на фоне симптоматической терапии ПНГ. Наш опыт подтверждает, что риск осложнений беременности у больных ПНГ может быть минимизирован путем планирования, в зависимости от выраженности проявлений заболевания и назначения таргетной терапии.

Горенкова Л.Г., Кравченко С.К.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) – редкая форма периферических Т-клеточных лимфом. В зависимости от перестроек гена *ALK* разделена на две нозологические единицы: АЛК-позитивные (АККЛ АЛК⁺) и АЛК-негативные формы (АККЛ АЛК⁻), которые по клиническому течению и гистологическим характеристикам схожи между собой, но различаются по характеру и выбору специфической терапии. АККЛ АЛК⁺ имеет благоприятный прогноз, при использовании курсов терапии СНОР в группе пациентов без факторов неблагоприятного прогноза удается достичь 70–75% бессобытийной выживаемости (БСВ). АККЛ АЛК⁻ имеет худшие результаты лечения: при использовании СНОР-подобных курсов ОВ и БСВ выживаемость составляет не более 50%, преимущество имеет выполнение ауто-ТСКК у пациентов в первой полной ремиссии.

Цель работы – оценка результатов высокодозных программ лечения при АККЛ АЛК⁺ и АККЛ АЛК⁻, а также результаты различных схем воздействия как терапии спасения.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ пациентов с АККЛ АЛК⁺ и АККЛ АЛК⁻, наблюдавшихся в ФГБУ ГНЦ с 2002 по 2015 г.

Результаты и обсуждение. В исследование включены 68 больных с АККЛ (38 с АККЛ АЛК⁺ и 26 с АККЛ АЛК⁻). 38 больных АККЛ АЛК⁺ получили унифицированное лечение по протоколу NHL-BFM-90 – ОВ и БРВ со-

ставили 90 и 83% соответственно, медиана выживаемости 67 мес. 28 больным с АККЛ АЛК⁻ выполнены два протокола высокодозной химиотерапии: ОВ и БРВ составили 40 и 28% соответственно. У 16 пациентов применялся протокол NHL-BFM-90 – общий ответ (ПР/ЧР) достигнут у 8 (50%) из 16 больных, однако у 6 отмечены прогрессии, у 3 – рецидивы. Таким образом, ОВ и БСВ составили 37,5 и 31% соответственно. 10 пациентов получили лечение по протоколу TL-REZ-09 (4 с рецидивом/рефрактерностью, 6 первичных больных). ПР/ЧР получены у 7 больных, прогрессии у 3. Курс DexaBEAM как терапия 2–3-й линии применялась у 8 больных, у 62,5% достигнут общий ответ (ОО). Наибольшая эффективность получена в группе из 5 больных, получивших ауто-ТСКК в ПР: у 4 из 5 сохраняется полная ремиссия, у 1 верифицирован рецидив.

Заключение. Пациенты с АККЛ АЛК⁺ имеют благоприятный прогноз при использовании высокодозных программ химиотерапии, но, учитывая хорошие перспективы при использовании менее интенсивных режимов, необходимо проведение рандомизированного проспективного исследования. Нерешенным остается вопрос о выборе индукционного режима химиотерапии у пациентов с АККЛ АЛК⁻ для достижения ПР или ЧР с последующей ауто-ТСКК. У больных, не достигших ОО, в качестве терапии 2-й линии возможно использование схемы Dexa-BEAM с последующей ауто-ТСКК или поддерживающая терапия.

Гребенюк Л.А., Обухова Т.Н., Алимова Г.А., Шишигина Л.А., Клейна И.В., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.

АНАЛИЗ СЛОЖНЫХ ХРОМОСОМНЫХ НАРУШЕНИЙ И КОМПЛЕКСНЫХ КАРИОТИПОВ БОЛЬНЫХ МДС И ОМЛ МОЛЕКУЛЯРНО-ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Возможности стандартного цитогенетического исследования (СЦИ) ограничены низкой разрешающей способностью этого метода. Флюоресцентная гибридизация *in situ* на интерфазных ядрах (FISH) и многоцветная флюоресцентная гибридизация *in situ* (mFISH) позволяют идентифицировать сложные хромосомные нарушения, маркерные хромосомы, субмикроскопические делеции и транслокации с делециями локусов известных и потенциальных генов, участвующих в патогенезе заболевания.

Цель работы. Проведение молекулярно-цитогенетического анализа комплексных кариотипов и сложных хромосомных нарушений у больных МДС и ОМЛ.

Материалы и методы. В 2014–2015 гг. при установлении диагноза СЦИ выполнено 234 больным МДС и 83 больным ОМЛ. Комплексные и сложные хромосомные нарушения выявлены у 20 больных (9 мужчин и 11 женщин, средний возраст 55 лет), из них 11 больных МДС (4,7%) и 9 ОМЛ (10,8%). Этим больным выполнили mFISH. FISH выполнена с ДНК-зондами к регионам 1p36, 1q25, 5q31, 7q31, 11q22/ATM, 11q23/MLL, 17p13/TP53, 20q12, центромерам хромосом 8, 11, 17.

Результаты и обсуждение. При СЦИ выявлено в среднем 4 аномалии на кариотип (от 3 до 14): по 1–2

простой реципрокной транслокации в 5 (25%) случаях, дополнительный неидентифицируемый при СЦИ хромосомный материал – в 12 (60%), маркерные хромосомы – в 11 (55%). Из численных аномалий при СЦИ чаще выявляли трисомию 8 (25%), моносомии 5 (40%), 7 (35%) и 17 (15%). В результате молекулярно-цитогенетического анализа транслокации выявлены в 18 (90%) случаях, из них в 9 (50%) сложные с участием 3 хромосом и более. У 17 (80%) больных обнаружены аномалии хромосом 5 (60%), 7 (50%), 11 (20%), 17 (45%), за исключением одного случая, точки разрывов определены в регионах: 5q31, 7q31, 11q23 и 17p13. Делеции 5q и 7q определены в одном случае каждая, в двух случаях – истинная моносомия 7, в остальных аномалии хромосом 5, 7 и 17 представлены транслокациями, которые за исключением одного случая, сопровождались делециями локусов 5q31, 7q31 и 17p13/TP53.

Заключение. mFISH и FISH позволили идентифицировать все количественные и структурные аномалии, нераспознанные при СЦИ, уточнить точки разрывов хромосом и определить происхождение маркерных хромосом. Истинная моносомия 7 подтверждена только в 10%, а для хромосом 5 и 17 истинных моносомий не найдено.

Деженкова А.В., Сысоева Е.П., Соловьева Т.И., Лукина Е.А.

ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА У БОЛЬНЫХ С ТРОМБОЗАМИ ПОРТАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Наиболее частой причиной внепеченочной портальной гипертензии (ВПГ) является тромбоз портальной системы (воротной, селезеночной, верхней брыжеечной вен). Характерным осложнением внепеченочной портальной гипертензии у больных с тромбозами портальной (ВПГ-ТП) системы являются кровотечения из варикозно расширенных вен (ВРВ) пищевода и/или желудка. Постгеморрагическую анемию регистрируют у 58% больных с данной патологией, что, как правило, является основанием для лечения препаратами железа.

Цель работы. Характеристика состояния метаболизма железа у больных ВПГ-ТП, осложненной кровотечениями из ВРВ пищевода и/или желудка.

Материалы и методы. В группу исследования вошли 70 пациентов (31 мужчина и 39 женщин, медиана возраста 45 лет). Тромбозы портальной системы документированы результатами УЗИ или КТ органов брюшной полости. В соответствии с гематологической картиной больные ВПГ-ТП составили две группы: 43 больных хроническими миелопролиферативными заболеваниями и 27 больных с цитопеническими синдромами, ассоциированными с другими заболеваниями (антифосфолипидный синдром, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, наследственная тромбофилия). Для характеристики состояния метаболизма железа определяли сывороточные показатели ферритина, трансферрина, железа и ОЖСС. Рецидивирующие

кровотечения из ВРВ пищевода и желудка наблюдались у 37 (53%) из 70 больных ВПГ-ТП.

Результаты и обсуждение. Анемию выявили у 34 (48%) из 70 больных, из 34 больных с анемией 4 (12%) имели лабораторные признаки истинного дефицита железа, у 30 (88%) выявили лабораторную картину перераспределительного дефицита железа, что характерно для «анемии хронических заболеваний». Все больные ВПГ-ТП ($n = 70$) были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 34 больных, получавших ранее лечение препаратами железа (ВПГ-Fe+), во 2-ю группу – 36 больных не получавших (ВПГ-Fe-). В 1-й группе частота новых тромботических осложнений или ретромбозов портальной системы составила 35% (ТЭЛА, мезентериальный тромбоз, тромбоз яремной вены, инфаркт миокарда), частота рецидивирующих кровотечений из ВРВ пищевода и/или желудка – 79%. Во 2-й группе новые тромботические осложнения зарегистрированы у 6% больных, частота кровотечений из ВРВ – у 28%.

Заключение. Анемия у больных с тромбозами портальной системы и внепеченочной портальной гипертензией у 88% больных носила характер «анемии хронических заболеваний». Лечение постгеморрагической анемии препаратами железа у данной категории больных ассоциировалось с повышенной частотой новых тромботических осложнений или ретромбозов портальной системы.

Дёмина И.А.¹, Пантелеев М.А.^{1,2,3}

ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ И ПЛАЗМЕННОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА ПРИ ТЕРАПИИ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ СИНТЕТИЧЕСКИМ СТИМУЛЯТОРОМ ТРО-R РОМИПЛОСТИМ У ВЗРОСЛЫХ

¹ФГБУ «ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия; ²Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, 119334, г. Москва, Россия; ³Физический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, 119234, г. Москва, Россия

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – патологическое состояние, характеризующееся снижением количества тромбоцитов. Современные методы лечения предполагают использование агонистов рецептора тромбопоэтина, стимулирующего продукцию тромбоцитов мегакариocyтами. Установлено, что кровоточивость у больных ИТП обусловлена не только лишь уменьшением количества тромбоцитов, но и изменением их функциональных свойств.

Цель работы – характеристика функциональной активности тромбоцитов, а также плазменного звена при терапии взрослых больных пептидным аналогом тромбопоэтина ромиплостимом.

Материалы и методы. 17 больных (12 женщин и 5 мужчин, средний возраст 56 лет) с установленным диагнозом ИТП, хроническим течением. Всем больным до и через 1 мес после начала лечения ромиплостимом проведено исследование периферической крови на автоматическом гематологическом анализаторе; анализ функциональной активности тромбоцитов методом проточной цитофлуориметрии с использованием активаторов – аналогов тромбина и коллагена и определением уровней экспрессии следующих поверхностных антигенов тромбоцитов: тромбозитарный гликопротеин 1, интегрин $\alpha\text{IIb}/\beta 3$ суммарная и активная фракции, Р-селектин, фосфатидилсерин, а также анализ содержимого плотных гранул по включению мепакрина; тромбозластография.

Результаты. На старте лечения у 6 больных отмечались явления кровоточивости (от 1 до 7 баллов по Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the international Working group. F. Rodeghiero, Blood, 2013), среднее число тромбоцитов составило 28 тыс/мкл. При этом степень кровоточивости не коррелировала с числом тромбоцитов. Максимальная степень кровоточивости наблюдалась у больного с количеством тромбоцитов 31 тыс/мкл, тогда как у больного с 8 тыс/мкл кровоточивости не отмечено. Показатели активности тромбоцитов перед началом лечения имели широкую индивидуальную вариабельность; самые низкие показатели отмечены у больного с максимальным баллом кровоточивости. Через месяц после начала лечения среднее количество тромбоцитов увеличилось до 72 тыс/мкл (от 7 до 121 тыс/мкл), явления кровоточивости сохранялись у 3 человек (1–2 балла). У 3 больных детектировалось снижение количества тромбоцитов, но нарастания симптомов кровоточивости не отмечалось. Это коррелировало с увеличением экспрессии на тромбоцитах активной формы интегрина $\alpha\text{IIb}/\beta 3$ и Р-селектина. Данные ТЭГ показали связь в первую очередь с количеством тромбоцитов.

Заключение. Анализ функционального состояния тромбоцитов демонстрирует прямую связь уменьшения или исчезновения кровоточивости через 1 мес после начала терапии с улучшением качественных характеристик тромбоцитов, а не только с увеличением их количества.

Дубина И.А., Первакова М.Ю., Суркова Е.А., Булгакова Т.В., Блинова Т.В., Лапин С.В.

МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ СВОБОДНЫХ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ ГАММАПАТИЙ

Лаборатория диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197376, г. Санкт-Петербург, Россия

Изменение концентрации свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов и соотношение κ/λ является одним из критериев диагностики моноклональных гаммапатий, а также мониторинг их концентрации в сыворотке может использоваться для оценки эффективности терапии.

Цель работы – определение диагностических возможностей выявления концентрации СЛЦ и их соотношения с помощью метода иммуноферментного анализа (ИФА) для улучшения диагностики парапротеинемий.

Материалы и методы. Расчет референсного интервала нормальных значений проводили с помощью биоматериала 89 здоровых доноров крови. На 20 образцах от больных с гаммапатиями проведен анализ соответствия результатов определения СЛЦ с помощью ИФА Полигност (ООО «Полигност», РФ) и иммунотурбидиметрического метода Freelite Human Lambda и Freelite Human Kappa (“Binding Site”, Великобритания). Дополнительно для оценки диагностических возможностей определения СЛЦ и отношения κ/λ методом ИФА были исследованы 108 образцов сывороток крови больных моноклональными парапротеинемиями. В группу из 108 обследованных больных вошли 16 больных с парапротеинемией IgA, 69 – с парапротеинемией IgG, 12 – с парапротеинемией IgM, 1 – с парапротеинемией Ig D, 10 – с парапротеинемией, представленной легкой цепью. Опре-

деление содержания СЛЦ в сыворотке крови проводили ИФА тест-системой. Полученные результаты сопоставляли с результатами выявления парапротеинов методом иммунофиксации (“HelenaBiosciences”, Великобритания).

Результаты. Линейность метода оценивали путем серийного разведения образцов пациентов. В диапазоне 4,8–27,8 мкг/мл для κ -СЛЦ и интервале 6–20 мкг/мл для λ -СЛЦ коэффициент детерминации $R^2 = 1,0$ для всех образцов. Предел обнаружения ИФА метода выявления СЛЦ составил 0,8 мкг/мл для κ -СЛЦ и 1,5 мкг/мл для λ -СЛЦ.

С помощью анализа результатов измерений СЛЦ в биоматериалах доноров крови ($n = 89$) был установлен референтный интервал нормальных значений для κ -СЛЦ (3,25–15,81 мкг/мл), λ -СЛЦ (3,23–28,05 мкг/мл) и для соотношения κ/λ (0,3–1,9).

Исследование 20 сывороток больных гаммапатиями с помощью ИФА-системы Полигност и иммунотурбидиметрического метода “Freelite Human Lambda” и “Freelite Human Kappa” показало, что сходимость двух тестов составляет 70% для κ -СЛЦ, 90% – для λ -СЛЦ, 80% – для κ/λ , при этом коэффициент корреляции Пирсона был 0,78; 0,79 и 0,7 соответственно.

В биоматериалах от больных с моноклональными гаммапатиями, представленными парапротеином, содержащим легкую цепь κ , увеличение СЛЦ κ отмечалось в 65,08%

(в 41 из 63 образцов) случаев, а увеличение коэффициента к/λ наблюдалось в 61,9% (в 39 из 63 сывороток) случаев.

В биоматериалах от больных с моноклональными гаммапатиями, представленными парапротеином, содержащим легкую цепь λ, увеличение СЛЦ λ диагностировали в 71,11% (в 32 из 45 сывороток) случаях, а снижение коэффициента к/λ ниже референтных границ выявлено в 75,56% (в 34 из 45 образцов) случаев.

Звягин И.В., Мамедов И.З., Татарина О.В., Комеч Е.А., Курникова Е.Е., Масчан А.А., Масчан М.А., Чудаков Д.М.

МОНИТОРИНГ КЛОНАЛЬНОГО РЕПЕРТУАРА Т-ЛИМФОЦИТОВ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

Институт биоорганической химии им. М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН; ФГБУ «Федеральный научно-клинический центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия;

Развитие современных методов высокопроизводительного секвенирования открывает возможности для исследования высокоразнообразных клональных репертуаров В- и Т-клеток – основных участников системы адаптивного иммунитета. Разработка и применение технологий реконструкции и мониторинга клонального состава клеток системы адаптивного иммунитета необходимы для получения новых данных о процессах иммунорекогнитуции при трансплантации гемопоэтических клеток.

Цель работы. Мониторинг клональной динамики репертуара Т-лимфоцитов при аллогенной ТГСК с деплецией α-β Т-клеток у больных детского возраста.

Материалы и методы. С помощью оригинальной технологии исследования клональных репертуаров Т-лимфоцитов, включающей получение библиотек кДНК Т-клеточных рецепторов и высокопроизводительное секвенирование, реконструированы Т-клеточные репертуары образцов периферической крови 23 больных до трансплантации, спустя 2, 4, 6 и 12 мес после ТГСК, а также образцов трансплантата до деплеции Т-лимфоцитов.

Результаты и обсуждение. На ранних сроках после ТГСК клональный репертуар Т-лимфоцитов характеризуется крайне низким разнообразием. У больных с вы-

Заключение. Изменение уровня СЛЦ и их соотношения являются дополнительным инструментом в диагностике парапротеинемий. Полученные нами данные демонстрируют возможность определения данных показателей с помощью иммуоферментного набора фирмы «Полигност», результаты которого согласуются с иммунотурбидиметрическим методом Freelite.

соким уровнем донорского химеризма через 60 дней после трансплантации большая часть репертуара Т-клеток образована за счет клональной экспансии небольшого числа донорских Т-лимфоцитов преодолевших деплецию при подготовке трансплантата. Сравнительно более разнообразный репертуар Т-лимфоцитов у больных с низким уровнем донорского химеризма образован за счет Т-клеток реципиента перенесших курс подготовительной терапии. В ходе восстановительного периода происходит значительный рост разнообразия Т-лимфоцитов и снижение доли репертуара занимаемой высокопредставленными клонотипами.

Заключение. Применение методов высокопроизводительного секвенирования для клонального мониторинга репертуара Т-лимфоцитов в ходе ТГСК позволяет получать детальную характеристику изменений пула Т-лимфоцитов, необходимую для дальнейшего развития таких методов терапии. Низкий уровень клонального разнообразия Т-клеток в первые 6 мес после ТГСК, продемонстрированный в настоящем исследовании, предполагает неэффективность системы адаптивного иммунитета больного при защите от инфекций в течение полугода после аллогенной ТГСК с деплецией α-β Т-лимфоцитов.

Зозуля Н.И.¹, Андреева Т.А.²

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ГЕМОФИЛИЕЙ

¹ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ²Городской центр по лечению гемофилии Санкт-Петербургского ГБУЗ Городская поликлиника №37, 191186, г. Санкт-Петербург, Россия

Концентраты факторов свертывания крови VIII (FVIII) и IX (FIX), использующиеся в современной заместительной терапии при гемофилии, имеют достаточно короткий период полувыведения: 8–12 ч и 24 ч соответственно. Для снижения риска возникновения спонтанных кровотечений целевые значения активности дефицитных факторов должны составлять 1–5%, что требует частого введения препаратов. Высокая иммуногенность концентратов факторов свертывания крови лимитирует проведение специфической гемостатической терапии.

Цель работы. Анализ современных возможностей лечения больных гемофилией.

Материалы и методы. Проведен поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором более 0,3 с помощью электронных баз данных Medline, PubMed, EMBASE за последние 15 лет.

Результаты и обсуждение. Основные направления по разработке и модификации препаратов для лечения гемофилии включают: внедрение рекомбинантных препаратов, полученных из линии клеток человека с целью снижения иммуногенности (симоктоког α), удаление В-домена FVIII для повышения стабильности молекулы белка и более прочного связывания с фактором Виллебранда (FW), удлинения вре-

мени полужизни концентратов FVIII/FIX с использованием разных технологий, разработку альтернативных препаратов (аптамер, моноклональные антитела, антисмысловые олигонуклеотиды). Существует несколько стратегий пролонгации времени полужизни FVIII/FIX: неспецифическое (BAX 855) или сайт-специфическое пегилирование/гликопегилирование (N9-GP, N8-GP, BAY 94-9027), слияние Fc-фрагмента Ig с белком свертывания крови (Alprolix, rFVIII-Fc), слияние молекулы фактора свертывания с альбумином (rIX-FP, Efralococog alfa), полисиалилирование (BAX 826), XTEN слияние (rFVIII-Fc-XTEN-VWF). Кроме того, разрабатываются шунтирующие препараты длительного действия (rVIIa-FP, hbS23) и препараты, блокирующие ингибитор пути тканевого фактора (Concizumab). С 2011 г. осуществляется передача гена FIX с помощью аденоассоциированного вируса (AAV) в клетки, синтезирующие факторы свертывания крови. В настоящее время ведутся работы по созданию векторов AAV для переноса гена FVIII в соответствующие клетки больным гемофилией.

Заключение. Внедрение принципиально новых технологий в практику лечения больных гемофилией позволит улучшить эффективность и безопасность терапии, а также повысить приверженность больных лечению.

Зотова И.И., Грицаев С.В., Шилова Е.Р., Потихонова Н.А., Абдулкадыров К.М., Четчин А.В.

АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА ТРОМБОПОЭТИНА В ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ В ПОВСЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, 193024, г. Санкт-Петербург, Россия

Терапия агонистами рецептора тромбopoэтина (аТПО-р) представляет собой новый подход к лечению пациентов с резистентным течением иммунной тромбоцитопении (ИТП). Данные по эффективности и безопасности применения аТПО-р вне рамок контролируемых клинических исследований ограничены.

Цель работы. Изучить эффективность и безопасность длительного применения аТПО-р в рутинной клинической практике у пациентов с хронической формой ИТП при потере или недостаточном ответе как минимум на одну линию терапии. Оценить возможность достижения устойчивого ответа после прекращения терапии аТПО-р.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ результатов терапии с использованием аТПО-р у больных хронической ИТП в ФГБУ РосНИИГТ в период с 2010 по 2015 г. (ромиплостим 45 больных – 1-я группа, элтромбопаг 15 больных – 2-я группа).

Результаты и обсуждение. В 1-й группе 21 (47%) и во 2-й группе 4 (28%) больных получили две и более линий терапии ИТП (внутривенный иммуноглобулин, спленэктомия, ритуксимаб, иммуносупрессоры, цитостатики). Спленэктомия проведена у 9 больных (в 1-й группе – у 7, во 2-й группе – у 2). Тромбоцитарный ответ достигнут у 40 (88%) больных, получавших ромиплостим, у 14 (93%) – элтромбопаг. Резистентными к терапии оказались 6 боль-

ных – в 1-й группе – у 5 (11%), во 2-й – у 1 (7%), из них у 3 в последующем была проведена спленэктомия. На фоне лечения аТПО-р у 92% больных из 1-й группы и у 100% из 2-й группы удалось полностью отменить предшествующую длительную терапию преднизолоном. В 1-й группе наиболее частыми побочными явлениями были: головная боль – у 12 (27%), артралгии – у 4 (9%), дерматит – у 2 (4%) больных. Указанные явления были выражены минимально и не требовали изменений в терапии. У 3 (20%) больных из 2-й группы наблюдалось развитие гепатотоксичности в виде кратковременного увеличения концентрации трансаминаз с необходимостью коррекции терапии (снижение дозы, перерыв в лечении) и восстановлением показателей без применения дополнительной терапии. В связи с развитием тромботических осложнений потребовалась отмена терапии аТПО-р (по одному больному в каждой из групп) и уменьшение дозы у 1 больной из 1-й группы. У 5 больных (4 из 1-й группы и 1 из 2-й группы) сохраняется стойкая ремиссия после прекращения терапии.

Заключение. Представленные результаты подтверждают высокую эффективность, благоприятный профиль безопасности аТПО-р и значимость данной группы препаратов в современных алгоритмах лечения ИТП, что отразилось во включении ромиплостима и элтромбопага в национальные стандарты лечения больных ИТП.

Казанкова А.А.¹, Свириной П.В.^{1,2}, Ларина Л.Е.², Петров В.Ю.¹, Донюш Е.К.⁴, Разумовский А.Ю.^{2,3}, Алхасов А.Б.^{2,3}, Лаврентьева И.Н.¹, Яценко Е.А.¹, Агеенкова Э.В.¹

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ТРОМБОЗОВ У ДЕТЕЙ. СИНДРОМ БАДДА-КИАРИ: ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ

¹ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения Москвы, 119490, г. Москва, Россия; ²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», 117997, г. Москва, Россия; ³ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова» Департамента здравоохранения Москвы, 123001, г. Москва, Россия; ⁴ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия

Синдром Бадда–Киари (СБК) – заболевание, характеризующееся нарушением венозного оттока из печени вследствие тромбоза печеночных вен. Частота встречаемости в популяции 1:100 000. Клинически значимым является тромбоз как минимум двух вен. У 75% больных отягощена наследственность по тромбозам. Основными генетическими факторами, предрасполагающими к СБК, считают мутации фактора V Лейден (F5), фактора II (F2) G20210A, ингибитора активатора плазминогена (PAI-I) 5G/4G и метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) C677T.

Цель работы. Выбор метода терапии при СБК с учетом прогностических факторов.

Материалы и методы. Наблюдали 7 детей с СБК с асцитом, умеренной гипербилирубинемией, гипопротеинемией, ферментемией, без терминальной печеночной недостаточности при поступлении. 3 больным планировали пересадку печени. 4 пациентам проведено исследование полиморфизмов тромбофилии, у 7 оценивали состояние естественных антикоагулянтов, проводили поиск антифосфолипидного синдрома (АФС). Терапия включала круглосупротивную инфузию нефракционированного гепарина с переходом на подкожное введение низкомолекулярного гепарина (НМГ), трансфузии свежезамороженной плазмы, препаратов протеина С и антитромбина III, использование гепатопротекторов и диуретиков.

Результаты и обсуждение. У 4 больных выявлены мутации *PAI-I* (гомо- или гетерозиготные варианты), F5 (гомозиготный вариант), полиморфизмы *MTHFR*. Дефицит антикоагулянтов на старте терапии выявлен у всех больных. АФС диагностирован у 2 больных. На фоне лечения удалось купировать отечный синдром (у всех), достигнуть нормализации печеночных показателей (6 детей), реканализации печеночных вен и нижней полой вены (у всех). В настоящий момент имеется информация о состоянии здоровья 5 больных. Больной с рефрактерным течением АФС умер. Остальные больные получают антикоагулянтную терапию постоянно, преимущественно антикоагулянтами непрямого действия. У 1 ребенка стабильного кровотока по шунту удалось добиться только с использованием НМГ. На фоне лечения нарастания портальной гипертензии не отмечается. Порто-кавальное шунтирование выполнено у 4 больных, 3 пациентам хирургическое лечение не потребовалось.

Заключение. Медикаментозное лечение тромбоза печеночных и нижней полой вен у детей с СБК без терминальной печеночной недостаточности эффективно, особенно на ранних сроках развития заболевания. Поздняя диагностика может приводить к развитию изменений, требующих хирургической коррекции. После формирования порто-кавального анастомоза у больных сохраняется потребность в длительной, вероятнее всего, пожизненной антикоагулянтной терапии.

Клясова Г.А.¹, Охмат В.А.¹, Васильева В.А.¹, Попова М.О.², Капорская Т.С.³, Свешникова Ю.В.⁴, Капланов К.Д.⁵, Торопова И.Ю.⁶, Солопова Г.Г.⁷, Загоскина Т.П.⁸, Мелкова К.Н.⁹, Коробицына О.В.¹⁰, Ларионова В.Б.⁹, Богдан Т.А.¹¹, Крючкова И.В.¹², Асланян К.С.¹³, Моторин Д.В.¹⁴, Приступа А.С.¹⁵, Блохина Е.В.¹⁶, Скоробогатова Е.В.¹⁷, Россиев В.А.¹⁸, Паровичникова Е.Н.¹, Савченко В.Г.¹

ИНВАЗИВНЫЕ МИКОЗЫ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ И У РЕЦИПИЕНТОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК. РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В РОССИИ (RIFI)

¹ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ²НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия; ³ГБУЗ Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница, 664049, г. Иркутск, Россия; ⁴Областной гематологический центр Свердловской областной клинической больницы №1, 620102, г. Екатеринбург, Россия; ⁵ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер №1», 400138, г. Волгоград, Россия; ⁶ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница», 150062, г. Ярославль, Россия; ⁷ФГБУ «Федеральный научно-клинический центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия; ⁸ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, 610027, г. Киров, Россия; ⁹ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия; ¹⁰ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», 454076, Россия, г. Челябинск, Россия; ¹¹БУ «Сургутская окружная клиническая больница», 628408, г. Сургут, Россия; ¹²ФГНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», 630099, г. Новосибирск, Россия; ¹³ГБУ Ростовской области «Областная детская клиническая больница», 344015, г. Ростов-на-Дону, Россия; ¹⁴ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», 197341, г. Санкт-Петербург, Россия; ¹⁵ГБУ Рязанской области «Областная клиническая больница», 390039, г. Рязань, Россия; ¹⁶ФГКУ «Центральный клинический военный госпиталь ФСБ РФ», 123182, г. Москва, Россия; ¹⁷ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия; ¹⁸ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», 443095, г. Самара, Россия

Инвазивные микозы – одно из ведущих инфекционных осложнений при реализации современной программной химиотерапии у больных гемобластомами.

Цель работы – изучить частоту инвазивных микозов (ИМ) у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ), острыми лимфоидными лейкозами (ОЛЛ) и у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

Материалы и методы. Исследование RIFI (NCT01519648) было проведено с февраля 2012 по март 2014 г. в 19 центрах России. Частоту ИМ (доказанный, вероятный, возможный – критерии EOTRC/MSG, 2008) оценивали в течение 6 мес.

Результаты. В исследование были включены 808 больных, из них 306 были после трансплантации ГСК (168 аутологичные ГСК и 138 аллогенные ГСК) и 502 больных острыми лейкозами (взрослые; 262 больных *de novo* ОМЛ, 111 больных ОЛЛ, 42 больных с рецидивом ОМЛ и 18 больных с рецидивом ОЛЛ; дети: 23 – *de novo* ОМЛ и 46 – ОЛЛ). Частота ИМ у реципиентов аллогенных

ГСК составила 14,5% против 4,2% у реципиентов аутологичных ГСК ($p = 0,002$; ОШ 3,9), инвазивный аспергиллез (ИА) был у 23 из 27 ИМ. У взрослых больных с *de novo* ОМЛ и ОЛЛ частота ИМ была 16,4% и 9% соответственно ($p = 0,06$), с преобладанием инвазивного аспергиллеза при ОМЛ в сравнении с ОЛЛ (12,2% против 4,5%; $p = 0,02$; ОШ 3). ИМ были у 23,9% больных с рецидивом ОМЛ и у 5,6% с рецидивом ОЛЛ. У детей с ОМЛ ИМ диагностировали у 43,5% (у 8 из 10 возможный ИА), с ОЛЛ – у 6,5%. Среди 65 случаев доказанного и вероятного ИМ распределение было следующее – ИА у 67,7%; ИМ, вызванные другими плесневыми и дрожжевыми грибами – у 15,4% и 18,5% соответственно.

Заключение. ИМ преобладали у больных ОМЛ и у реципиентов аллогенных ГСК за счет случаев ИА. Частота ИМ у взрослых и у детей с ОЛЛ была сопоставимой. Высокую частоту ИМ у детей с ОМЛ можно объяснить существующими проблемам в диагностике ИА и небольшой группой включенных больных.

Коробова А.Г., Хрульнова С.А., Клясова Г.А.

ГЕНОТИПИРОВАНИЕ ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ С ПРОДУКЦИЕЙ β -ЛАКТАМАЗ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ГЕМОКУЛЬТУРЫ И СО СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПРЯМОЙ КИШКИ, У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Ведущими возбудителями сепсиса у больных гемобластозами являются энтеробактерии. Транслокация их в кровотоки происходит, как правило, со слизистой оболочки кишечника. В последнее время возросла доля выделения из гемокультуры энтеробактерий с продукцией β -лактамаз расширенного спектра (Э-БЛРС).

Цель работы – провести генотипирование Э-БЛРС, выделенных из гемокультуры и со слизистой оболочки прямой кишки больных.

Материалы и методы. В проспективное исследование (2013–2015 гг.) были включены больные с бактериемией, вызванной энтеробактериями. У этих больных в течение 1–3 суток после получения гемокультуры брали мазки со слизистой оболочки прямой кишки для выявления колонизации Э-БЛРС. Детекцию БЛРС проводили фенотипическими методами. Для генотипирования Э-БЛРС использовали метод ERIC-ПЦР. Результаты генотипирования оценивали в программе GelJ v.1.3 с помощью алгоритма сравнения невзвешенных попарных средних. Штаммы Э-БЛРС считали генетически идентичными при коэффициенте сходства (КС) от 80% и более.

Результаты. Проведен анализ 89 случаев бактериемии, возникшей у 82 больных, из них у 5 больных было неоднократное выделение бактерий с интервалом в 1–9 мес. Всего был выделен 91 штамм энтеробактерий (*E. coli* $n = 51$, *K. pneumoniae* $n = 23$, другие $n = 17$). Продукция

БЛРС была определена у 19 (21%) изолятов (*E. coli* $n = 11$, *K. pneumoniae* $n = 8$). Генетически идентичными (КС 100%) были только два изолята *E. coli*, выделенные от одного пациента с интервалом в 2 мес. КС составлял 51–68% у остальных Э-БЛРС.

У всех больных с бактериемией, вызванной Э-БЛРС ($n = 19$), была колонизация слизистой оболочки прямой кишки идентичными по виду продуцентами БЛРС. Однако генетическое сходство у изолятов, выделенных из гемокультуры и со слизистой оболочки кишечника, было подтверждено только у 5 (26%) из 19 больных.

Не было зарегистрировано ни одного случая бактериемии, обусловленной Э-БЛРС, у больных без колонизации кишечника продуцентами БЛРС. Положительное и отрицательное прогностическое значение колонизации слизистых оболочек Э-БЛРС в развитии бактериемии, вызванной Э-БЛРС, составило 70% и 100% соответственно ($p < 0,01$).

Заключение. При генотипировании Э-БЛРС, выделенных из гемокультуры больных, было выявлено генетическое разнообразие изолятов. Генетическая идентичность Э-БЛРС, выделенных из гемокультуры и со слизистой оболочки кишечника, была у 26% больных. Отсутствие колонизации слизистой оболочки прямой кишки Э-БЛРС показало высокое отрицательное прогностическое значение в отношении бактериемии, обусловленной Э-БЛРС.

Кузнецова П.И., Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Шабалина А.А., Лагода О.В., Четкин А.О., Медведев Р.Б., Танащян М.М.

ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

ФГБНУ «Научный центр неврологии», 125367, г. Москва, Россия; ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

При миелопролиферативных заболеваниях (МПЗ) повреждение стенки сосуда, замедление тока крови, повышение свертываемости крови приводят к возникновению тромбозов, ишемии и развитию цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). По данным литературы у больных МПЗ риск возникновения сосудистых осложнений в виде тромбозов в 5–7 раз выше, чем в общей популяции. Механизм развития ЦВЗ у больных МПЗ сложен, кроме хорошо изученных механизмов, существуют дополнительные факторы риска.

Цель работы – выявление факторов риска развития нарушений мозгового кровообращения (НМК) у больных МПЗ.

Материалы и методы. В исследование включены 83 больных МПЗ, наблюдавшиеся с 2013 по 2015 г. Соотношение мужчин/женщин 1:1,7 (37%:63%). Средний возраст 45 (20–58) лет. Диагноз МПЗ установлен на основании критериев ВОЗ (2008): ЭТ – у 33(39%) больных, ИП – у 32(40%), ПМФ – у 18(21%). Всем пациентам проведены: МРТ головного мозга, ультразвуковая манжеточная проба (УзМП), оценка агрегации тромбоцитов (АТ), агрегационных и деформационных свойств эритроцитов.

Результаты и обсуждение. У 70(83%) больных отмечалось хроническое течение ЦВЗ, наиболее часто выявлялись астенический (92%) и цефалгический синдромы (72%). Вестибулярные расстройства выявлены у 17(20%)

больных, двигательные расстройства – у 12(15%), чувствительные расстройства – у 14(17%). Неврологические проявления у 55(53%) больных ассоциировались с очаговыми изменениями вещества головного мозга, из них 13 больных перенесли острое НМК. У всех больных выявлено снижение АТ. У больных ЭТ скорость полной дезагрегации тромбоцитов ($p = 0,006$) и скорость формирования эритроцитарных трехмерных агрегатов увеличены. У больных, перенесших НМК, показатель деформируемости эритроцитов был снижен по сравнению с больными без НМК. По данным УзМП у 52 (61%) больных обнаружена дисфункция эндотелия, причем наименьшая степень вазодилатирующей активности была характерна для больных с перенесенным инсультом ($p = 0,011$).

Заключение. Больные МПЗ в 17% случаев имеют асимптомные очаговые изменения головного мозга, что в отсутствие сопутствующей сосудистой патологии позволяет говорить о ведущей роли гемореологической составляющей в патогенезе этих изменений. Увеличение скорости дезагрегации тромбоцитов, скорости формирования эритроцитарных трехмерных агрегатов свидетельствуют об адекватной проводимой терапии. Изменения пластичности эритроцитов и дисфункция эндотелия говорят об активном участии данных компонентов в развитии НМК у больных МПЗ.

Кулагин А.Д., Климова О.У., Рудакова Т.А., Бабенко Е.В., Алянский А.Л., Афанасьев Б.В.

ПРИОБРЕТЕННАЯ АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ: МОЖНО ЛИ УЛУЧШИТЬ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ в 2016 г.?

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия

Трансплантация аллогенного костного мозга (ТКМ) и комбинированная иммуносупрессивная терапия (ИСТ) остаются стандартами лечения приобретенной апластической анемии (АА). Длительная общая выживаемость (ОВ) на современном этапе достигает 80% при значительном преимуществе ТКМ в бессобытийной выживаемости (БСВ).

Цель работы – оптимизация результатов лечения АА на основе риск-адаптированной стратегии, включающей ТКМ от родственного, неродственного и гаплоидентичного донора, комбинированную ИСТ и новые агенты.

Материалы и методы. Проспективные и ретроспективные исследования ТКМ и ИСТ при АА, анализ непосредственной эффективности и отдаленных исходов, идентификация прогностических факторов, разработка алгоритма риск-адаптированной терапии, внедрение новых агентов. В анализ включены более 400 больных АА.

Результаты и обсуждение. Родственная ТКМ в 1-й линии обеспечивает наивысший уровень ОВ и БСВ при тяжелой АА (80–90%). ОВ при ТКМ от неродственного донора в группе тяжело предлеченных больных рефрактерной АА составляет 53% и может быть повышена при сокращении сроков до ТКМ, оптимизации предтрансплантационной терапии, режимов кондиционирования и

профилактики РТПХ и развитии программы неродственного донорства в России. Непосредственная эффективность ИСТ в достижении гематологического ответа достигает 75%, что обеспечивает 75–80% ОВ. Однако при проведении ИСТ сохраняется проблема ранней летальности и рефрактерности, а отдаленные результаты резко уступают ТКМ по уровню БСВ (32%), вследствие развития рецидивов (кумулятивная частота 22%), МДС/ОМЛ (8%) и гемолитической ПНГ (18%). Предикторами ответа на ИСТ являются концентрация ретикулоцитов и наличие клона ПНГ, ранней летальности – концентрация нейтрофилов менее 100 кл/мкл. Риск-адаптированная стратегия обосновывает ТКМ от альтернативного донора в ранние сроки. Повышение ответа на ИСТ может быть связано с использованием агониста рецептора тромбопоэтина. Улучшение прогноза при развитии тяжелой гемолитической ПНГ обеспечивает таргетная терапия ингибитором комплемента, в том числе для подготовке к ТКМ при выраженной костно-мозговой недостаточности.

Заключение. Дальнейший прогресс в лечении АА может базироваться на раннем проведении аллогенной ТКМ от неродственного или гаплоидентичного донора, использовании риск-адаптированной стратегии, оптимизации сопроводительной терапии и внедрении новых агентов.

Ломов Н.А.^{1,2}, Рубцов М.А.^{1,2,3}, Разин С.В.^{1,2,4}, Яровая О.В.^{2,4}

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ МОБИЛЬНОСТЬ ПОВРЕЖДЕННЫХ ГЕНОВ *AML1* И *MLL* КАК ПРЕДПОСЫЛКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВТОРИЧНЫХ ЛЕЙКОЗОВ

¹Кафедра молекулярной биологии МГУ им. М.В. Ломоносова, 119991, г. Москва, Россия; ²«Laboratoire International Associe №1066 Laboratoire Franko-Russe de Recherche en Oncologie» Villejuif, France–Moscow, Russia; ³Отдел управления инновационной деятельностью ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия; ⁴ФБГУН «Институт биологии гена РАН», 119334, г. Москва, Россия

В настоящее время в химиотерапии широко используют ингибиторы ДНК-топоизомеразы II (топоизомеразные яды), которые приводят к образованию большого числа двуцепочечных разрывов в ДНК активно делящихся раковых клеток, вызывая их гибель. Однако действию таких ядов подвергаются также и другие клетки организма, в частности, стволовые клетки крови. Результатом такого воздействия нередко является развитие у больных так называемых «вторичных» лейкозов. Предполагается, что причиной таких последствий служит репарация двуцепочечных разрывов ДНК по механизму негомологичного соединения концов, которая приводит к соединению концов разрывов, принадлежащих разным хромосомам, формированию химерных генов.

Цель работы. Имея целью выявить возможный механизм возникновения транслокаций с участием протоонкогенов *AML1* и *MLL*, мы определили частоту их повреждения (разрыва) в клетках, подвергшихся действию этопозида и проанализировали расположение таких «разорванных» генов относительно несущих данные гены хромосомных территорий.

Материалы и методы. В качестве модели мы использовали культуру клеток Jurkat. Клетки обрабатывали этопозидом (0,17 мМ, 60 мин), внутриядерное

расположение генов определяли методом трехмерной флуоресцентной гибридизации *in situ* (3D FISH) с использованием двуцветных перекрывающихся («break-apart») проб для *AML1* и *MLL* и гибридизационных проб на территории 21 и 11 хромосом. Конфокальные изображения препаратов подвергали трехмерной реконструкции и компьютерной обработке, после чего производили анализ расстояний между сигналами.

Результаты и обсуждение. В результате обработки клеток Jurkat этопозидом до 5% аллелей генов *AML1* и *MLL* оказываются «разорванными» – фланки разрывов разнесены в пространстве ядра. При этом разорванные аллели в 1,5 раза чаще детектируются за пределами соответствующих хромосомных территорий нежели не разорванные. Ингибирование Rad51 или Mre11 не меняет данного соотношения.

Заключение. По всей видимости, именно повышенная мобильность «разорванных» генов *AML1* и *MLL* может обуславливать их контакт и соединение с поврежденными генами, лежащими на других хромосомах, и приводить к возникновению лейкозогенных хромосомных транслокаций.

Работа была выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ (гранты 14-04-93105-ЦНИЛ а, 15-54-16007-НЦНИЛ а) и РНФ (проект № 14-24-00022).

Макарова П.М., Галстян Г.М., Паровичникова Е.Н., Гемджян Э.Г., Кузьмина Л.А., Дризе Н.И.

ПРИМЕНЕНИЕ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА У БОЛЬНЫХ В СОСТОЯНИИ АГРАНУЛОЦИТОЗА

Цель работы – изучить эффективность применения мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (ММСК) в лечении септического шока (СШ) у больных в агранулоцитозе.

Материалы и методы. В проспективное рандомизированное исследование включены 30 больных с СШ в агранулоцитозе. Больные были рандомизированы на контрольную группу (15 больных), получавшую стандартную терапию СШ, и ММСК-группу (15 больных), получавшую стандартную терапию СШ и однократное введение ММСК в/в в дозе $1-1,5 \times 10^6$ кл/кг в первые 10 ч СШ. Использовали методы описательной статистики, метод Каплана–Мейера. Данные представлены в виде медианы, межквартильного интервала (МКИ).

Результаты. В 51% случаев при сепсисе очагом инфекции являлась пневмония, в 11% – инфекция кровотока, в 8% – некротическая энтеропатия, в 4% – инфицированный почечный трансплантат, в 26% очаг инфекции не был верифицирован. В 47% случаев выявлена грамотрицательная бактериемия, в 3,3% – грамположительная бактериемия, у 2 (6,7%) больных в крови одновременно выявлены грамположительные

и грамотрицательные патогены, фунгемия была у 3 (10%) больных, у 10 (33%) больных патогены в крови не обнаружены. В день развития СШ тяжесть состояния больных по шкале APACHE II значимо не различалась в ММСК-группе и контрольной группе – соответственно 33,5 (26,2–36) баллов и 34 (27–36) баллов. В течение периода наблюдения значимых различий в баллах по шкале SOFA между группами не выявлено. Однако в ММСК-группе на следующий день после введения ММСК уменьшалась респираторная ($p = 0,009$) и кардиоваскулярная компоненты шкалы SOFA ($p = 0,031$). К 28-му дню выживаемость в ММСК-группе составила 60% (9 больных), в контрольной группе – 20% (3 больных) ($p < 0,05$), летальные исходы в контрольной группе наступали раньше, чем в ММСК-группе. Несмотря на большую – 28-дневную выживаемость, спустя 3 мес в ММСК-группе из 9 больных остались живы только 4, 5 умерли от полиорганной недостаточности.

Заключение. Применение ММСК при СШ увеличивает 28-дневную выживаемость (60% против 20%), но не влияет на 3-месячную выживаемость больных.

Маркова И.В.¹, Наместников Ю.А.², Смирнова О.А.², Головина О.А.², Афанасьев Б.В.¹, Папаян Л.П.²

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ПОДБОРУ ДОЗЫ И РЕЖИМА ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ШУНТИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ У БОЛЬНЫХ ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМОЙ ГЕМОФИЛИИ

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, 193024, г. Санкт-Петербург, Россия

Адекватная интра- и послеоперационная гемостатическая терапия больных ингибиторной формой гемофилии является сложнейшей клинической задачей. С помощью традиционных клоттинговых и хромогенных не всегда удается ее решить, особенно у больных, получающих препараты «шунтирующего» действия, клинический эффект которых определяется комплексным воздействием на систему свертывания крови и сосудистую стенку, в отличие от терапии препаратами факторов VIII и IX (ФVIII и ФIX), когда гемостатический потенциал больного восстанавливается исключительно в результате восполнения дефицита соответствующего фактора. Тест генерации тромбина (ТГТ) представляет собой лабораторный метод глобальной оценки системы свертывания крови и позволяет определить не только временной, но и количественный эффект от воздействия шунтирующих препаратов на гемостаз больных гемофилией.

Цель работы – дать объективную оценку эффективности гемостатической терапии препаратами rFVIIa и aPCC у больных ингибиторной формой гемофилией А, при помощи теста генерации тромбина и клинических данных.

Материалы и методы. С помощью теста генерации тромбина был осуществлен лабораторный мони-

торинг эффективности гемостатической терапии у 2 больных ингибиторной формой гемофилии А, получавших препарат ФVIIa и aPCC, при имплантации инфузионной системы для длительного венозного доступа.

Результаты и обсуждение. Эффективными дозами препаратов были определены те, при которых при которых ЕТР и Peak thrombin достигали значений равных 100% от показателя нормы. Установленное таким путем количество препарата вводили больному непосредственно перед началом операции. Также оценивали и эффективность введения препарата в послеоперационном периоде. Осуществленный с помощью ТГТ мониторинг позволил индивидуально подобрать больным ингибиторной формой гемофилии А эффективные дозы гемостатических препаратов, обеспечить нормокоагуляцию в интраоперационный период и профилактировать развитие кровотечений во время и после операции в обоих случаях наблюдений.

Заключение. Показатели ТГТ в обоих случаях продемонстрировали возможность достижения эффективного гемостаза до и после операции при использовании индивидуально подобранных доз препаратов.

Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Колошейнова Т.И., Егорова Е.К., Калинина М.В.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД ПРИ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Тромбоцитопения является часто встречающимся гематологическим симптомом с различными клиническими проявлениями, что требует проведения расширенного диагностического поиска. Установление истинных причин тромбоцитопении имеет важное значение, поскольку тактика ведения больных может диаметрально различаться.

Цель работы – оценка результатов внедрения расширенного диагностического поиска с использованием алгоритма диагностики при симптоме тромбоцитопений.

Материалы и методы. 244 пациента, обратившихся в отделение стандартизации методов терапии ФГБУ ГНЦ с диагнозами ИТП и тромбоцитопении неясной этиологии в течение 2 лет (2014–2015 гг.). Метод исследования – сравнительный подсчет процентного соотношения групп больных.

Результаты и обсуждение. После расширенного обследования для подтверждения или установления диагноза у 12% больных тромбоцитопения не подтвердилась, так как число тромбоцитов стабильно в нескольких анализах превышало $100 \times 10^9/\text{л}$. Соотношение больных ИТП и с тромбоцитопениями другой этиологии составило 1:1 (50% – ИТП, 50% – вторичная тромбоцитопения). Среди последних у 14% диагностирована «ложная» тромбоцитопения, обусловленная ЭДТА-зависимостью или микроили макроформами тромбоцитов, не просчитываемых анализаторами. Поэтому анализаторный подсчет должен

обязательно дублироваться оптическим. У 2% больных тромбоцитопения явилась дебютом острого лейкоза, у 2% – МДС, у 2% была проявлением гипоплазии кроветворения, у 2% регистрировалась при солидных опухолях. Медикаментозные тромбоцитопении встречались у 7% больных. Вторичные тромбоцитопении регистрировались при вирусном гепатите С и циррозе печени (11%), у 2% были обусловлены ВИЧ-инфекцией. Большую группу (15%) составляют пациенты с тромбоцитопениями потребления вследствие микротромбообразования и повышенной агрегации тромбоцитов. Вторичные иммунные тромбоцитопении отмечены при СКВ (5%), АФС (7%), склеродермии (1%), при аутоиммунной тиреоидите (1%) и при вирусных заболеваниях (10%). Были диагностированы редкие случаи врожденных тромбоцитопений – болезнь Бернара–Сулье у 1% и синдром Эрлеса–Данлоса у 1%. Гестационные тромбоцитопении наблюдались у 7%. Генез тромбоцитопении не был установлен у 10% пациентов.

Заключение. Опыт работы НКО СМТ ФГБУ ГНЦ МЗ РФ за 2 года подтверждает, что тромбоцитопениями различного генеза регистрируются при широком спектре заболеваний гематологической и негематологической природы. Для установления истинных причин тромбоцитопении необходимо проведение расширенного диагностического поиска по алгоритму, представленному в Национальных клинических рекомендациях по ИТП.

Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Колошейнова Т.И., Грицай Л.Н., Губина Ю.В., Есенина Т.В., Зотина Е.Н., Зотова И.И., Иванова В.Л., Калинина М.В., Контиевский И.Н., Кузуб Е.И., Пяткова О.А., Савинова М.Т., Сосункевич Е.Ю., Черемисина Е.Б., Куликов С.М.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГИСТРА ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Разработка и внедрение Регистра больных первичной иммунной тромбоцитопенией (ИТП) в России является актуальной задачей, так как он может быть использован для оценки эпидемиологической ситуации в регионах РФ, изучения клинических особенностей течения болезни и эффективного планирования лекарственного обеспечения.

Цель работы – оценка промежуточных результатов работы Регистра больных ИТП в РФ по результатам первого года работы.

Материалы и методы. 366 взрослых больных ИТП из 13 медицинских учреждений в 11 регионах РФ. Статистический анализ данных электронных ИРК пациентов.

Результаты и обсуждение. С момента начала регистрации (01.01.2015) до момента промежуточного анализа (27.10.2015) в электронную базу Регистра были введены данные 366 больных ИТП. Только 89 (24%) из 366 больных могут быть рассмотрены как новые случаи заболевания. Обоснованность диагностики ИТП по основным критериям составила 87%. Преобладание женщин (80%) и медиана возраста (40 лет) соответствовали российским и международным данным литературы. На момент установления диагноза 56% больных имели тяжелую форму болезни, у 85% больных регистрировался геморрагический синдром: кожный у 75%,

десневые и носовые кровотечения у 40% и 26% соответственно), мено- и метроррагии у 25%, ЖКК и гематурия – до 5%. Триггерными факторами у 50% больных служили (по мере убывания частоты): вирусные, бактериальные инфекции, беременность и стрессы, большие физические нагрузки, прививки и хирургические манипуляции. Лечение по поводу ИТП на протяжении болезни получали 295 (80%) из 366 больных. Наиболее часто применялись пероральные кортикостероиды (ГКС) – 77,3%, агонисты рецепторов тромбопоэтина – 41,7%, парентеральные ГКС – 13,6%, внутривенный иммуноглобулин – 7,8%, другие иммуносупрессоры – 3,1%. Подсчет частоты и эффективности спленэктомии на данном этапе не проводился. Эффективность стандартной лекарственной терапии 1-й линии соответствовала известной в России и за рубежом. Частота применения миметиков тромбопоэтина (ТПО) – ромиплостима и элтромбопага возросла в РФ в 1,5–2 раза по сравнению с 2014 г., причем длительную терапию получали уже 50% больных этой группы. Эффективность составила 78–91%.

Заключение. Получена предварительная информация о разнообразии клинических проявлений, течения и терапии больных ИТП в РФ. Отмечено повышение частоты и длительности применения миметиков ТПО и их высокая эффективность.

Минаева Н.В., Хоробрых М.Н., Зорина Н.А., Парамонов И.В., Логинова М.А., Малышева Н.А., Шерстнев Ф.С., Исаева Н.В.

ОПЫТ ОБЕСПЕЧЕНИЯ АЛЛОГЕННЫМИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИМИ СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫХ ЦЕНТРОВ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, 610027, г. Киров, Россия; ФГБУ Российский медицинский научно-производственный центр «Росплазма» ФМБА России, 610002, Россия, г. Киров

Существующая в настоящее время практика привлечения для неродственных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) доноров из международных регистров является высокочрезвычайно затратной, подчас непосильной и трудоемкой.

Цель работы – обобщение первых результатов совместной работы регистра ФГБУ РМНПЦ «Росплазма» и ФГБУН КНИИГПК, подведомственных ФМБА России, за период 2010–2015 гг.

Материалы и методы. Рекрутирование, первичное и подтверждающее HLA-типирование (SBT-технология) проводили на базе ФГБУ РМНПЦ «Росплазма», обследование доноров для исключения противопоказаний к донорству и непосредственно процедуру получения ГСК осуществляли на базе ФГБУН КНИИГПК ФМБА России.

Результаты и обсуждение. Большую часть регистра составили жители Кировской области (47%), 53% – представители Республик Татарстан, Марий-Эл, Башкортостана, Чувашии, Удмуртии, Дагестана, Чеченской Республики, Костромской, Московской, Свердловской, Нижегородской, Новосибирской, Амурской областей, Ставропольского, Приморского и Пермского краев. С 2010 по 2015 г. в регистр поступили 1059 запросов на поиск доноров для неродственных трансплантаций ГСК от российских трансплантационных центров. При этом количество запросов за указанный период возросло с 7

до 382 в год. Общее количество донаций составило 39, из них в 2015 г. – 22, что в 3,2 раза выше, чем в 2013 г. В 64% случаях донорами ГСК были мужчины, в 36% – женщины. Средний возраст в обеих группах составил 29 лет. В качестве источника трансплантата в 46% случаях запрашивали ГСК периферической крови, в 41% – ГСК костного мозга, 13% составили донорские лимфоциты. Количественные характеристики полученного гемопоэтического материала: абсолютное количество CD34⁺-клеток в костном мозге составило $3,8 \pm 0,56 \times 10^6/\text{кг}$, в лейкоконцентрате, полученном методом афереза $4,58 \pm 0,58 \times 10^6/\text{кг}$. Наиболее активное сотрудничество осуществлялось с ФГБУ ГНЦ Минздрава России (Москва) – 20(51%) донаций. Для ОДКБ №1 (Екатеринбург) проведено – 6 донаций, ФГБУН КНИИ ГПК ФМБА России (Киров) – 5, НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой (Санкт-Петербург) – 5, РДКБ Минздрава России (Москва) – 3 донации.

Заключение. Основными проблемами развития донорства ГСК в Российской Федерации являются отсутствие нормативно-правовой базы и финансирования в рамках программы госгарантий оказания бесплатной медицинской помощи. Разработка эффективной и менее затратной альтернативной модели использования отечественных донорских ресурсов для трансплантации представляется перспективной и осуществимой задачей.

Моисеев И.С., Пирогова О.В., Алянский А.Л., Бабенко Е.В., Дарская Е.И., Слесарчук О.А., Бондаренко С.Н., Афанасьев Б.В.

РИСК-АДАПТИРОВАННАЯ СТРАТЕГИЯ ПРОФИЛАКТИКИ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» НА ОСНОВЕ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ЦИКЛОФОСФАНА ПРИ РОДСТВЕННЫХ, НЕРОДСТВЕННЫХ И ГАПЛОИДЕНТИЧНЫХ ТРАНСПЛАНТАЦИЯХ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия

В настоящее время растет количество сообщений о безопасности и эффективности посттрансплантационного циклофосфана (ПТЦи) при гаплоидентичных и родственных трансплантациях костного мозга (КМ). Применимость этого метода при других видах трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) неизвестна.

Цель работы – оценить эффективность риск-адаптивной стратегии профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с использованием ПТЦи при полностью и частично HLA-совместимых ТГСК и различных источниках трансплантата.

Материалы и методы. 200 взрослых больных гемобластозами в возрасте 18–62 лет (медиана возраста 32 года), включая ОМЛ (47,5%), ОЛЛ (26,5%), ХМЛ (12%), МДС (4%) и лимфомы (10%), были включены в проспективное исследование (clinicaltrials.gov №NCT02294552). У 26% больных была выполнена родственная, у 65% – неродственная, у 9% – гаплоидентичная ТГСК. У 43% источник трансплантата был КМ, у 57% – стволовые клетки периферической крови. При ТГСК совместимого КМ использовали ПТЦи в монорежиме 50 мг/кг в+3,+4 дни, при других видах ТГСК профилактика также включала также такролимус и микофенолата мофетил 30–45 мг/кг. Медиана

наблюдения составила 7 мес (2–27 мес).

Результаты и обсуждение. Частота острой РТПХ II–IV, III–IV степени и средней + тяжелой хронической РТПХ составили 10% vs 18% vs 11% ($p = 0,37$), 4% vs 6% vs 0% ($p = 0,59$) и 12% vs 11% vs 9% ($p = 0,88$) для родственных, неродственных и гаплоидентичных ТГСК. Трансплантационная летальность и частота рецидивов соответственно составили 10% vs 15% vs 17% ($p = 0,39$) и 44% vs 22% vs 54% ($p = 0,03$). Статистически значимых различий в общей и бессобытийной выживаемости в зависимости от типа трансплантации не было ($p > 0,05$). В многофакторном анализе только принадлежность к группе «терапии спасения» (ОР 3,6 95%ДО ОР 2,2–5,9; $p < 0,0001$) и развитие сепсиса (ОР 1,8 95%ДО ОР 1,0–3,4; $p = 0,04$) влияли на бессобытийную выживаемость, в то время как тип донора не был статистически значимым фактором (ОР 1,4 95%ДО ОР 0,8–2,4; $p = 0,24$). В ходе исследования не отмечено неожиданной токсичности данного режима профилактики РТПХ.

Заключение. При небольшом времени наблюдения, наши предварительные результаты говорят об эффективности и безопасности риск-адаптированной профилактики РТПХ с ПТЦи для всех типов доноров.

Новиков В.А., Галстян Г.М., Костина И.Э.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Острая дыхательная недостаточность (ОДН) – частое осложнение у больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Рентгенография легких у них малоинформативна, поскольку ее выполняют на портативных аппаратах с малой мощностью, что требует большего времени экспозиции и высок риск артефактов, связанных с дыханием, короткое фокусное расстояние приводит к эффекту увеличения теней, на повторных снимках не удается воспроизвести те же условия съемки. Для выполнения компьютерной томографии (КТ) необходима транспортировка больного в рентгенологическое отделение. В последние годы с целью диагностики поражений легких в ОРИТ широкое применение находит ультразвуковое исследование легких (УЗИЛ).

Цель работы – сравнить результативность рентгенографии, УЗИЛ с КТ легких у больных с ОДН.

Материалы и методы. В исследование включены 39 больных с ОДН, вызванной пневмонией. Всем выполняли УЗИЛ, рентгенографию и КТ грудной клетки, исследовали индекс внесосудистой воды (ИВСВЛ) методом транспульмональной термодилуции, фибробронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважом.

Результаты. Чувствительность, специфичность метода рентгенографии легких в диагностике пневмонии составили 72% и 81% соответственно. Чувствительность, специфичность при диагностике пневмоний по количеству В-линий с помощью УЗИЛ составили соответственно 78% и 70% (AUC 0,7), оптимальный порог диагностики пневмонии равен 9 В-линиям. Выявлена корреляция между количеством В-линий и ИВСВЛ ($r = 0,40$; $p < 0,05$). Выявлены корреляции между УЗИЛ и количественной КТ: между количеством

областей с А-линиями и объемами гипервентилируемых ($r = 0,40$; $p < 0,05$), нормально вентилируемых ($r = 0,60$; $p = 0,001$) регионов легких, между количеством областей с А-линиями и общим объемом легких ($r = 0,5$; $p = 0,001$), между количеством областей с А-линиями и объемом плохо вентилируемых регионов легких ($r = -0,4$; $p = 0,001$), количеством областей с А-линиями и массой нормально вентилируемых регионов легких ($r = 0,5$; $p = 0,001$), количеством областей с А-линиями с массой плохо вентилируемых регионов ($r = -0,35$; $p < 0,05$), между количеством В-линий и объемом плохо вентилируемых регионов легких ($r = 0,4$; $p = 0,001$), между количеством В-линий и массой плохо вентилируемых регионов легких ($r = 0,4$; $p = 0,001$). У больных с пневмониями, вызванными грамотрицательными бактериями и грибами, выявлено большее количество областей с А-линиями, чем у больных с пневмониями, вызванными пневмоцистами, а количество В-линий было больше у больных с пневмониями, вызванными пневмоцистами и грибами. Чувствительность, специфичность, точность теста в оценке плеврального выпота с помощью УЗИЛ составили 95% и 90% соответственно.

Заключение. Чувствительность рентгенографии при диагностике пневмонии ниже, чем УЗИЛ, который является информативным методом, позволяющим выявлять поражения легких у больных с ОДН. Нарастание выраженности альвеолярно-интерстициального синдрома, проявляется увеличением количества В-линий, коррелирует с увеличением ИВСВЛ, объемом и массой плохо вентилируемых регионов легких. УЗИЛ позволяет предположить этиологию пневмонии, а также точно определить локализацию и объем плеврального выпота.

Овечкина В.Н., Бондаренко С.Н., Морозова Е.В., Моисеев И.С., Слесарчук О.А., Екушев К.А., Смирнова А.Г., Бабенко Е.В., Гиндина Т.Л., Бархатов И.М., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ 5-АЗАЦИТИДИНА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ И МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) наиболее эффективна при остром миелобластном лейкозе (ОМЛ) и миелодиспластическом синдроме (МДС). Развитие рецидива после алло-ТГСК является частой причиной неудачи лечения. Однако, применение профилактической терапии ограничено множественным взаимодействием лекарственных средств, риском усиления миело- и иммуносупрессии. «Идеальный» препарат должен обладать низкой миелотоксичностью, усиливать реакцию «трансплантат против лейкоза» (РТПЛ) или иной противоопухолевой механизм и не усиливать реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

Цель работы – оценить эффективность и безопасность 5-азацитина (5-аза) у больных ОМЛ/МДС после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включены 136 больных (75 лиц мужского и 61 женского пола) в возрасте . Медина возраста составила 27,5 года (от 1 года до 68 лет). Исследование выполнено методом парного анализа, группа исторического контроля (ГИК) статистически не различалась с группой 5-аза (Г5) по возрасту, полу, кариотипу, статусу заболевания, типу донора, режиму кондиционирования и источнику трансплантата. Г5 включала 68 больных, из них 61 больной ОМЛ, 7 больных МДС. В Г5 5-аза назначали с про-

филактической, превентивной целью и при рецидиве после алло-ТГСК на +94 (28–180) день, в дозе 35 мг/м² в сутки в течение 5 дней, каждые 28 дней. В среднем проводили 3 (1–8) курса. Медiana наблюдения в Г5 была 439 (36–1092) дней.

Результаты и обсуждение. Однолетняя общая выживаемость (ОВ) в Г5 составила 76%, а в ГИК – 44% ($p = 0,001$). У больных в рецидиве использование 5-аза не привело к достижению ремиссии заболевания. Вероятность рецидива (ВР) в течение одного года составила 29% и 43% соответственно ($p = 0,04$). Летальность не связанная с рецидивом (ЛНР) составила 3% и 19% соответственно ($p = 0,004$). В Г5 в ремиссии умерли 4 больных (2 от инфекции, 2 от РТПХ). При проведении многофакторного анализа влияние на однолетнюю ОВ оказал ремиссионный статус заболевания (ремиссия/вне ремиссии) (ОР 1,3; 95% ДИ 1,0–1,6; $p = 0,01$). ЛНР не увеличивалась при использовании 5-аза. ВР у больных МДС оказалась статистически значимо ниже, чем у больных ОМЛ (ОР 0,5; 95% ДИ 0,3–0,9; $p = 0,01$).

Заключение. ОВ в Г5 была лучше за счет снижения рецидивов и ЛНР суммарно. Использование 5-аза не увеличивает токсичность, а также не подавляет РТПЛ, и может использоваться у больных ОМЛ/МДС в раннем посттрансплантационном периоде.

Осипова О.А., Костина И.Э., Данишян К.И.

КТ-ДИАГНОСТИКА СОЛИДНЫХ ПОРАЖЕНИЙ СЕЛЕЗЕНКИ: КТ-КАРТИНА (ОПЫТ 20-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ)

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Частота встречаемости солидных новообразований селезенки по данным литературы (Кубышкин В.А., Ионкин Д.А., 2007) 0,5–2% от всех ее поражений. К ним относят злокачественные/доброкачественные опухоли, кисты, абсцессы. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с внутривенным болюсным контрастным усилением (КУ) является достоверным методом исследования селезенки. МСКТ позволяет дифференцировать наличие образования в селезенке, оценить его структуру, предположить природу изменений.

Цель работы – оценка структурных особенностей солидных новообразований селезенки с помощью МСКТ с внутривенным болюсным КУ.

Материалы и методы. С 1994 по 2014 г. в ФГБУ ГНЦ была выполнена 1691 спленэктомия, в том числе 54 (3,2%) по поводу изолированных поражений селезенки. Больным выполняли КТ с болюсным КУ, с разделением фаз контрастирования на артериальную, паренхиматозную и отсроченную.

Результаты и обсуждение. Для оценки структуры паренхимы селезенки использовали наиболее информативную паренхиматозную фазу контрастирования (через 70–90 с после начала введения контрастного препарата). Из 54 случаев обнаружения солидного образования в селезенке было выявлено: у 4 (7,4%) больных гемангиомы (изоденсивные образования округлой формы, без/с четкими контурами

размером 0,5–15 см, имеющие центропитальный характер усиления, «центральный рубец»); у 5 (9,2%) – гамартомы (четко ограниченные образования размером 1–19 см с высоким градиентом накопления контрастного препарата в артериальную и венозную фазы КУ). В центре гамартом могут быть кисты, некроз, кальцинаты. У 11 (20,3%) больных обнаружены кисты (из них 4 паразитарные) – гиподенсивные образования с четкими ровными контурами, не накапливающие контрастный препарат во все фазы КУ, размером 0,1–17 см. При эхинококковом поражении селезенки стенки кист были обызвествлены; имелись дочерние кисты. У 6 (11%) абсцессы – очаги низкой плотности с нечеткими контурами, в толще может быть воздух, размером 2–10 см; после КУ остаются однородно гиподенсивными в центре, по периферии кольцо гиперперфузии. У 25 (46,25%) ангиосаркома – злокачественная гетерогенная (сильно васкулизованная) опухоль с высоким индексом метастазирования. Рост опухоли привел к значительному увеличению размера и массы селезенки (макс. массой до 4 кг).

Заключение. Сольные поражения селезенки встречаются довольно редко (3,2% от всех ее поражений). МСКТ органов брюшной полости является достоверным и доступным методом исследования селезенки. При болюсном КУ возможно предположить природу изменений в селезенке на дооперационном этапе. В 95% случаев данные КТ совпали с морфологической верификацией.

Попова М.¹, Волкова А.¹, Айзсилниекс О.¹, Пинегина О.¹, Игнатьева С.², Екушев К.¹, Слесарчук О.¹, Владовская М.¹, Зубаровская Л.¹, Клишко Н.^{1,2}, Афанасьев Б.¹

ИНВАЗИВНЫЕ МИКОЗЫ У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА И МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия; ²Кафедра клинической микологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Санкт-Петербург, Россия

Несмотря на внедрение современных методов диагностики, профилактики и лечения, инвазивные микозы (ИМ) остаются актуальной проблемой после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Эта проблема у больных возрастной группы 15–25 лет, освещена недостаточно.

Цель работы. Оценить эпидемиологию ИМ у реципиентов алло-ТГСК подросткового возраста и молодых взрослых.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены 80 больных в возрасте от 15 до 25 лет (медиана возраста 20 лет), которым была выполнена алло-ТГСК в период с 01.2013 по 12.2014 г. Основные заболевания: острый лейкоз – 71,5%, лимфома – 15%, незлокачественные заболевания – 7,5%, другие – 6%. Вид донора: неродственный 67%, родственный 24%, гаплоидентичный 9%. Режим кондиционирования со сниженной токсичностью – 72,5%. Учитывали случаи вероятного и доказанного ИМ (критерии EORTC/MSG 2008). «Активный» ИМ – диагностирован непосредственно перед алло-ТГСК.

Результаты. В исследуемой группе частота ИМ, диагностируемых до алло-ТГСК наблюдалась у 15 (19%) больных: инвазивный аспергиллез (ИА) – у 11, гепатолиенальный кандидоз (ГЛК) – у 3, у одного пациента было два ИМ (ИА + ГЛК). Полный ответ на противогрибковую

терапию был у 40%, частичный ответ – у 26,7%, «активный» ИМ – у 33,3%. Вторичная профилактика у 80% (вориконозол). Первичная профилактика у 65 (85%) больных (флуконазол). Кумулятивная частота ИМ в течение 2 лет составила 19%, включая новый ИМ у 14 больных и рецидив ИМ – у 1 больного после алло-ТГСК с медианой дня возникновения Д+43 (14–577). Частота ИА – 15%, кандидемии – 2,5%, пневмоцистная пневмония (ПП) – 1,25%. Факторы риска развития ИМ после алло-ТГСК (менее 0,05): возраст до 18 лет, незлокачественные заболевания, активное основное заболевание на момент ТГСК, нейтропения 4-й степени более 20 дней, острая РТПХ. Терапия 1-й линии: ИА – 58,3% вориконозол, кандидемия – 100% эхинокандины. Общая выживаемость (ОВ) 12 нед от диагностики ИМ – 93,3%, ИА – 91,7%, больные с кандидемией и ПП живы. ОВ 100 дней после алло-ТГСК – 85%, 2 года – 67,5%. Наличие ИМ в анамнезе не влияло на ОВ после алло-ТГСК.

Заключение. Частота ИМ у реципиентов алло-ТГСК подросткового возраста и молодых взрослых до и после алло-ТГСК (2 года) составила 19%. Основной возбудитель грибы *Aspergillus*. Только у 1 больного был диагностирован рецидив ИА. ОВ 12 нед от диагностики ИМ после алло-ТГСК составила 93,3%. Наличие ИМ в анамнезе не ухудшает ОВ после алло-ТГСК.

Русинов М.А., Зозуля Н.И., Жулев Ю.А., Колотюк С.Е., Куликов С.М.

ПРОБЛЕМА ИДЕНТИФИКАЦИИ ОБЪЕКТОВ ПОПУЛЯЦИИ ПРИ ОБЪЕДИНЕНИИ ДАННЫХ ИЗ МНОЖЕСТВЕННЫХ ИСТОЧНИКОВ ПРИ РАБОТЕ С РЕГИСТРОМ ГЕМОФИЛИИ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; Всероссийское общество гемофилии; ЗАО «Астон Консалтинг».

При создании медицинских регистров в качестве предварительных источников данных могут быть использованы созданные ранее базы и списки больных. Процедуры предварительной регистрации потенциальных объектов увеличивают охват популяции, сокращается рутинная работа локальных врачей и повышается достоверность записей. Однако при использовании множественных источников возникает проблема установления однозначного соответствия записей из разных баз друг другу и реальному объекту в популяции. Решение данной задачи применимо как для повышения качества данных, так и для управления регистром.

Цель работы – разработка методов взаимной идентификации информационных записей об объектах популяции, построение меры близости идентификационной информации, построение процедур предварительной сортировки и объединения записей, вероятно относящейся к одному объекту для дальнейшей экспертной верификации. Практической целью является первичное предварительное заполнение электронной базы регистра гемофилии.

Материалы и методы. Источники данных для предварительного наполнения регистра: данные регистра больных гемофилией НГО, база данных пациентской организации (Всероссийского общества гемофилии), данные Гематологического научного центра по больным из Москвы и Московской области. Анализ данных и разра-

ботка алгоритмов осуществляется с использованием стандартных методов статистического анализа, эвристических алгоритмов анализа строковых переменных.

Результаты и обсуждение. Предварительный анализ имеющихся источников данных о пациентах больных гемофилией, показывает сложность автоматической идентификации объектов из баз источников ввиду расхождения в структуре собираемой информации и методах ее обновления. Полная идентификация и однозначное принятие решение о внесении в мастер-регистр может приниматься исключительно на основе ручной экспертизы и апдейта текущей персональной информации. Тем не менее, применение разработанных методик идентификации может позволить существенно уменьшить объем ручной работы верификации данных и первичного ввода базовой информации о больном. Кроме этого предварительная оценка популяционных характеристик позволит оптимизировать плановую работу регистра и исследований, базирующихся на нем.

Заключение. Разработка адекватных математически обоснованных методов управления регистром и использования множественных источников данных должна привести к существенному повышению качества регистра, и повышению полноты описания целевой популяции, снизить затраты на трудоемкие ручные операции ввода и верификации информации.

Скляр И.¹, Пичугин А.М.², Васецкий Е.С.³, Разин С.В.¹, Яровая О.В.¹

РОЛЬ ТРЕХМЕРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ГЕНОМА И КОМПАРТМЕНТАЛИЗАЦИИ ЯДРА В РЕКОМБИНАЦИИ ЛОКУСА ГЕНОВ ТЯЖЕЛЫХ ЦЕПЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

¹ФБГУН «Институт биологии гена РАН», 119334, г. Москва, Россия; ²Лаборатория синтетической биологии при RASA-центре ФАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», 195251, г. Санкт-Петербург, Россия; ³Институт Густава Руси, Вильжуиф, Франция

Ядерное пространство разделено на ряд компартментов, в которых секвестрируются специфические процессы, связанные с той или иной активностью генома. К важнейшим ядерным компартментам относятся ядрышки, ядерные спеклы, РМЛ-тельца, транскрипционные и репликационные фабрики. С точки зрения исследования функциональной компартментализации эукариотического ядра и генома особый интерес представляют гены тяжелых цепей иммуноглобулина (IGH), многократно перестраивающиеся на разных этапах дифференцировки В-лимфоцитов.

Цель работы – изучение компартментализации рекомбинационных процессов в пространстве ядра в ходе дифференцировки наивных В-лимфоцитов.

Материалы и методы. Наивные В-лимфоциты дифференцировали с использованием коктейля цитокинов. Положение в ядре локусов IGH, с-тус, CCND1 и положение основных ядерных компартментов определяли с помощью 3D-immuno FISH.

Результаты и обсуждение. Мы продемонстрировали, что в ходе дифференцировки В-лимфоцитов происходит перемещение локуса IGH в околядрышковое пространство; это перемещение по времени совпадает с активацией рекомбинационных процессов. Обнаружена колокализация локуса IGH с AICDA (ферментом, направляющим рекомбинационные процессы) на границе ядрышка в

В-лимфоцитах, проходящих стадии соматической гипермутации и переключения изотипа антител. Проанализировано перемещение локуса IGH относительно гетерохроматинного компартмента и транскрипционных фабрик. Показано что перемещение локуса обусловлено рекомбинационными процессами, но не активацией или репрессией транскрипции генов тяжелых цепей иммуноглобулинов. Охарактеризована ядерная локализация генов-партнеров IGH по лейкозогенным транслокациям.

Продемонстрировано, что сближенные аллели с-тус и IGH – генов-партнеров по транслокации при лимфоме Беркитта – преимущественно локализируются в околядрышковом пространстве. Сближение в околядрышковом компартменте в ходе рекомбинационных процессов может существенно повышать вероятность транслокации и последующего развития лимфомы Беркитта.

Заключение. Процессы рекомбинации локуса генов тяжелых цепей иммуноглобулинов в ходе созревания В-лимфоцитов регулируются не только на молекулярном уровне, но и на уровне организации особого ядерного компартмента, в котором секвестрированы процессы соматической гипермутации и смены изотипов антител. Локусы с-тус и IGH сближены в околядрышковом пространстве, что увеличивает вероятность лейкозогенной транслокации.

Работа финансировалась грантом РФФ №14-24-00022

Соловьев М.В.¹, Менделеева Л.П.¹, Покровская О.С.¹, Грибанова Е.О.¹, Накостоев И.М.¹, Гемджян Э.Г.¹, Володичева Е.М.², Анчукова Л.В.³, Фролова М.В.³, Меньшакова С.Н.⁴, Осюнихина С.М.⁵, Машнина Н.Н.⁵, Войцеховский В.В.⁶, Филатова Е.А.⁶, Беляева С.С.⁷, Борисенкова Е.А.⁸, Верхогляд И.С.⁹, Мостовая В.З.⁹, Воронова Е.В.¹⁰, Лапин В.А.¹¹, Гвоздарева А.С.¹¹, Гриценко Т.А.¹², Давыдова Ж.А.¹³, Калиновская Е.Ю.¹⁴, Цинченко Я.Д.¹⁴, Кириллова Е.Г.¹⁴, Капланов К.Д.¹⁵, Капорская Т.С.¹⁶, Киселева М.Я.¹⁷, Константинова Т.С.¹⁸, Ксензова Т.И.¹⁹, Шакиров И.И.¹⁹, Мартынова Е.В.²⁰, Михалев М.А.²¹, Патракова Е.В.²², Попова Н.Б.²³, Поспелова Т.И.²⁴, Рачкова Н.Н.²⁵, Савинова М.Т.²⁶, Самойлова О.С.²⁷, Морозов Д.Н.²⁷, Алексеева А.Н.²⁸, Сычева Т.М.²⁹, Тарасенко Е.В.³⁰, Савченко В.Г.¹

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ В РОССИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО МЕЖРЕГИОНАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

¹ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ²Областная клиническая больница, Тула; ³Областная клиническая больница, Вологда; ⁴Областная клиническая больница, Тверь; ⁵Городская клиническая больница №4, Саранск; ⁶Областная клиническая больница, Благовещенск; ⁷Областная клиническая больница, Белгород; ⁸Областная клиническая больница, Калуга; ⁹Краевая клиническая больница №1, Хабаровск; ¹⁰Областная клиническая больница им.В.Д.Бабенко, Тамбов; ¹¹Областная клиническая больница, Ярославль; ¹²Самарский государственный медицинский университет, Самара; ¹³Отделенческая больница на станции Смоленск ОАО РЖД, Смоленск; ¹⁴Областная клиническая больница, Омск; ¹⁵Областной клинический онкологический диспансер №1, Волгоград; ¹⁶Областная клиническая больница, Иркутск; ¹⁷Республиканский клинический онкологический диспансер, Симферополь; ¹⁸Свердловская областная клиническая больница №1, Екатеринбург; ¹⁹Областная клиническая больница №1, Тюмень; ²⁰Краевая клиническая больница, Красноярск; ²¹Городская клиническая больница №7, Красноярск; ²²Вологодская областная клиническая больница №2, Череповец; ²³Окружная клиническая больница, Сургут; ²⁴Городской гематологический центр, Новосибирск; ²⁵Областная клиническая больница №1, Брянск; ²⁶Городская клиническая больница №16, Казань; ²⁷Областная клиническая больница, Нижний Новгород; ²⁸Республиканская клиническая больница им. Н.А.Семашко, Улан-Удэ; ²⁹Областная клиническая больница, Астрахань; ³⁰Городская больница №1 им. Пирогова, Севастополь

Множественная миелома (ММ) – вторая по распространенности гематологическая опухоль, с высоким уровнем заболеваемости преимущественно у пожилых людей.

Цель работы – оценить некоторые популяционные характеристики популяции больных ММ в России.

Материалы и методы. В проспективном исследовании приняли участие 30 гематологических клиник из 28 регионов России. С 01 января по 01 декабря 2015 г. в исследование включены 777 больных (346 мужчин и 431 женщина) в возрасте от 29 до 89 лет с впервые установленным диагнозом ММ.

Результаты. 34(4,5%) пациентов в момент диагностики заболевания относились к возрастному интервалу 29–44 лет, 120(15,5%) – 45–54 лет, 295(38%) – 55–64 лет, 231(30%) – 65–74 лет, 97(12%) – старше 74 лет. Медиана возраста для всех больных составила 63 года. Распределение больных по стадиям заболевания (Durie–Salmon) оказалось следующим: у 604(77,7%) больных уже в дебюте заболевания диагностировали III стадию, у 12,4% – II стадию, у 9,9% – I стадию заболевания. Миеломная нефропатия выявлена у 166(21%) больных.

Мягко-тканые костные плазмцитомы методом КТ и МРТ были обнаружены у 162(21%) больных. Подробная информация

об индукционной терапии представлена в регистрационных картах 553 больных: бортезомиб-содержащие схемы терапии проводили 91% больным, у 9% использовались только химиотерапевтические препараты (мелфалан, винкрестин, доксорубин, дексаметазон). Среди больных моложе 65 лет мобилизация и сбор стволовых клеток крови выполнена в 15 случаях, аутотрансплантация реализована лишь 6(1,64%) больным. Противоопухолевый ответ на индукционную терапию оценен у 270 больных. Общий противоопухолевый ответ был достигнут у 65% больных, у 35% наблюдалась стабилизация заболевания и резистентное течение. На момент оценки результатов живы 91,5% больных, 65 больных умерли, причина смерти: прогрессия заболевания – 64%, инфекционные осложнения – 13%, коморбидность – 23%.

Обсуждение. Медиана возраста больных ММ в России меньше, чем в Европе и США. Заболеваемость ММ среди женщин выше, чем среди мужчин. Абсолютному большинству больных проводили индукционную терапию бортезомиб-содержащими схемами, эффективность которой сопоставима с мировыми данными. Представляется необходимым активизировать выполнение трансплантаций аутологичных стволовых клеток среди больных ММ моложе 65 лет без тяжелой сопутствующей патологии.

Фёдорова А.В., Хрульнова С.А., Фролова И.Н., Клясова Г.А.

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ГОСПИТАЛЬНЫХ ШТАММОВ *ENTEROCOCCUS SPP*, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ГЕМОКУЛЬТУРЫ БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Энтерококки входят в число ведущих возбудителей сепсиса у больных гемобластомами.

Цель работы – изучить чувствительность к антимикробным препаратам госпитальных штаммов *Enterococcus spp.*, выделенных из гемокультуры.

Материалы и методы. Материалом исследования являлись энтерококки, выделенные из гемокультуры от больных гемобластомами и симптомами сепсиса, находившихся на стационарном лечении в 12 лечебных учреждениях России (2002–2014 гг.). Для исследования брали первый штамм. Чувствительность *Enterococcus spp.* к антимикробным препаратам проводили методом последовательных разведений в бульоне (CLSI, 2014), к даптомицину – с помощью E-тестов (bioMérieux, Франция). Определение генотипа у *Enterococcus spp.* устойчивых к ванкомицину, проводили с помощью ПЦР.

Результаты и обсуждение. Изучена чувствительность 363 штаммов *Enterococcus spp.*, включая 281(78%) *E.faecium*, 74(20%) *E.faecalis*, 5(1,3%) *E.gallinarum*, 2(0,5%) *E.durans*, 1(0,2%) *E.hirae*. Резистентными к ванкомицину были 37(13%) *E.faecium*, 1(1,3%) *E.faecalis*, 1 *E.gallinarum*. Ванкомицин-резистентные *E.faecium* имели *vanA* (78%) и *vanB* (22%) гены устойчивости к ванкомицину, *E.faecalis* – *vanD* ген. Впервые в России в 2012 г. был выделен

изолят *E.faecium* (*vanA*), устойчивый к линезолиду. Доля ванкомицин-резистентных *E.faecium* возросла с 6% (2002–2007 гг.) до 20% (2008–2014 гг.); $p = 0,006$. Все ванкомицин-устойчивые *E.faecium* были чувствительными к даптомицину и тигециклину. Доля нечувствительных (резистентных и умеренно-резистентных) изолятов *E.faecium* к антимикробным препаратам была следующей: к линезолиду – 0,6%, к тейкоплатину – 10%, к хлорамфениколу – 20%, к тетрациклину – 24%, к стрептомицину – 59%, к гентамицину – 86%, к эритромицину – 94%, к левофлоксацину – 96%, к ампициллину и пенициллину – 100%. Все изоляты *E.faecalis* были чувствительными к линезолиду, тигециклину и тейкоплатину, 98,6% – к ампициллину, 93% – к пенициллину. Среди *E.faecalis*, выделенных с 2008 по 2014 г., резистентными к пенициллину были 13% изолятов, до этого периода все изоляты были чувствительными.

Заключение. Преобладание *E.faecium* (78%) было определено при бактериемии. Резистентность к ванкомицину у *E.faecium* составила 13% с тенденцией к увеличению при анализе по годам. Был выявлен устойчивый к линезолиду один изолят *E.faecium*, имеющий *vanA* генотип устойчивости к ванкомицину. Только тигециклин и даптомицин были активны в отношении всех энтерококков, включая ванкомицин-устойчивые изоляты. Чувствительными к ампициллину были 98,5% изолятов *E.faecalis*.

Фидарова З.Т.¹, Михайлова Е.А.¹, Гальцева И.В.¹, Луговская С.А.², Устинова Е.Н.¹, Троицкая В.В.¹, Давыдова Ю.О.¹, Капранов Н.М.¹, Абрамова А.В.¹, Паровичникова Е.Н.¹, Савченко В.Г.¹

РЕЗУЛЬТАТЫ МОНИТОРИНГА ПНГ-КЛОНА У БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ В ПРОЦЕССЕ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

¹ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ²кафедра клинической лабораторной диагностики ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, 125993, г. Москва, Россия

Внедрение принципов высокочувствительной проточной цитометрии, увеличило частоту обнаружения ПНГ-клона у больных апластической анемией (АА) уже на ранних этапах установки диагноза (до 79%). Однако выявление ПНГ-клона представляет интерес не только с точки зрения прогрессии в гемолитическую форму (от 2 до 19%). Наличие ПНГ-клона у больных АА может сопровождаться скрытыми нарушениями гемопоэза, риск проявления которых увеличивается в условиях пролиферативного стресса. В настоящее время неоспорим факт необходимости мониторинга ПНГ-клона у больных АА.

Цель работы – провести мониторинг ПНГ-клона у больных АА в процессе ИСТ.

Материалы и методы. Анализ динамики ПНГ-клона на фоне иммуносупрессивной терапии (ИСТ) проводили у 47 больных АА, среди которых первоначально ПНГ-клон выявлен у 59,6%. Медиана наблюдения составила 27(9–48) мес. В зависимости от размера ПНГ-клона по гранулоцитам, больные распределены на 4 условные группы: 1-я группа ($n = 11$) – от 0,01 до 0,99%; 2-я группа ($n = 8$) – от 1 до 9,99%; 3-я группа ($n = 4$) – от 10 до 49,9%; 4-я группа ($n = 5$) – от 50% и более. ПНГ-клон определяли методом проточной цитометрии по протоколу, предложенному ICCS в 2012г, на проточном цитометре FacsCantoII, BD.

Результаты. Выявлена разнонаправленная динамика ПНГ-клона. Во-первых, у 3 из 11 больных 1-й группы уве-

личение медианы ПНГ-клона с минорных значений (менее 1%) до 3,55%. При этом, у 1 больного к 12-му месяцу наблюдения произошла полная элиминация ПНГ-клона. Во-вторых, заметная однонаправленная динамика была выявлена среди больных 3-й группы уже к 3-му месяцу наблюдения одновременно со становлением ремиссии: медиана с 22,9% (18,39–24,77%) до 5,6% (1,5–6,7%). В дальнейшем размер ПНГ-клона среди больных 1–3-й групп оставался без значительных изменений. Развитие гемолитической формы ПНГ наблюдалось у всех больных из 4-й группы, т.е. у 18% больных АА с первоначально выявленным ПНГ-клоном. Большинство больных достигли хорошего ответа на ИСТ в кратчайшие сроки. У 37% больных АА без ПНГ-клона отмечалось его появление и персистенция в процессе наблюдения – медиана 0,34% (0,1–6,2%).

Заключение. Динамическое изменение размеров ПНГ-клона, по результатам настоящего исследования, в сторону уменьшения, увеличения или появления, происходит при ответе на ИСТ, и вероятнее всего зависит от преимуществ в процессе восстановления нормального (ГФИ-позитивного) или клонального (ГФИ-негативного) кроветворения. Совершенствование методов молекулярной диагностики одновременно с динамическим наблюдением за течением болезни у данных больных позволит получить достоверные ответы.

Хрульнова С.А., Фёдорова А.В., Клясова Г.А.

ГЕНЫ ВИРУЛЕНТНОСТИ У ШТАММОВ ENTEROCOCCUS SPP., ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ГЕМОКУЛЬТУРЫ У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Энтерококки входят в число ведущих возбудителей сепсиса у больных гемобластозами. Эти возбудители, наряду с разными параметрами чувствительности, имеют разные гены вирулентности, которые могут иметь значение в инфекционном процессе. К таким генам относят энтерококковый поверхностный протеин (*esp*), субстанцию агрегации (*asa1*), гидролитические ферменты желатиназу (*gelE*) и гиалуронидазу (*hyl*), бактериальный токсин цитоллизин (*cylA*).

Цель работы – изучить гены вирулентности у *Enterococcus* spp., выделенных из гемокультуры.

Материалы и методы. Энтерококки, выделенные из гемокультуры у больных гемобластозами из 12 стационаров России (2002–2014 гг.), исследовали методом мультиплексной ПЦР на наличие генов вирулентности (*esp*, *asa1*, *gelE*, *hyl*, *cylA*) и генов, кодирующих устойчивость к ванкомицину (*vanA*, *vanB*).

Результаты и обсуждение. Всего было исследовано 363 штамма *Enterococcus* spp.: 281 (77,4%) *E. faecium*, 74 (20,4%) *E. faecalis*, 8 (2,2%) другие (*E. gallinarum*, *E. durans*, *E. hirae*). Резистентными к ванкомицину были 37 *E. faecium* (VREfm) и 1 штамм *E. faecalis*. VREfm имели гены *vanA* ($n = 29$) и *vanB* ($n = 8$). Гены виру-

лентности присутствовали у 92% *Enterococcus* spp. Распределение генов было следующее: 64,7% *esp*, 14,9% *asa1*, 8,3% *cylA*, 55,4% *hyl*, 19,6% *gelE*. Исследуемые гены отсутствовали у 29 *Enterococcus* spp., в их число вошли 23 штамма *E. faecium*, 3 штамма *E. faecalis* и 3 штамма из категории других (*E. gallinarum*, *E. durans*, *E. hirae*). Гены вирулентности имели 91,8% *E. faecium* и 96% *E. faecalis*. Среди *E. faecium* и *E. faecalis* распределение генов было следующее: *esp* 75,8% против 29,7%, *asa1* 2,5% против 62,2%, *cylA* 1,1% против 36,5%, *hyl* 65,5% против 17,6%, *gelE* 6,4% против 68,9% ($p < 0,001$). Наличие только одного гена вирулентности статистически значимо чаще было у *E. faecium* (35,6%), чем у *E. faecalis* (17,6%); $p < 0,01$.

Заключение. Среди штаммов *Enterococcus* spp., выделенных из гемокультуры, преобладали *E. faecium*. Гены вирулентности были обнаружены у большинства штаммов *Enterococcus* spp. Гены *esp* и *hyl* статистически значимо чаще определяли у *E. faecium*, гены *asa1* и *gelE* – у *E. faecalis*. При изучении генов вирулентности у *E. faecium*, чувствительных к ванкомицину, определены статистически значимые различия в частоте обнаружения только одного гена – *asa1*, который преобладал у VREfm.

МАТЕРИАЛЫ ПОСТЕРОВ III КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ

Абрамова Т.В.¹, Обухова Т.Н.¹, Покровская О.С.¹, Урнова Е.С.¹, Вотякова О.М.², Менделеева Л.П.¹

АНАЛИЗ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ В ОТДЕЛЬНЫХ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ГРУППАХ

¹ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ²ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия

Внедрение в клиническую практику новых лекарственных средств (иммуномодулирующих препаратов и ингибиторов протеасом), а также трансплантации аутологичных стволовых клеток (ауто-ТСКК) позволило добиться полной ремиссии не менее чем у половины больных множественной миеломой (ММ), что повлияло на общую выживаемость (ОВ) больных. Вместе с тем у трети больных в течение первого года развиваются рецидивы, и сегодня нет достоверных критериев прогнозирования ответа на терапию.

Цель работы. Оценить влияние генетических аномалий на первичный противоопухолевый ответ у больных ММ и ОВ после ауто-ТСКК.

Материалы и методы. С октября 2009 г. по август 2015 г. 101 больному (55 мужчин и 46 женщин), в возрасте 30–78 (медиана 58) лет, до начала лечения выполнен FISH-анализ мононуклеаров и CD138⁺-клеток костного мозга (КМ) для выявления t(11;14), t(4;14), t(14;16), t(14;20), t(6;14), del13q14, del17p13/TP53, amplq21, t(8q24)/cMYC, трисомией 5,9,15. Стадия заболевания по системе D-S: I стадия – у 5 (4,9%), II стадия – у 43 (32,7%), III стадия – у 63 (62,4%) больных. У 36 больных диагностирована подстадия В, у 44 (43,5%) был повышен уровень ЛДГ, у 36 (35,6%) больных – повышен уровень β2-м. Индукционная терапия включала 6–8 бортезомибосодержащих курсов. Оценку противоопухолевого ответа проводили в соответствии с рекомендациями IMWG (2006). Ауто-ТСКК выполнена 82 (81,2%) больным. Медиана наблюдения за больными составила 18,8 мес. Статистическую обработку проводили в программе Ibm spss 21.

Результаты и обсуждение. После индукционной терапии в группе больных с t(11;14) PR+ОХЧР была достигнута у 7% больных, ЧР – у 31%, резистентность зафиксирована – у 32%. В группе больных с t(4;14) частота PR+ОХЧР – у 67%, ЧР – у 22%, резистентность – у 11%. У больных с t(14;16): ОХЧР – у 20%, ЧР – у 60%, резистентность – у 20%. В группе больных с t(8q24): ОХЧР – у 6%, ЧР – у 47%, резистентность – у 47%. У больных с delTP53: ОХЧР – у 28%, ЧР – у 45%, резистентность – у 27%. В группе больных с amplq21: ОХЧР – у 38%, ЧР – у 52%, резистентность – у 10%. Статистически значимые различия ОВ после ауто-ТСКК получены в группах с delTP53 и t(11;14). Медиана ОВ, равнявшаяся 18,2 мес, достигнута только в группе с delTP53, при этом 3-летняя ОВ в группе с delTP53 составила 24%, без нее – 75,5% ($p < 0,05$). 2-летняя ОВ в группе с t(11;14) статистически значимо ниже, чем в группе без нее – у 69% и 82% ($p < 0,05$), что не совпадает с данными литературы о ее благоприятном влиянии на течение ММ. У больных с t(11;14) ни в одном случае не выявлена delTP53, но отмечен высокий уровень β2-м и ЛДГ, что, возможно, ухудшило показатели ОВ в данной группе.

Заключение. DelTP53 является фактором неблагоприятного прогноза при проведении терапии бортезомибом: 3-летняя ОВ – у 24%, медиана выживаемости 18,2 мес. Наличие высокого уровня β2-м и ЛДГ ухудшают результаты лечения больных ММ с t(11;14). В группах больных с t(8q24), delTP53, amplq21 и t(14;16) ответ на бортезомибосодержащие курсы хуже, чем в группах с t(11;14) и t(4;14).

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант №15-04-02568).

Абрамова А.В., Фидарова З.Т., Михайлова Е.А., Устинова Е.Н., Гаврилина О.А., Михальцова Е.Д., Троицкая В.В., Обухова Т.Н., Паровичникова Е.Н.

ВРОЖДЕННЫЕ АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ В ПРАКТИКЕ ВЗРОСЛОГО ГЕМАТОЛОГА (КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ)

¹ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Комбинированная иммуносупрессивная терапия (ИСТ) эффективна у большинства взрослых больных апластической анемией (АА). Но у 20–30% больных ИСТ не эффективна. В этой группе больных АА, рефрактерных к лечению, могут оказаться взрослые больные с конституциональными АА (КАА). КАА, и, в первую очередь, анемия Фанкони (АФ) и врожденный дискератоз (ВД), не редко диагностируются в старшем возрасте: у 9% больных при АФ и в 46% при ВД диагноз устанавливается в возрасте старше 16 лет.

Цель работы. Выявление КАА у взрослых больных в момент первоначального диагностирования и не отвечающих на программную ИСТ.

Результаты и обсуждение. С 2013–2015 гг. в ГНЦ наблюдались 3 больных КАА. До госпитализации в ГНЦ давность заболевания составила: у первого больного (I) – 4 года, у второго больного (II) – 11 лет, у третьего больного (III) – 1 год. Во всех случаях был установлен диагноз АА, проводили лечение циклоспорином А, дексаметазоном, преднизолоном и заместительная гемокомпонентная терапия. Возраст больных на момент госпитализации в ГНЦ составлял соответственно 21, 24 и 29 лет. Во время физического осмотра обращали на себя внимание различные аномалии развития: I – гиперпигментация кожи, пятна цвета «кофе с молоком», «птичье лицо», аномалия развития ребер, гипоплазия тенора, атрезия слухового прохода, гипоплазия яичек. II и III – ретикулярная гиперпигментация шеи, раннее поседение, слоистость и деформация

ногтей пальцев стоп, слезотечение и сухость конъюнктив. I – при стандартном цитогенетическом исследовании лимфоцитов периферической крови выявлен нормальный мужской кариотип, в 4 митозах (20%) обнаружены хроматидные разрывы, фрагменты (анализ проведен без алкилирующих агентов). Тест с дизпоксиданом – положительный, исследовано 30 митозов, выявлено 48 aberrаций (лаборатория цитогенетики и молекулярной генетики ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева). Таким образом, на основании клинико-лабораторных данных, у I больного установлен диагноз АФ. У II и III на основании только анамнестических и физикальных данных установлен диагноз ВД. I – начата терапия анаболическими гормонами (Даназол). У II – после 6 мес терапии Даназолом достигнута частичная ремиссия заболевания, без зависимости от гемотрансфузий. III – проведена алло-ТКМ и достигнута полная ремиссия (Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова МЗ РФ).

Заключение. Клиническая манифестация КАА возможна во взрослом возрасте, поэтому тщательное физикальное обследование в большинстве случаев является основой диагностики врожденных аплазий, однако, проведение скрининговых тестов необходимо для подтверждения диагноза. Отсутствие ответа на проведенную ИСТ в сочетании с минимальными клиническими признаками указывает на необходимость обследования больных АА для исключения конституциональных форм заболевания.

Аль-Ради Л.С., Моисеева Т.Н., Джулакян У.Л., Ковригина А.М., Коржова С.М., Хвастунова А.Н.,
Двирнык В.Н., Якутик И.А.

ДИФФУЗНАЯ В-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА КРАСНОЙ ПУЛЬПЫ СЕЛЕЗЕНКИ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

¹ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ² ФГБУ «Федеральный научно-клинический центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия

Диффузная В-клеточная лимфома красной пульпы селезенки, впервые введенная в классификацию ВОЗ в 2008 г, в силу редкости и новизны является малоизвестной нозологией. В ФГБУ Гематологический научный центр (Москва) установлен этот диагноз и проведено лечение у 10 пациентов.

Цель работы – анализ клинических и лабораторных критериев диагностики и выбора тактики лечения диффузной В-клеточной лимфомы красной пульпы селезенки.

Материалы и методы. У всех пациентов исследовали гемограмму, миелограмму, трепанобиоптат костного мозга, определяли фенотип лимфоидных клеток с маркерами CD19, CD20, CD5, CD23, CD10, CD25, CD103, CD123, CD200, LAIR-1, определяли тартратустойчивую кислоту фосфатазу, мутацию V600E гена *BRAF*. Биоптаты костного мозга и селезенки исследованы с маркерами CD3, CD5, CD20, CD23, CD25, CD76 (DBA.44), CD103, CD123, TRAP, Annexin 1, Cyclin D1, p53.

Результаты и обсуждение. Диагноз диффузной В-клеточной лимфомы красной пульпы селезенки был установлен у 10 больных (6 мужчин и 4 женщин) с медианой возраста дебюта заболевания 66 (39–78) лет. У всех больных доминировало значительное увеличение размера селезенки от 19 до 40 см (медиана 23 см). В гемограмме лейкопении не отмечено, у большинства больных выявлен лейкоцитоз (медиана 35 т/мкл, от 4,8 до 120 т/мкл) с

лимфоцитозом (медиана 81%, от 56 до 98%) за счет ворсинчатых лимфоцитов (медиана 50%, разброс 17–85%). Ворсинчатые лимфоциты не имели классического фенотипа волосатоклеточного лейкоза: CD25⁻, из 10 больных у 6 CD103⁻; у 8 – CD11c⁺; тартратустойчивая кислотная фосфатаза слабо (+) лишь в 2 из 10 случаев; маркерная мутация *BRAFV600E* отсутствовала во всех случаях. В трепанобиоптате лимфоидная инфильтрация слабая, но гистохимически четко выражена. В биоптате селезенки выражена диффузная лимфоидная инфильтрация красной пульпы с экспрессией CD20, CD11c, DBA.44; TRAP[±], при этом экспрессии CD25, CD103, CD123, Annexin 1, Cyclin D1, p53 не выявлено. У 7 больных (5 без спленэктомии и 2 со спленэктомией) было проведено лечение кладрибин ± интерферон ± ритуксимаб. Отмечена неэффективность монотерапии, максимальная эффективность комбинации 1 курс кладрибина + ритуксимаб 4 курса в поддерживающем режиме.

Заключение. Отличительные черты лимфомы красной пульпы селезенки – превалирование спленомегалии над морфологическим вовлечением костного мозга, лейкоцитоз, отсутствие мутации *BRAFV600E*, ряда CD-маркеров волосатоклеточного лейкоза и тартратустойчивой кислотной фосфатазы. Оптимальной тактикой лечения являются спленэктомия и/или терапия кладрибин + ритуксимаб.

Андреевская Е.А.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ ЗА ПЕРИОД С 2010 ПО 2015 Г.

ГУЗ Краевая клиническая больница, г. Чита

В Забайкальском крае хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) составляет около 59% в группе лейкозов.

Цель работы. Проведение эпидемиологического анализа заболеваемости с впервые установленным диагнозом ХЛЛ с 2010 по 2015г.

Материалы и методы. Изучена первичная заболеваемость население Забайкальского края старше 18 лет на основании обращаемости пациентов за специализированной помощью, всего 207 человек.

Результаты и обсуждение. Заболеваемость ХЛЛ в Забайкальском крае составляет 1,8 случая на 100 000 населения. Средний возраст больных составил 62,9 ± 10,1 года, длительность заболевания от 1 до 72 мес. Среди обследованных было 98 (47%) женщин и 109 (53%) мужчин. Стадия А по Binet зарегистрирована у

124 (60%) больных, стадия В – у 53 (25,6%) больных, стадия С – у 30 (14,4%). Использование флударабинсодержащих программ лечения проведено у 103 (49,7%) больных, у 2 проведена терапия BR, монотерапию ритуксимабом получили 10 (4,8%), терапию хлорамбуцилом – у 34 (16,4%), 50 (22,4%) больных лечение не получают и находятся под наблюдением. Остальные больные получили другие курсы цитостатической терапии. В Забайкальском крае нет опыта применения алемтузумаба, ибрутиниба и других современных лекарственных препаратов.

Заключение. С 2010 г. отмечаются стабильные показатели первичной заболеваемости. Данные регистра больных ХЛЛ в Забайкальском крае позволяют проанализировать частоту и структуру ХЛЛ.

Балашова В.А., Шилова Е.Р., Семенова Н.Ю., Ругаль В.И.

КОЛОНИЕОБРАЗУЮЩАЯ СПОСОБНОСТЬ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК БОЛЬНЫХ АПЛЛСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ПНГ-КЛОНА

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, 193024, г. Санкт-Петербург, Россия

Одной из причин развития апластической анемии (АА) рассматривается иммуноопосредованная ингибция гемопоэза – цитотоксичность антигенспецифических Т-лимфоцитов и гиперпродукция противовоспалительных цитокинов 1-го типа. Кроме этого АА может быть связана с внутренним дефектом гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и нарушением регуляторного влияния стромального микроокружения. Известно, что при АА колониобразующая способность (КОС) ГСК резко снижена, и может вообще отсутствовать. В то же время у больных АА зачастую регистрируется появление ПНГ-клона. Однако, особенности функционального потенциала ГСК указанной категории больных охарактеризованы мало.

Цель работы. Изучение КОС ГСК костного мозга больных АА в зависимости от наличия ПНГ-клона.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили аспираты костного мозга 55 больных АА с отсутствием ПНГ-клона и клетки костного мозга 25 пациентов с наличием ПНГ-клона. КОС ГСК была изучена с использованием метода культивирования клеток в полной питательной среде Metho-Cult H YU35 на основе метил-целлюлозы. Эта среда содержит все необходимые ростовые факторы и способна поддерживать рост эритроидных, гранулоцито-моноцитарных и мультилинейных колоний. Культивирование проводилось в CO₂-

инкубаторе при t = 37° С в течение 14 дней в чашках Петри диаметром 40 мм.

Результаты и обсуждение. Было выявлено резкое снижение КОС ГСК у больных АА с первично установленным диагнозом до начала лечения. Общее количество колоний у больных без ПНГ-клона составило 57 (0–252) на 1 × 10⁵ миелокариоцитов. В то же время количество колоний у больных с наличием ПНГ-клона составило 130 (8–293) на тот же объем миелокариоцитов. Полученные результаты свидетельствуют, что КОС ГСК костного мозга у больных АА с наличием ПНГ-клона значительно выше, чем у больных без ПНГ-клона. На этом основании можно сделать вывод об относительной сохранности пролиферативного потенциала ГСК у больных АА с ПНГ-клоном.

Заключение. Анализ КОС ГСК подтверждает дефект развития родоначальных кроветворных клеток при АА. Однако, у больных АА с ПНГ-клоном уровень нарушений пролиферативной активности ГСК выражен в меньшей степени. Известно, что эффективность терапии АА значительно выше у больных с ПНГ-клоном. Учитывая наши данные о функциональном состоянии ГСК, представляется возможным заключить, что более высокая эффективность лечения больных АА с ПНГ-клоном может быть связана с относительной сохранностью пролиферативного потенциала ГСК этой категории больных.

Барабанщикова М.В., Морозова Е.В., Байков В.В., Бархатов И.М., Мамаев Н.Н., Алянский А.Л., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕЖИМОВ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ СО СНИЖЕННОЙ ТОКСИЧНОСТЬЮ У БОЛЬНЫХ МИЕЛОФИБРОЗОМ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия

Миелофиброз (МФ) относится к группе хронических Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваний и, как правило, характеризуется непрерывно прогрессирующим течением. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в настоящий момент является единственным методом терапии, позволяющим добиться излечения больных с первичным миелофиброзом, а также больных МФ, развившимся вследствие истинной полицитемии (ИП-МФ) и эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ-МФ).

Цель работы – оценить эффективность применения алло-ТГСК с использованием РИК у больных МФ

Материалы и методы. В НИИДОГиТ им. Р. М. Горбачевой с 2005 по 2015 г. алло-ТГСК выполнена у 12 больных МФ. Медиана возраста составила 46 лет (30–57 лет), из них 6 больных относились к высокому риску, 4 – к промежуточному-2 по шкале DIPSSplus. У 2 больных алло-ТГСК проведена в фазе трансформации в острый миелобластный лейкоз. Мутационный статус: 6 – JAK2V617F⁺, 1 – CALR⁺, 1 – JAK2/MPL/CALR⁻. Во всех случаях проводили лечение с режимом кондиционирования со сниженной интенсивности доз (РИК) бусульфана 8–10 мг/кг, флударабин 180 мг/м². В качестве профилактики острой реакции «трансплантат против хозяина» (oРТПХ) исполь-

зовали такролимус в комбинации с микофенолат мофетиллом и антитимоцитарным иммуноглобулином при неродственной алло-ТГСК. У 2 больных при трансплантации от неродственного донора в качестве профилактики oРТПХ применяли циклофосфамид 50 мг/кг в Д+3, +4.

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения составила 8 (0,23–36,7) мес. Приживление было достигнуто у 9 больных, клинико-гематологическая ремиссия – у 8. Гистологическое исследование костного мозга после алло-ТГСК было выполнено у 6 больных. Регресс фиброза костного мозга с МФ2-3 до МФ0-1 произошел у 5 больных Д+60, 100, 146, 365 и 958, что сопровождалось достижением полного донорского химеризма и молекулярной ремиссии. Двухлетняя общая выживаемость составила 50%. После алло-ТГСК умерли 6 больных: прогрессия заболевания – у 1, инфекционные осложнения – у 2, неприживление трансплантата – у 1, тяжелая oРТПХ – у 2. В настоящее время 6 больных живы и находятся в ремиссии заболевания, в том числе больной в фазе трансформации в ОМЛ на момент алло-ТГСК.

Заключение. Алло-ТГСК является эффективным методом лечения больных МФ. Оптимизация протоколов профилактики РТПХ и режима кондиционирования поможет улучшить результаты трансплантации у этой группы больных.

Бессмельцев С.С., Козлов А.В., Жиленкова Ю.И., Ивашикина Т.М.

ИЗУЧЕНИЕ СПЕКТРА МУТАЦИЙ В-ГЛОБИНОВОГО ГЕНА В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ РОССИИ

¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, 193024, г. Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, г. Санкт-Петербург, Россия; ³СПб ГУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей», 192289, г. Санкт-Петербург, Россия

β -Талассемии – это наследственные нарушения синтеза гемоглобина, которые передаются по аутосомно-рецессивному типу. Основным этапом профилактики талассемии является проводимая в I триместре беременности молекулярно-генетическая диагностика талассемических мутаций у плода. Возможность такой диагностики обусловливается наличием данных о молекулярных дефектах β -глобинового гена в данном регионе.

Цель работы. Изучить частоту встречаемости мутаций β -глобиновых генов в Северо-Западном регионе для разработки мер по профилактике β -талассемий.

Материалы и методы. Молекулярно-генетический анализ был проведен у 65 пациентов (мужчины – 31, женщины – 34, от 2 до 58 лет) с диагнозом β -талассемии (малая и большая форма), находившихся на обследовании и лечении в СПб ГУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей» и ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России». Все пациенты проживают в г. Санкт-Петербурге, но имеют различный национальный состав: 40% – азербайджанцы; 33,8% – русские, которые (по их словам) не имеют ни кавказских, ни средиземноморских корней; 11,3% – болгары, киприоты; 8,7% – дагестанцы; 6,2% – пациенты из смешанных семей (один из родителей русский, другой – выходец с Кавказа

или Средиземноморья). Диагноз талассемии ставили на основании показателей красной крови (микроцитоз MCV < 80, флюгипохромия MCH < 27 пг, индекс Ментцера < 11,4) и фракций гемоглобина (HbA₂ > 3% и/или HbF > 1%) Материалом для исследования служила венозная кровь. Параметры красной крови определяли на гематологическом анализаторе Sysmex XT-4000i («Sysmex», Япония), фракции гемоглобина исследовали методом капиллярного электрофореза (MINICAP, «Sebia», Франция). Мутации β -глобинового гена определяли методом обратной гибридизации продуктов мультимплекс-ПЦР с олигонуклеотидными зондами, фиксированными на стрипах (β -GlobinStripAssay, «Vienna Lab Diagnostics», Австрия).

Результаты. Среди 65 пациентов было выявлено 5 гомозигот (большие формы талассемии), 2 компаунд-гетерозиготы и 58 гетерозигот (малые формы). Всего было обнаружено 10 талассемических мутаций: codon 8 (-AA) – 38%; IVS 1.110 (G>A) – 27%; codon 5 (-CT) – 7%; IVS 1.6 (T>C) и IVS 2.1 (G>A) – по 6%; IVS 2.745 (C>G), IVS 1.1 (G>A) и IVS 1.5 (G>C) – по 4%; codon 8/9 – 3%; -101 (C>T) – 1%.

Заключение. Наиболее частыми мутациями β -глобинового гена в г. Санкт-Петербурге оказались codon 8 (-AA) – 38% и IVS 1.110 (G>A) – 27%.

Бигильдеев А.Е., Сац Н.В., Петинати Н.А., Шипунова И.Н., Сурин В.Л., Пшеничникова О.С., Дризе Н.И.

БИБЛИОТЕКА ШТРИХ-КОДОВ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ОТДЕЛА МЕЗЕНХИМНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Стромальное микроокружение костного мозга, поддерживающее кроветворение, формируется за счет пролиферации и дифференцировки мезенхимных стволовых клеток (МСК). Отдел МСК существенно менее изучен, чем отдел стволовых кроветворных клеток (СКК). Для того, чтобы охарактеризовать структуру отдела МСК, необходимо проследить за судьбой отдельных мезенхимных клеток, что подразумевает их индивидуальное маркирование. Последние 10 лет активно развивается подход индивидуального маркирования нормальных и опухолевых стволовых клеток, основанный на использовании генетических штрих-кодов. Для МСК такой подход не применялся.

Цель работы. Исследовать возможность использования стратегии, основанной на применении штрих-кодированной библиотеки лентивирусов, для маркирования МСК и их потомков – колониеобразующих единиц фибробластов (КОЕф)

Материалы и методы. Подслои прилипающих клеток (ППК) из длительных культур костного мозга (ДККМ) мышей инфицировали лентивирусной библиотекой, содержащей штрих-коды, состоящие из 32 + 3 вырожденных нуклеотидов. Инфицированные ППК суспендировали и клонировали для получения колоний из КОЕф. Для клонирования КОЕф из подслоев ДККМ всегда использовали один и тот же лот bFGF. Определяли количество митозов, проделанных КОЕф. Из каждой колонии в отдельности выделяли ДНК и анализировали штрих-коды в маркиро-

ванных колониях с помощью полимеразной цепной реакции и секвенирования по Сэнгеру.

Результаты и обсуждение. Штрих-коды были установлены для 154 маркированных колоний из 10 независимых культур. Все штрих-коды оказались уникальными: не было обнаружено двух колоний, которые бы содержали один и тот же штрих-код. Для того чтобы охарактеризовать исходную библиотеку было посчитано минимальное количество попарных нуклеотидных различий между штрих-кодами (расстояние Хемминга/Hamming distance) которое составляло 11, и максимальное – 35. В среднем штрих-коды различались по 24,2 ± 3,4 позициям нуклеотидов. Таким образом, разнообразие штрих-кодов в исходной библиотеке очень велико, что позволяет использовать ее для маркирования больших популяций клеток. Было установлено, что в ППК содержатся КОЕф, различающиеся по пролиферативному потенциалу. Большинство КОЕф не проходят более 14 митозов. В иерархии предшественников МСК находятся выше КОЕф и полученные данные указывают на то, что МСК являются редко делящимися клетками в ДККМ.

Заключение. Разработан метод стабильного индивидуального маркирования и сравнения маркеров в мезенхимных клетках предшественниках. Впервые показано, что штрих-кодированная библиотека лентивекторов является эффективным инструментом для изучения стромальных клеток-предшественников.

Бутина Е.В., Минаева Н.В., Зайцева Г.А., Зорина Н.А., Киселева А.Н., Хоробрых М.Н.

ОЦЕНКА ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ХИМЕРИЗМА НА ОСНОВАНИИ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ТРОМБОФИЛИИ И ФОЛАТНОГО ЦИКЛА

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, 610027, г. Киров, Россия

В настоящее время уделяется большое внимание разработке простых, информативных и относительно недорогих методов диагностики посттрансплантационного химеризма.

Цель работы – изучение возможности использования аллельных вариантов генов тромбофилии и фолатного цикла в качестве маркеров химеризма после трансплантации аллогенного костного мозга (алло-ТКМ).

Материалы и методы. Представлены результаты обследования 10 больных, которым в 2014–2015 гг. была выполнена алло-ТКМ в отделении трансплантации костного мозга ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России. Донорами гемопозитических стволовых клеток для 8 больных явились родные братья или сестры, для 2 – доноры, подобранные в регистре потенциальных доноров ФГБУ РМНПЦ «Росплазма» ФМБА России, идентичные по генам HLA I и II классов. ТКМ в миелоаблативном режиме проведена у 7 больных, в режиме пониженной интенсивности – у 3. Исследование полиморфизмов генов осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием отечественного оборудования и реактивов (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). С целью идентификации информативных маркеров анализировали полиморфизм генов *F2*, *F5*, *F7*, *F13*, *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3*, *PAI-1*, *MTHFR*: 665, *MTHFR*: 1286, *MTR*,

MTRR. Исследование химеризма проводили на +28, 42, 56, 70, 100, 120-е дни после трансплантации.

Результаты и обсуждение. Генетические различия выявлены у 9 из 10 пар донор-реципиент (от 1 до 7, медиана 5). Наибольшее число различий получено при исследовании аллельных вариантов гена *FGB* (у 7 из 10 пар); у 6 пар гена *MTHFR*: 1286; у 4 – генов *ITGA2*, *ITGB3*, *PAI-1*; у 3 – генов *F13*, *MTHFR*: 665, *MTRR*. Для каждой пары были выбраны полиморфизмы, выполняющие роль молекулярного маркера, позволяющего дифференцировать клетки донора и реципиента после трансплантации. В 3 случаях доноры и реципиенты были гомозиготны по различным аллелям в одном гене. В остальных случаях идентификационной меткой считался полиморфизм, в котором один аллельный вариант был общим для донора и реципиента, второй – специфичный только для реципиента. Полный донорский химеризм был установлен у 7 больных на +28-й день после трансплантации.

Заключение. Гены тромбофилии и фолатного цикла отвечают основным требованиям, предъявляемым к маркерам оценки химеризма: анализ основан на идентификации участков генома, отличающихся одной нуклеотидной последовательностью; исследуются два аллельных варианта гена; частота встречаемости в популяции гомо- и гетерозиготных вариантов достаточна для обнаружения генетических различий у 90% пар донор-реципиент.

Ветохина А.В.¹, Фадеева Т.В.², Сараева Н.О.^{1,3}, Капорская Т.С.¹, Ребриков А.Н.¹, Киселев И.В.¹, Романова Е.В.¹, Лыскова В.А.¹, Корякина Л.Б.^{1,2}

К ПРОБЛЕМЕ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ *E. FAECIUM* – ВОЗБУДИТЕЛЕЙ СЕПСИСА У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

¹ ГБУЗ Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница, 664049, г. Иркутск, Россия; ² ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», 664003, Иркутск, Россия; ³ ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России

Необходимость назначения антибиотиков широкого спектра действия у онкогематологических больных связана с риском появления и селекции антибиотикорезистентных штаммов, в том числе *E. faecium*, крайне сложно поддающихся лечению.

Цель работы. Изучить частоту выделения *E. faecium* из гемокультуры у больных гемобластозами, уровень их антимикробной резистентности и определить основные направления рациональной терапии.

Материалы и методы. Проанализирована структура возбудителей сепсиса у больных гемобластозами, определен уровень резистентности *E. faecium* к антимикробным препаратам. Исследование гемокультур осуществляли на анализаторе ВАСТЕС 9050 (США). Для идентификации и тестирования антибиотикорезистентности использовали АТВ Expression Биомерье, метод градиентной концентрации (Е-тесты).

Результаты и обсуждение. За период 2013–2015 гг. исследовали 3952 гемокультуры, выделено 357 микроорганизмов 29 видов. Частота выявления грамотрицательных бактерий составила 37,3%, грамположительных – 59,7%, дрожжевых грибов – 3%. Бактериemia, возникающая на фоне проводимой цитостатической и антибактериальной терапии, наиболее часто связана с выделени-

ем множественнорезистентных штаммов *S. epidermidis* (24,4%), *E. coli* (11,2%), *P. aeruginosa* (4,7%). Удельный вес *E. faecium* в структуре возбудителей сепсиса весьма стабилен: 2013 г. – 13,2%, 2014 г. – 13,4%, 2015 г. – 13,6%. Высокий уровень резистентности выявлен к ампициллину, пенициллину, ципрофлоксацину, левофлоксацину – 100%, гентамицину НС – 89%. Отмечено снижение резистентности к тетрациклину с 56% до 10%. До 2015 г. наблюдалось отсутствие резистентности к ванкомицину. В 2015 г. выделены 6 штаммов *E. faecium*, резистентных к ванкомицину (MIC более 256 мкг/мл), что составило 4%. VRE-штаммы выявлены у 6 больных, из них у 3 – острый миелоидный лейкоз, у 2 – острый лимфобластный лейкоз, у 1 – неходжкинская лимфома. У выделенных VRE-штаммов установлена чувствительность к тетрациклину (83%), тигециклину (100%), линезолиду (100%). У больных проведена смена антибактериальной терапии.

Заключение. Выявленные тенденции формирования антибиотикорезистентных *E. faecium*, в том числе устойчивых к ванкомицину, и обоснованный рациональный выбор препаратов для проведения эмпирической и этиотропной антибактериальной терапии подтверждает необходимость бактериологического мониторинга в комплексном лечении онкогематологического сепсиса.

Власова Ю.Ю., Морозова Е.В., Алянский А.Л., Бархатов И.М., Мамаев Н.Н., Афанасьев Б.В.

РОЛЬ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННОГО КОСТНОГО МОЗГА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С МУТАЦИЕЙ *T315I* ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия

Лечение хронического миелолейкоза (ХМЛ) основано на применении ингибиторов тирозинкиназ (ИТК). Примерно у 50% больных ХМЛ развивается резистентность к ИТК из-за мутаций в киназном домене *bcr-abl*.

Цель работы. Оценить роль аллогенной трансплантации костного мозга в лечении больных с мутацией *T315I* при ХМЛ.

Материалы и методы. Приведены результаты 18 трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), из них 2 – повторные, выполненные больным с мутацией *T315I* при ХМЛ. К моменту ТКМ 6 больных находились в ХФ1, 4 – ХФ2, 1 – ХФ3, 3 – ФА1, 2 – ФА2, 2 – БК.

Результаты и обсуждение. В живых остаются 7 из 16 больных, из них 5 находятся в полной гематологической, цитогенетической и молекулярной ремиссии (3 – в 1-й и 2 в достигнутой после профилактического назначения ИТК). 2 больных находятся в БМО, также

получают ИТК 2-го поколения в профилактических дозах. Длительность наблюдения за живущими больными составляет к настоящему времени 8–75 мес, медиана 45 мес. В 7 случаях донорами были HLA-идентичные сиблинги, в 11 – неродственные доноры. Из 16 больных было 14 мужчин и 2 женщины, в возрасте 17–55 лет (медиана возраста 34 года). Все больные получали перед алло-ТГСК ИТК: 5 – иматиниб, 7 – нилотиниб, 4 – дазатиниб. Режим кондиционирования: в 5 случаях был миелоаблативный, в 13 – немиелоаблативный. Источник трансплантата в 6 случаях – костный мозг (КМ), в 10 – периферические стволовые клетки (ПСКК), в 2 – КМ + ПСКК. Общая выживаемость больных, которым была произведена алло-ТГСК, составила 42,9% при медиане наблюдения 18 мес.

Заключение. Алло-ТГСК является эффективным методом лечения для больных ХМЛ, имеющим мутацию *T315I*.

Волкова А.Г.¹, Попова М.О.¹, Екушев К.А.¹, Николаев И.Ю.¹, Швецов А.Н.¹, Слесарчук О.А.¹, Богомолова Т.С.², Игнатъева С.М.², Смирнов Б.И.³, Зубаровская Л.С.¹, Климко Н.Н.², Афанасьев Б.В.¹

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, г. Санкт-Петербург, Россия; ³ФГАУ ВО «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет им. В.И. Ульянова» (ЛЭТИ), 197376, г. Санкт-Петербург, Россия

Дети и взрослые одинаково уязвимы в отношении инвазивных грибковых инфекций. Эпидемиологии инвазивных микозов (ИМ) легких у детей после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) изучена недостаточно.

Материалы и методы. В 2009–2014 гг. проспективно обследовали 396 детей до 18 лет после различных видов алло-ТГСК (38% из них были гаплоидентичные) и отобрали для обследования 135 (34%) больных в возрасте от 11 мес до 18 лет (медиана возраста 12 лет) с изменениями в легких по результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МКТ). Для определения этиологии поражений легких всем этим больным проводили диагностическую видеобронхоскопию с комплексным микробиологическим исследованием жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Всего провели 209 бронхоскопий, из них у 48 (23%) данную процедуру проводили повторно. Мы использовали эндоскопическую видеосистему EVIS EXERA II Olympus с наружным диаметром дистального канала 3,6 и 4,9 мм в специально оборудованном эндоскопическом кабинете, или в палатах интенсивной терапии (13%). Применяли разные методы анестезии в зависимости от возраста больного и степени выраженности дыхательной недостаточности. Полученный материал

немедленно исследовали с помощью цитологических, микроскопических, культуральных, серологических и молекулярных методов. Для диагностики микозов использовали критерии EORTC/MCG 2008 г.

Результаты. ИМ легких был диагностирован у 56(14%) из 396 реципиентов алло-ТГСК, из них у 11% был доказан с помощью биопсии. Основным возбудителями ИМ легких были *Aspergillus* spp. (73%), мукоромицеты (14%). Реже выявляли *Paecilomyces* spp., *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Pjirovecii*, *Fusarium* spp. Два и более возбудителя были определены в 9% случаев. При исследовании БАЛ результаты теста на галактоманнан были положительными в 66% образцов, результаты посева или микроскопии – 43%. У 27 (48%) больных диагноз ИМ легких был установлен после +100Д алло-ТГСК. У 4 (7%) реципиентов в посттрансплантационном периоде возникли рецидивы ранее перенесенного ИМ. Значимых осложнений во время проведения бронхоскопии не было.

Заключение. ИМ легких возникают у 14% детей после алло-ТГСК, в первые 100 дней – у 7,5%. Основные возбудители *Aspergillus* spp. (73%), мукоромицеты (14%). Бронхоскопия – эффективный и безопасный метод диагностики ИМ легких у детей после алло-ТГСК.

Волкова С.А.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА В НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ В ОБЫЧНОЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ ПО ДАННЫМ СЕГМЕНТА ФЕДЕРАЛЬНОГО РЕГИСТРА ПРОГРАММЫ 7 НОЗОЛОГИЙ

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, 603005, г. Нижний Новгород, Россия

Федеральная программа 7 нозологий с 2008 г. дала возможность стабильного лечения всех нуждающихся больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) ингибитором тирозинкиназы первой генерации – иматинибом.

Цель работы. Анализ регионального сегмента регистра – сведений о больных ХМЛ с 2008 по 2015 г., получавших лечение иматинибом по программе 7 нозологий в обычной врачебной практике – для получения демографических данных и сведений об эффективности терапии на основе оценки выживаемости методом Каплана–Мейера.

Материалы и методы. Из регистра по коду заболевания выделено 282 пациента, из них 28 (10%) исключены, как пациенты с неподтвержденным диагнозом и никогда не получавшие иматиниб, а также несколько больных ОЛЛ и эозинофильным лейкозом. В числе 254 пациентов с доказанным ХМЛ, *BCRABL1+* состояло 108 мужчин (М), в возрасте на момент включения в регистр от 14 до 80 лет, медиана – 52 года, 146 женщин (Ж) в возрасте от 15 до 88 лет, медиана – 54 года. На 31.12.2015 г. умерло по разным причинам 48 (19%) из 254 больных: М – 20 (19%) из 108, Ж – 28 (19%) из 146, получают лечение иматинибом 186 (90,3%) из 206 живых больных. Для анализа данных регистра использованы программы Excel и Statistica 9.

Результаты и обсуждение. Вероятность выживания в течение 96 мес (время с момента начала реализации реги-

стра и программы 7 нозологий) у больных ХМЛ в целом составила 74% (у М – 75%, у Ж – 73%). В возрасте моложе 60 лет из 173 пациентов умерло 25 (14%), вероятность дожития до 96 мес – 81%; у лиц 60 лет и старше – из 81 умерли 23 (28%), вероятность дожития до 96 мес – 55% ($p = 0,018$). При анализе выживания пациентов возрастных групп с ходом в 10 лет установлено, что в возрасте до 20 лет (4 больных) и старше 80 лет (3 больных) все живы. В группах: 20–29 лет – из 24 пациентов умерли 2 (8%), вероятность дожития до 96 мес – 88%, 30–39 лет – из 23 пациентов умер 1 (4%), вероятность дожития – 96%, 40–49 лет – из 45 пациентов умерли 9 (20%), вероятность дожития – 77%, 50–59 лет – из 77 пациентов умерло 13 (17%), вероятность дожития – 77%, 60–69 лет – из 53 пациентов умерли 18 (34%), вероятность дожития – 48%, 70–79 лет – из 25 пациентов умерли 5 (20%), вероятность дожития 66% ($\chi^2 = 10,1$; $p = 0,07$). Анализ по году включения в регистр 2008–2015 гг. соответственно: 92 (с выявленными до 2008 г), 28, 25, 25, 19, 12, 31, 22 человек – различий в выживаемости пациентов не выявил ($\chi^2 = 3,38$; $p = 0,85$).

Заключение. Регистр программы 7 нозологий, сопряженный с действующим механизмом лекарственного обеспечения, является эффективным ресурсом, позволяющим иметь демографические сведения и данные об эффективности лечения ХМЛ в обычной врачебной практике.

Воропаева Е.Н.¹, Поспелова Т.И.², Воевода М.И.², Максимов В.Н.¹, Агеева Т.А.²

СТАТУС ГЕНА *TP53* У БОЛЬНЫХ ДИФFUЗНОЙ В-ККЛ

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», 630089, г. Новосибирск, Россия; ²ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630087, г. Новосибирск, Россия;

Разные механизмы повреждения функции гена *TP53*, такие как делеция, гиперметилирование промотора и мутации, вовлечены в лимфоогенез.

Цель работы – изучить частоту потери гетерозиготности (ЛОН), гиперметилирования промотора, а также частоту, спектр и функциональную значимость мутаций гена *TP53* среди больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (В-ККЛ).

Материалы и методы. Выполнен анализ кодирующей последовательности гена *TP53* 74 больных диффузной В-ККЛ методом прямого секвенирования. ЛОН гена *TP53* изучали методом ПЦР по микросателлитному локусу D17S796 в опухолевой и здоровой ткани больных. Статус метилирования промотора гена *TP53* анализировали методом метил-специфичной ПЦР.

Результаты и обсуждение. В кодирующей последовательности гена *TP53* 74 обследованных больных было выявлено 28 мутаций: 18 (64,29%) – миссенс, 6 (21,43%) – сайлент, 2 (7,28%) – нонсенс типа, 1 (3,5%) – со сдвигом

рамки считывания, 1 (3,5%) – мутация, приводящая к нарушению сплайсинга. Множественные мутации имели 4 пациента. Мутации p.Cys275Ser, p.Val272Glu, p.Thr155Ile и p.Arg212Terp встречались в анализируемой выборке пациентов неоднократно. 17 (22,9%) пациентов имели мутации, потенциально нарушающие функцию *TP53*. Среди интронных находок следует отметить следующие значимые замены IVS4-30T>C, IVS6-36G>C и IVS9+12T>C. ЛОН *TP53* была зафиксирована у 11,8% больных, имеющих мутации, нарушающие функцию гена. Частота гиперметилирования промотора *TP53* в нашем исследовании составила 5,4%.

Заключение. Кодоны 275, 155, 272 и 212 являлись «горячими точками» мутаций в нашем исследовании. Преобладание (95%) мутаций *TP53* в участках гена, кодирующих ДНК-связывающий регион является отражением их функциональной селекции. Частота гиперметилирования промотора и ЛОН гена *TP53* в нашей работе оказалась небольшой.

Габеева Н.Г., Беляева А.В., Королева Д.А., Обухова Т.Н., Ковригина А.М.,
Звонков Е.Е., Савченко В.Г.

ОПЫТ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОЙ КОЖНОЙ ДИФУЗНОЙ В-ККЛ LEG TYPE С ПЕРЕСТРОЙКОЙ ГЕНОВ *c-MYC* И *BCL-6*

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Сочетанные транслокации гена *c-MYC* с *BCL-2/BCL-6* («double-hit») выявляются при В-клеточных лимфатических опухолях и негативно влияют на прогноз. Первичная кожная диффузная В-крупноклеточная лимфома (В-ККЛ), leg-type характеризуется агрессивным течением и плохим ответом на стандартную химиотерапию. Несмотря на частое выявление множества генетических поломок сочетанные транслокации с вовлечением гена *c-MYC/8q24 BCL-2/18q21, BCL-6/3q27* при первичной кожной диффузной В-ККЛ leg-type ранее в литературе не описаны.

Материалы и методы. Больная К., 61 год, жалобы на нарастающую слабость и образования на коже голени. При осмотре: на коже переднемедиальной области правой голени определялись 3 плотных бугристых образования с четким контуром диаметром от 1 до 3,5 см и несколько участков инфильтрации в подкожной клетчатке. При иммуноморфологическом исследовании биоптата кожи выявлялась диффузная инфильтрация опухолевыми клетками, экспрессирующими CD20, CD79a, *BCL-2* и негативными по *BCL-6, CD10, Pax5, ALK, MUM1, TdT, Ki-67* более 60%. При FISH исследовании в 15% ядер выявлена транслокация с вовлечением гена *c-Myc/8q24*, в 43% ядер транслокация с вовлечением локуса гена *BCL-6/3q27*. Учитывая неблагоприятный прогноз больной про-

вели 3 курса (блоки А, В, С) по протоколу mNHL-BFM-90. По окончании терапии на месте опухолевых образований сохранялась гиперпигментация и незначительное уплотнение подкожной клетчатки. В период агранулоцитоза у больной развилась пневмония, обострение герпетической инфекции, появились признаки почечной недостаточности. Учитывая перенесенные осложнения и высокий риск развития рецидива больной провели 3 консолидирующих курса по программе R-EPOCH. В результате терапии была достигнута полная редукция опухолевых очагов. ПЭТ – очагов патологической метаболической активности на нижних конечностях не обнаружено. Через 3 мес появился участок инфильтрации кожи левой голени, множественные участки уплотнения подкожной клетчатки обеих кистей и левого бедра. Гистологически была подтверждена прогрессия заболевания.

Заключение. Нами впервые описан опыт лечения первичной кожной диффузной В-ККЛ leg-type с сочетанной транслокацией *c-MYC/BCL-6*. Несмотря на эффект, достигнутый в результате блоковой индукционной терапии, наблюдалась стремительная прогрессия заболевания. Быстрая кинетика «double-hit» лимфом диктует проведение высокодозной терапии с ауто-ТГСК в первой ремиссии у больных с химиочувствительной опухолью.

Гаврилина О.А., Зарубина К.И., Троицкая В.В., Соколов А.Н., Кузьмина Л.А., Обухова Т.Н.,
Фидарова З.Т., Сидорова А.А., Басхаева Г.А., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.

ДЕЭСКАЛАЦИЯ ЦИТОСТАТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НЕ ВЛИЯЕТ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ РН-ПОЗИТИВНЫХ ОСТРЫХ ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗОВ В ЭРУ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) с выявленной филаделфийской хромосомой (Ph⁺ ОЛЛ) встречается в четверти случаев В-клеточных ОЛЛ у взрослых, и выполнение стандартной терапии при данном варианте ОЛЛ имеет крайне плохие результаты. Выполнение аллогенной трансплантации (алло-ТКМ) и применение ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) является необходимым для достижения длительных стойких ремиссий у данной группы больных. В связи с эффективностью терапии ИТК в современных протоколах применяется подход деэскалации химиотерапевтического воздействия, примером которого служит протокол ОЛЛ-2012.

Цель работы – проанализировать эффективность терапии по протоколу ОЛЛ-2009 с ИТК и ОЛЛ-2012 для Ph⁺ ОЛЛ в рамках одного исследовательского центра.

Материалы и методы. С февраля 2010 по январь 2016 г. в ГНЦ было верифицировано 115 случаев ОЛЛ, из них В-клеточные – у 72 (62,6%). Ph⁺ ОЛЛ отмечены у 23(20%) больных среди всех ОЛЛ и 32% от всех случаев В-клеточных ОЛЛ. Терапия по протоколу ОЛЛ-2009 проведена 10, по протоколу ОЛЛ-2012 – у 13 больных. Характеристика больных, которым выполнен протокол ОЛЛ-2009 и ОЛЛ-2012: медиана возраста 35 лет (19–68 лет) и 45 лет (17–61 лет); (5 мужчин и 5 женщин) и (7 мужчин и 6 женщин); нейрорлейкемия у 1(10%) и 3(23%); гиперлейкоцитоз (более 60 тыс.) у 5 (50%) и 4 (31%) больных соответственно.

Результаты. Молекулярная ремиссия после индукционной терапии (70-й день) по протоколу ОЛЛ-2009 с ИТК достигнута у 4 (40%), а по протоколу ОЛЛ-2012 – у 5 (50%) из 10 больных.

Смерть во время терапии зарегистрирована у 2 больных (1 – на индукционной и 1 – на консолидирующей терапии) из группы ОЛЛ-2009. При лечении по протоколу ОЛЛ-2012 смертей не было.

Трансплантация аллогенного костного мозга выполнена 4 (40%) больным из группы ОЛЛ-2009, и 4 (31%) из группы ОЛЛ-2012. Одному пациенту после выполнения протокола ОЛЛ-2009 с ИТК при достигнутой молекулярной ремиссии выполнена трансплантация аутологичного костного мозга. 4 больным из группы ОЛЛ-2012 в настоящее время проводят поиск неродственного донора.

При медиане наблюдения 9 (1–72) мес была оценена общая выживаемость (ОВ) больных. ОВ больных, которым выполнен протокол ОЛЛ-2009 с ИТК составила 45%, а для тех, которым выполнен протокол ОЛЛ-2012 – 33,3% ($p = 0,29$).

Заключение. Несмотря на деэскалацию химиотерапевтического воздействия, значимых различий в достижении молекулярной ремиссии не получено (40% против 50%; $p = 0,5$). Однако с учетом уменьшения токсичности при лечении по протоколу ОЛЛ-2012 большее число больных являются перспективными для выполнения алло-ТКМ, что при более длительном периоде наблюдения может улучшить результаты терапии.

Гаврилина О.А.¹, Звонков Е.Е.¹, Паровичникова Е.Н.¹, Троицкая В.В.¹, Габеева Н.Г.¹,
Торопова И.Ю.², Лапин В.А.², Канин В.В.³, Кузьмина Л.А.¹, Губкин А.В.⁴, Куликов С.М.¹, Савченко В.Г.¹

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ С ФАКТОРАМИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА ПО ПРОТОКОЛУ R-DA-EPOCH/R-HMA: ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОГО ПИЛОТНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

¹ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ²ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница», 150062, г. Ярославль, Россия; ³Краевой клинический центр онкологии, 680042, г. Хабаровск, Россия; ⁴Центральная клиническая больница №2 им. Н.А.Семашко ОАО «Российские железные дороги», 129128, г. Москва, Россия

Для больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (В-ККЛ) с факторами неблагоприятного прогноза наиболее эффективная программа терапии в настоящее время еще не определена. Общая (ОВ) и беспрогрессивная (БСВ) 5-летняя выживаемость колеблется от 40 до 90% в зависимости от используемого протокола (R-CHOP, R-DA-EPOCH, mNHL-BFM-90 или Nureg-CVAD/HMA).

Цель работы – оценить эффективность и токсичность сочетанного применения R-DA-EPOCH и R-HMA у больных диффузной В-ККЛ с факторами неблагоприятного прогноза.

Материалы и методы. С 08.2013 по 01.2016 было рекрутировано 34 пациента с впервые установленным диагнозом диффузной В-ККЛ из 4 гематологических центров РФ. Характеристика включенных больных: медиана возраста 55 лет (27–76 лет); 15 женщин и 19 мужчин; возраст 55 лет и старше 17(50%), до 55 лет 17(50%); стадия заболевания II–IV; статус по шкале ECOG 0-3; МПИ II/III/IV – 9(26%)/12(35%)/13(39%); поражение костного мозга (КМ) 7 (20%). Всем выполнено 4–8 курсов химиотерапии (ХТ). Больным старше 55 лет дозы в курсе R-HMA редуцированы. В 5 случаях диффузной В-ККЛ с вовлечением КМ выполнено кондиционирование в режиме BEAM и ауто-ТГСК.

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения 16 мес (2–29 мес). Смертей при терапии не было. Полная ремиссия достигнута у 30 (88%) больных. У 4 (12%) больных наблюдалась прогрессия после 2–4 курса ХТ. У больных из группы 55 лет и старше наблюдалось 2 события: 1 рецидив через 13 мес (при пересмотре фолликулярная лимфома), 1 смерть через 3 мес после окончания терапии (рак щитовидной железы).

При медиане наблюдения 16 мес ОВ и БСВ составила 78,8% и 79,4% соответственно. Анализ эффективности в группах возраст 55 лет и старше и до 55 лет: ОВ 91,7% против 68,3% ($p=0,08$), БСВ 81,7% против 76% ($p=0,3$) соответственно. Таким образом, данная схема может быть оптимальным высокоэффективным подходом терапии в лечении диффузной В-ККЛ с факторами неблагоприятного прогноза в старшей возрастной группе.

Заключение. Проспективное многоцентровое пилотное исследование по применению программы R-DA-EPOCH/R-HMA показало ее высокую эффективность и хорошую переносимость у больных диффузной В-ККЛ с факторами неблагоприятного прогноза. Данный протокол продемонстрировал особенно оптимистичные результаты в терапии больных старше 55 лет, что может позволить рекомендовать именно эту схему для дальнейших исследований именно в этой группе.

Гармаева Т.Ц.^{1,2}, Русинов М.А.¹, Зайцев Д.А.¹, Коновалова А.А.¹, Ибрагимова И.Т.¹,
Гузевых А.П.¹, Куликов С.М.¹

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ОРГАНИЗАЦИИ КОНТРОЛЯ И УПРАВЛЕНИЯ НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ С ПОМОЩЬЮ ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИХ ИНСТРУМЕНТОВ

¹ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия;
²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, г. Москва, Россия

С целью повышения эффективности комплексного учета научной деятельности медицинской организации путем снижения административных усилий, возникла потребность в информатизации сбора, анализа и прогнозирования результатов научной деятельности (РНД), а также автоматизации процессов, связанных с представлением отчетности, внедрением эффективного контракта, управления персоналом. Для этого научные учреждения используют существующие и создают собственные информационно-аналитические системы (ИАС) РНД.

Цель работы. Разработка автоматизированной информационно-аналитической (on-line) системы по своду отчетности РНД – ИАС «Внутренний портал ГНЦ для научных сотрудников».

Материалы и методы. Методология работы ИАС РНД базируется на автоматической агрегации комплексной и, прежде всего библиографической информации о публикациях, из разных внешних источников и баз данных (РИНЦ – eLibrary.ru, PubMed, Scopus, Web of Science и др.) и ее совмещении с информацией внутреннего содержания (авторы, подразделения, исполнители фундаментальных и инициативных научно-исследовательских работ (НИР/НИОКР), индивидуальные информационные профили в рамках внутренней компьютерной сети). ИАС «Внутренний портал ГНЦ для научных сотрудников» является модифицированной версией системы управления CMS Битрикс. Доступ к личным кабинетам научных сотрудников ФГБУ ГНЦ Минздрава России осуществляется через веб-браузер. На стороне сервера реализованы автоматические средства синхронизации с внешними источниками информации и актуализации баз данных.

Результаты и обсуждение. Практическое использование ИАС РНД предполагает обязательное внесение сотрудниками необходимых данных и недостающих документов с их последующей проверкой и одобрением руководителями подразделений и модераторами. С помощью ИАС РНД по индивидуальному идентификационным кодам (spin-код, ID) авторов осуществляется мониторинг представления научного профиля в российских и мировых реферативных и наукометрических базах данных. В рамках системы заложены механизмы исполнения комплексного учета научной деятельности (участие в темах НИР/НИОКР, публикации, заявки и получение грантов, патентная деятельность, внутренняя, общероссийская и международная коллаборация и пр.). Для актуализации и своевременности представления отчетных данных в ИАС введены дополнительные функции ручного ввода недостающей информации. ИАС РНД обладает возможностями текущего оповещения и новостным сервисом. В настоящее время ведутся работы по вводу базовой части ИАС в опытную эксплуатацию. С остальными подсистемами выполнены даталогическое моделирование и опытное прототипирование.

Заключение. ИАС РНД «Внутренний портал ГНЦ для научных сотрудников» обладает широким спектром необходимых качеств и практических возможностей для внедрения новых организационных методов управления научной деятельностью медицинских организаций, направленных на повышение ее результативности и эффективности.

Голенков А.К., Трифонова Е.В., Митина Т.А., Москалец О.В., Белоусов К.А., Катаева Е.В., Кедров А.В., Когарко И.Н., Когарко Б.С., Яздовский В.В., Караулов А.В.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОНЦЕНТРАЦИЙ СВОБОДНЫХ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ И СПИННО-МОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ, ОСЛОЖНЕННОЙ ОПУХОЛЕВОЙ МИЕЛораДИКУЛОПАТИЕЙ

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
129110, г. Москва, Россия

Метод определения свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови (СЛЦ СК) применяется для диагностики и оценки эффективности лечения множественной миеломы (ММ). В литературе нет данных, касающихся концентрации в спинно-мозговой жидкости (СЛЦ СМЖ) при ММ, осложненной миелорадикулопатией (МРП).

Цель работы – сформулировать концепцию интракостального опухолевого роста при ММ, осложненной МРП, на основании модели градиентов концентраций СЛЦ СК и СЛК СМЖ.

Материалы и методы. Обследованы 12 больных ММ (у 11 – III стадия, у 1 – II стадия), у 8 диагностирован корешковый синдром, у 4 – компрессия спинного мозга. Парапρωтеин (PIg) G определен у 6 больных (у 3 – κ; у 3 – λ), PIg M/κ – у 1, изолированная VJ-форма – у 5 (λ-5). Впервые выявленная ММ была у 5, резистентная к химиотерапии (ХТ) – у 4, поддерживающее лечение получали 3 больных. ХТ, включающая бортезомиб, мелфалан и преднизолон, получали все, леналидомид назначали при резистентной/рецидивной ММ. Определение концентраций СЛЦ СК и СЛЦ СМЖ κ и λ с последующим парным анализом концентраций иммуноферментным методом проводили на спектрофотометре (Kenstar, США) с использованием наборов компании “Bio Vendor” в микропланшетном формате.

Результаты и обсуждение. Анализ концентраций κ-СЛЦ СК установил их средние значения $15,9 \pm 4$ мг/л, что было выше значений у здоровых лиц (7,3 мг/л). Разбросы концентраций относительно средней величины составляли $6,7 \pm 2$ и $28,9 \pm 7$ мг/л. При этом среднее значение κ-СЛЦ СМЖ составило $0,03 \pm 0,01$ мг/л с разбросом $0,02 \pm 0,05$ и $0,05 \pm 0,02$ (мг/л). Средняя концентрация λ-СЛЦ СК составляла $54,3 \pm 16,4$ мг/л (значения у здоровых лиц 12,7 мг/л), разбросы 12,6 и 98,7 мг/л. Концентрация λ-СЛЦ СМЖ составляла $0,5 \pm 0,18$ мг/л с разбросом 0,17 и 0,83 мг/л. Для определения градиента концентраций СЛЦ СК и СМЖ были проведены два этапа анализа. Сначала определялись показатели нарастания концентрации (макс/мин) для СК и для СМЖ для κ и λ СЛЦ, затем высчитывали отношения этих показателей СК/СМЖ, для κ-СЛЦ – 1,7, для λ-СЛЦ – 1,6. Сопоставление данной фильтрационной модели с аналогичными показателями каждого больного показало, что у 6 из 12 показатели были меньше, чем 1,7 или 1,6, что свидетельствовало об интракостальном росте. При этом опухолевый цитоз в СМЖ был выявлен в одном наблюдении.

Заключение. Результаты свидетельствуют о внутриспинальном опухолевом росте и могут служить основанием для проведения интракостальной ХТ при ММ, осложненной опухолевой МРП.

Головкина Л.Л., Каландаров Р.С., Стремоухова А.Г., Васильева М.Н., Пушкина Т.Д., Атрощенко Г.В., Хасигова Б.Б., Паровичникова Е.Н.

СЕРОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИГЕНА WEAK D TYPE 1

ГФБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Слабый по агглютинабельности антиген D (weak D) представлен разными типами, отличающимися по степени снижения числа антигенных детерминант на эритроцитах. Появление типов weak D чаще связано с заменой единичных нуклеотидов в гене *RHD*, что приводит к замене единичных аминокислот во внутриклеточной или трансмембранной частях белка RhD и снижению его интеграции в мембрану эритроцитов. Известны 84 типа антигена weak D. Появление антигена weak D type 1 ассоциировано с аминокислотной заменой в трансмембранной части белка RhD (V270>G) вследствие замены нуклеотидов 809T>G в гене *RHD*. Число детерминант на одном эритроците при этом типе варьирует от 533 до 1285.

Цель работы – определить серологические характеристики и частоту антигена weak D type 1.

Материалы и методы. Резус-фенотип определяли в реакции агглютинации на плоскости с Цоликлонами. Антиген weak D выявляли в реакции солевой агглютинации в планшетах и гелевых колонках и в непрямом антиглобулиновом тесте в пробирках и геле (“BioRad”, США). Геномную ДНК выделяли реактивами фирмы “BAG” (Германия) по методике производителя. Тип weak D устанавливали в полимеразной цепной реакции с праймерами для выявления генотипов системы Резус (RH-TYPE) и

вариантов антигена weak D (Weak D-TYPE) производства фирмы “BAG” (Германия) по методике производителя.

Результаты и обсуждение. Из 5100 обследованных ослабление агглютинабельных свойств эритроцитов выявлено у 106 (2,1%). Генотипирование для идентификации вариантов антигена weak D проведено 59 лицам, найдено 6 типов weak D. Антиген weak D type 1 выявлен у 18 (30,5%) человек, из них у одного weak D type 1.1 (1,7%). Агглютинация эритроцитов weak D type 1 на плоскости идентифицирована в 61,1% случаев, формировалась, как правило, к 3-й минуте и была мелкой. В реакции солевой агглютинации положительный результат получен в 83,3% случаев, разведение анти-D-антител – от 1:2 до 1:32, т.е. дополнительная инкубация тестируемых эритроцитов с полными анти-D-антителами в течение 1 часа способствовала лучшему склеиванию эритроцитов. В гелевых колонках со смесью IgM и IgG анти-D-антител положительный результат от 1+ до 3+ получен в 66,7% случаев. Классический непрямой антиглобулиновый тест повышал выявляемость weak D type 1 до 94,1%, а в гелевых картах с антиглобулиновой сывороткой – до 100%.

Заключение. Антиген weak D type 1 – частый вариант weak D (30,5%). Самый эффективный серологический метод выявления weak D type 1 – непрямой антиглобулиновый тест в гелевых картах.

Головкина Л.Л., Каландаров Р.С., Стремоухова А.Г., Васильева М.Н., Пушкина Т.Д.,
Атрощенко Г.В., Хасигова Б.Б., Паровичникова Е.Н.

СЕРОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИГЕНА WEAK D TYPE 2

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Появление антигена weak D type 2 связано с заменой нуклеотидов 1154G>C в гене *RHD*, приводящей к аминокислотной замене в трансмембранной части белка RhD (G385A). При этом число антигенных детерминант на одном эритроците варьирует от 446 до 950.

Цель работы. Определить серологические характеристики и частоту антигена weak D type 2.

Материалы и методы. Резус-фенотип определяли в реакции агглютинации на плоскости с цоликлонами. Антиген weak D определяли в реакции солевой агглютинации в планшетах и гелевых колонках и в антиглобулиновом тесте в пробирках и гелевых картах. Геномную ДНК выделяли реактивами фирмы «BAG» (Германия) по методике производителя. Тип weak D устанавливали в полимеразной цепной реакции с праймерами для выявления генотипов системы Резус (RH-TYPE) и вариантов антигена weak D

(Weak D-TYPE) фирмы «BAG» по методике производителя.

Результаты и обсуждение. Из 59 человек с weak D антиген weak D type 2 найден у 8 (13,6%). Мелкая агглютинация с цоликлонами на плоскости к 5-й минуте сформировалась только у 1 (12,5%) человека. В солевой агглютинации в планшетах положительный результат получен в 75% случаев, разведение анти-D-антител – от 1:8 до 1:32. В гелевых колонках реакцию на 1+ – 2+ наблюдали у 3 (37,5%) человек. Классическая непрямая проба Кумбса выявила weak D type 2 в 87,5% случаев, тест в гелевых картах – в 100% случаев.

Заключение. Антиген weak D type 2 – редкий вариант weak D (13,6%). Самый чувствительный метод определения – непрямой антиглобулиновый тест в гелевых картах.

Головкина Л.Л., Каландаров Р.С., Стремоухова А.Г., Васильева М.Н., Пушкина Т.Д.,
Атрощенко Г.В., Хасигова Б.Б., Паровичникова Е.Н.

СЕРОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИГЕНА WEAK D TYPE 3

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Существуют популяционные различия в частоте разных типов weak D. Среди людей белой расы частота weak D типов 1,2,3 составляет 93%. Выявление weak D у доноров и реципиентов имеет большое значение для профилактики анти-D-аллоиммунизации. Генотипирование *RHD* доноров важно для предупреждения аллоиммунизации резус-отрицательных людей, которым могут быть перелиты эритроциты, содержащие антиген weak D. Такой подход позволяет предупредить образование антител анти-D у 98–99% пациентов. Появление антигена weak D type 3 ассоциировано с аминокислотными заменами во внутриклеточной части белка RhD (S3C) вследствие замены нуклеотидов 8C>G в гене *RHD*. Количество детерминант на одном эритроците при этом типе варьирует от 1333 до 2650.

Цель работы. Определить серологические характеристики и частоту антигена weak D type 3.

Материалы и методы. Первичный скрининг и фенотипирование исследуемых эритроцитов по системе Резус выполняли в реакции агглютинации на плоскости (РАП) Цоликлонами класса IgM со специфичностями анти-D, -C, -c, -E, -e. При выявлении ослабления агглютинабельных свойств эритроцитов проводили реакции солевой агглютинации (РСАг) в планшетах с анти-D-антителами класса IgM («Гематолог», Москва), реакцию агглютинации в гелевых колонках со смесью IgM и IgG анти-

D-антител («BioRad», США), непрямой антиглобулиновый тест (НАГТ) с анти-D-антителами класса IgG («Гематолог», Москва) в пробирках и в гелевых картах LISS/Coombs («BioRad», США). Геномную ДНК выделяли реактивами фирмы «BAG» (Германия) по методике производителя. ПЦР выполняли с праймерами для выявления генотипов системы Резус (RH-TYPE) и типов антигена weak D (Weak D-TYPE) той же фирмы по методике производителя.

Результаты и обсуждение. Генотипирование выявило weak D type 3 у 28 (47,5%) из 59 человек, при этом у 27 на плоскости формировалась мелкая агглютинация в основном к 2–3-й минутам, в РСАг разведение анти-D-реагента колебалось от 1:16 до 1:512, в гелевых колонках сила реакции составляла от 3+ до 4+. В одном случае агглютинации на плоскости не было; разведение антител в РСАг составило 1:2, в гелевых колонках сила реакции была на 1+. Методы с применением неполных анти-D-антител позволяли выявить присутствие антигена weak D type 3 в 100% случаев, сила реакции в геле составляла от 3+ до 4+. Фенотипы эритроцитов с weak D тип 3: 25 образца – CcDwee, 2 образца – CCDwee.

Заключение. Антиген weak D type 3 – самый частый тип weak D (47,5%). Непрямой антиглобулиновый тест в гелевых картах – самый эффективный серологический метод его выявления.

Головкина Л.Л., Каландаров Р.С., Стремоухова А.Г., Васильева М.Н., Пушкина Т.Д.,
Атрощенко Г.В., Хасигова Б.Б., Паровичникова Е.Н.

ПРОБЛЕМЫ ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ИММУНОГЕМАТОЛОГИИ И ЭРИТРОЦИТАРНАЯ ГЕНОМИКА В ИХ РАЗРЕШЕНИИ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Иммунологическая безопасность трансфузий эритроцитсодержащих сред обусловлена правильным определением антигенов систем эритроцитов. Серологические методы выявления антигенов специфичны, чувствительны, экономичны, но есть ограничения в их применении из-за генетических особенностей и изменений в организме вследствие лечения или патологических процессов. Аллельный полиморфизм антигенов, химеризм после иногруппных трансфузий или трансплантаций, фиксированные на эритроцитах аутоантитела могут препятствовать фенотипированию эритроцитов.

Цель работы. Оценить роль генетической идентификации в определении истинных групп крови эритроцитарных систем.

Материалы и методы. Фенотипирование эритроцитов по системам ABO, Резус, Келл, MNS выполняли в реакции агглютинации на плоскости специфическими цоликлонами (ООО «Гематолог», Москва). Геномную ДНК выделяли с помощью реактивов фирмы «BAG» (Германия) по методике производителя. Метод полимеразной цепной реакции выполняли с праймерами для выявления генотипов системы ABO (ABO-TYPE, ABO-variants TYPE), MNS (MNS-TYPE), Резус (RH-TYPE) и вариантов антигена D – слабого (Weak D-TYPE) и парциального (Partial D-TYPE), производства той же фирмы по методике производителя.

Результаты и обсуждение. В 2015 г. выполнено 2055 определений групп ABO, Резус, Келл. Проблемы диагностики групповой принадлежности (ГП) по ABO были обусловлены вариантами антигена A у 106 (5,16%) человек, тепловыми аутоантителами – у 26 (1,3%), посттрансфузионным химеризмом (ПТрФХ) – у 32% (1,6 первичных больных); по системе Резус – вариантами антигена D у 52 (2,53%), ПТрФХ – у 64 (3,1%) пациентов. Были также проблемы определения резус-фенотипа у больных множественной миеломой (ММ) – у 162 (7,9%). Перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) фенотипирование эритроцитов по ABO, Резус, Келл, MNS было выполнено у 55 реципиентов и 56 доноров. После ТГСК было проведено 698 определений эритроцитарного химеризма: по ABO – 301, Резус – 252, MNS – 105, Келл – 40. Генотипирование позволило подтвердить варианты антигена A и выявить антиген Ael, идентифицировать типы weak D и D partial, установить истинную ГП у политрансфузионных больных, больных с фиксированными на эритроцитах аутоантителами и у больных ММ, у больных после ТГСК в разные сроки наблюдения.

Заключение. Эритроцитарная геномика помогает разрешить неоднозначности результатов серологических методов исследования и вносит решающий вклад в трансфузиологию.

Горбенко А.С., Столяр М.А., Николаева П.А., Ольховский И.А.

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С МУТАЦИЯМИ В ГЕНАХ CALR И JAK2 ПРИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИИ И МИЕЛОФИБРОЗЕ

Красноярский филиал ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, г. Красноярск; ФГАОУ ВПО «Сибирский федеральный университет», г. Красноярск; ФГБУН «Красноярский научный центр» Сибирского отделения РАН, г. Красноярск

Мутации в генах *JAK2* и *CALR* выявляют у 80–90% больных эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) и первичным миелофиброзом (МФ). Пациенты с мутациями *CALR* (*CALR+*) характеризуются более ранним возрастом, мужским полом, более низкими значениями лейкоцитов, эритроцитов и гемоглобина, но более высокими показателями тромбоцитоза, чем у больных, имеющих мутацию *JAK2* (*JAK2+*). Для данной группы пациентов отмечается также более низкий риск тромбозов при ЭТ и благоприятный прогноз при первичном МФ. Однако, на ограниченной выборке российских пациентов не выявлено различий (P. Butylin и соавт., ЕНА, 2015). Известно также о различном прогностическом значении мутаций 1-го (с.1092_1143del52) и 2-го типов (с.1154_1155ins5) в гене *CALR*.

Цель работы – сравнительный анализ параметров гематологического обследования и агрегации тромбоцитов у пациентов с мутациями в генах *JAK2* и *CALR*.

Материалы и методы. В исследование включены 137 больных ЭТ (44 с *CALR+*, 93 с *JAK2+*) и 47 больных миелофиброзом (14 с *CALR+* и 33 с *JAK2*). Агрегацию тромбоцитов исследовали методом импедансной агрегометрии на приборе CHRONO-LOG 700 с АДФ-индукцией.

Гематологические параметры определяли на анализаторе SYSMEX-Xt 2000i.

Результаты и обсуждение. У больных с мутацией *JAK2* значительно выше концентрации лейкоцитов, эритроцитов и гематокрит ($p < 0,001$), чем у больных с *CALR* как при ЭТ, так и при МФ. Для мутации *CALR* 1-го типа характерно снижение гемоглобина и нейтрофилов ($p < 0,001$) по сравнению с показателями у больных с *JAK2+* как при ЭТ, так и при МФ. Мутация *CALR* 2-го типа характеризуется снижением эозинофилов ($p < 0,001$) при ЭТ и МФ, снижением доли больших тромбоцитов ($p = 0,04$) при ЭТ, но увеличением данного параметра при МФ по сравнению с больными с *JAK2+*, что свидетельствует о наличии функциональной связи между типом *CALR* и продукцией тромбоцитов. По величине агрегации тромбоцитов с АДФ среди данных групп отличий не обнаружено.

Заключение. У больных ЭТ и МФ наличие мутации *JAK2* определяет повышенный лейко- и эритропоэз, однако между больными с 1-м и 2-м типами мутаций *CALR* различий по количеству клеток не обнаружено. Функциональная активность тромбоцитов и их количество не различались при мутациях в генах *JAK2* и *CALR*.

Данилова Е.В., Целоусова О.М., Татаурова И.П., Васкина Е.А.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОГРАММНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ ГИСТИОЦИТОЗА ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА У ДЕТЕЙ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, 610027, г. Киров, Россия

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) является редким заболеванием иммунной системы у детей и в структуре онкогематологической заболеваемости составляет менее 5% от всех гемобластозов. Прогноз ГКЛ зависит от возраста больного, распространенности процесса и более неблагоприятен у детей младшего возраста (меньше 2 лет) с мультисистемным ГКЛ (вариант Леттерера–Зиве по старой классификации).

Цель работы. Оценить результаты лечения больных ГКЛ при проведении современных программ химиотерапии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов полихимиотерапии за последние 16 лет. В детском отделении КНИИГПК наблюдалось 16 больных: в возрасте до 1 года – 1 больной, 1–3 года – 9, 3–7 лет – 3, 7–14 лет – 2, старше 14 лет – 1 больной. Медиана возраста составила 3 года 6 мес. По гендерному соотношению мальчиков и девочек было поровну. Период до установления диагноза составил от 2 мес до 7 (!) лет (медиана 1 год 7 мес). Диагноз был установлен 6 больным через 6 мес, 4 – через 1 год, 6 – более 1 года. Диагноз ГКЛ устанавливали на основании клинической картины заболевания, морфогистологической и иммуногистохимической оценки биоптатов пораженных тканей, УЗИ и

компьютерного исследования органов грудной клетки, брюшной полости. По классификации группы ГКЛ при Histocyte Society мультисистемный вариант выявлен у 8, моносистемный – у 8 больных. С 1990 г. по программе DAL-HX-83/90 пролечено 10 детей, по программе LCH II и LCH III – по 3 пациента.

Результаты и обсуждение. В дебюте заболевания отмечались поражение кожи, фебрильная температура, увеличение лимфатических узлов, печени, селезенки, «отиты», несахарное мочеизнурение, дефекты костной ткани. Из 8 больных с мультисистемным ГКЛ 1 ребенок (возраст 11 мес) умер на 3-й день терапии, дебют заболевания с 2-месячного возраста. У всех 15 пациентов достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия, но у 5 сохраняется несахарное мочеизнурение. Чаще регистрировали осложнения на фоне DAL-HX-83/90 (гепатотоксичность 1–2-й степени активности, язвенные мукозиты, энтеропатии, гематологическая токсичность 1–2-й степени активности), практически отсутствовали осложнения при LCH II и III.

Заключение. Значительный додиагностический период заболевания ведет к несвоевременной диагностике и ухудшает прогноз. Использование современных программ химиотерапии ГКЛ минимизирует осложнения и улучшает прогноз.

Дёмина И.А.¹, Артемов А.В.^{1,2}, Касьянов А.С.³, Луцкекина С.В.⁴, Кумскова М.А.¹, Васильев С.А.⁵, Иванова А.В.^{1,2}, Сунцова М.В.^{1,2}, Подоппелова Н.А.¹, Котова Я.Н.¹, Новичкова Г.А.¹, Буздин А.А.^{1,2}, Пантелеев М.А.^{1,5,6}

МУТАЦИЯ В ГЕНЕ *SVIL* СВЯЗАНА С АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫМ СИНДРОМОМ СЕРЫХ ТРОМБОЦИТОВ

¹ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия; ²Pathway Pharmaceuticals; ³ФГБУН «Институт биологии гена» РАН, 119334, г. Москва, Россия; ⁴ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН, 119334, г. Москва, Россия; ⁵ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ⁶ГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, 119991, г. Москва, Россия; ⁶Физический факультет МГУ им. Ломоносова, 119991, г. Москва, Россия

Синдром «серых тромбоцитов» (ССТ, GPS, OMIM #139090) является наследственной патологией, при которой отмечается недостаточность числа и функциональной активности альфа-гранул тромбоцитов. ССТ характеризуется необильными кровотечениями, умеренной тромбоцитопенией и наличием агранулярных тромбоцитов в периферической крови. В настоящее время известны мутации в 3 генах (*NBEAL2*, *GATA1* или *GFI1B*), предположительно приводящие к проявлениям этого синдрома.

Цель работы. В настоящей работе мы исследовали 4 поколения семьи, в каждом из которых были индивидуумы с ССТ, используя функциональный анализ активности тромбоцитов, экзомное секвенирование и моделирование молекулярной динамики мутантного белка.

Материалы и методы. Пациенты: 10 членов семьи, из них 5 имели проявления кровоточивости. Методы: микроскопия в мазке, проточная цитофлюориметрия, конфокальная микроскопия, полное секвенирование экзона на Ion Proton, анализ непараметрического сцепления данных с помощью программного обеспечения MERLIN. Для построения молекулярной динамики мутантного фрагмента белка использовали программное обеспечение NAMD2,9. Гомологичное моделирование проводили с помощью сервера PSIPRED с GenTHREADER и Modeller 9.14.

Результаты и обсуждение. У 5 членов семьи был диагностирован ССТ на основании данных микроскопии и снижения экспрессии P-селектина на тромбоцитах после их активации. Анализ 10 экзотов членов семьи показал наличие наследуемой однонуклеотидной гетерозиготной замены в белке *SVIL*: NM_021738: exon8: c.C1223T: p.T408M в 10 хромосоме, который был единственной значимой мутацией, отличающей здоровых членов семьи от пациентов с ССТ. Мутаций в ранее описанных генах *NBEAL2*, *GATA1* или *GFI1B* детектировано не было. Ген *SVIL* кодирует белок супервиллин (supervillin), который обеспечивает взаимодействие между элементами цитоскелета. Повторное секвенирование по Сэнгеру подтвердило наличие этой мутации. Компьютерное моделирование участка супервиллина с заменой T408M показало разрушение нативной укладки белка в указанном регионе.

Заключение. Мы обнаружили мутацию, связанную с семейной формой ССТ в гене, кодирующем супервиллин и отличная от ранее описанных мутаций при этом синдроме. Это может пролить свет на тонкие молекулярные механизмы формирования дефектных тромбоцитов и причин развития синдрома серых тромбоцитов.

Джулакян У.Л., Бидерман Б.В., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Рыжко В.В., Грибанова Е.О., Данишян К.И., Гемджян Э.Г., Судариков А.Б., Савченко В.Г.

МУТАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ГЕНОВ ИММУНОГЛОБУЛИНА ПРИ СЕЛЕЗЕНОЧНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ ИЗ КЛЕТОК МАРГИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Сопоставления данных иммунофенотипического исследования и мутационного статуса генов IgVH показали, что в маргинальных зонах содержатся субпопуляции В-лимфоцитов, с разным мутационным статусом. Анализ варибельного региона тяжелой цепи генов иммуноглобулина (VH) у больных селезеночной В-клеточной лимфомой маргинальной зоны (СЛКМЗ) показал, что большинство из них подверглись соматической гипермутации, что имеет важное значение для представления происхождения этой лимфомы.

Целью исследования было определение классов IgVH генов, их соматической мутации и сопоставление этих данных с клинико-лабораторными параметрами пациентов и исходами заболевания.

Материалы и методы. Анализ VH-генов проведен у 24 пациентов с диагнозом СЛКМЗ. Клинический диагноз был установлен на основании критериев ВОЗ 2008. Исследуемая популяция включала 15 женщин и 9 мужчин, медиана возраста составила 60 лет (возрастной диапазон: от 32 до 71 лет). Для определения клональной перестройки IgVH, ДНК пациентов амплифицировали в 6 отдельных реакциях с использованием праймеров, специфичных к VH-семействам, и консенсусного праймера JH. ПЦР-продукт секвенировали с праймера, специфичного семейству перестроенного VH-гена с использованием набора

флуоресцентно-меченных красителей. Пороговым значением сходства с герминальными генами считали 98%.

Результаты и обсуждение. У 9 (37,5%) пациентов были обнаружены немутированные VH-гены и у 15 (62,5%) пациентов – мутированные. В исследуемой группе VH-гены 14 (58,4%) пациентов принадлежали к семейству VH1, у 12 из них был определен ген VH1-2 (50% от общего числа), у 7 (29,1%) были выявлены гены семейства VH3 (из них у 3 – ген VH3-7), у 2 (8,4%) – гены семейства VH4, у 1 (4,1%) – VH6. Выявлена тенденция к более частому прогрессированию заболевания у пациентов с немутированными генами IgVH ($n = 9$) по сравнению с пациентами с мутированными ($n = 15$): соответствующие значения безпрогрессивной выживаемости (БПВ) равны: 53% против 67%. Наличие немутированных IgVH-генов ассоциировано с увеличением вероятности прогрессии заболевания примерно в 2 раза. Для группы пациентов с мутированными IgVH-генами медиана БПВ не достигнута.

Заключение. В большинстве случаев при СЛКМЗ участвуют гены VH1 семейства, могут быть случаи без мутаций IgVH-генов, что указывает на молекулярную гетерогенность происхождения данной лимфомы. Отмечена тенденция к частому прогрессированию СЛКМЗ в случаях с немутированными IgVH-генами.

Добрылко И.А.¹, Никитина Е.Р.¹, Баллюзек М.Ф.², Якимов Е.Н.², Судницына Ю.С.¹, Скверчинская Е.А.¹, Гамбарян С.П.¹, Миндукшев И.В.¹

ДЕЙСТВИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ ТАКСОИДОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС ТРОМБОЦИТОВ

¹ФБГУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им.И.М. Сеченова» РАН, 194223, г. Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница» РАН, 194017, г. Санкт-Петербург, Россия

Таксоиды (доцетаксел и паклитаксел) – противоопухолевые препараты растительного происхождения, оказывают цитотоксическое, антимитотическое действие. Отмечается, что эти препараты вызывают тромбоцитопению, но, с другой стороны, в условиях комбинированной химиотерапии зафиксирован обратный «защитный» эффект паклитаксела (platelet-sparing effect) (Fujiwara 2001, Sharma 2011). В то же время, исследований по прямому действию таксоидов на тромбоциты мало, и данные противоречивы (Zhang 2015).

Цель работы. Изучение действия паклитаксела и доцетаксела на функцию тромбоцитов, характеризующую двумя основными процессами: изменение формы (shape change) и агрегация, индуцированные различными агонистами.

Материалы и методы. Регистрацию изменения формы клеток (начальная фаза активации) и агрегации тромбоцитов в условиях воздействия эффекторов осуществляли методом малоуглового светорассеяния на лазерном анализаторе Ласка-ТМ («БиоМедСистем», РФ).

Результаты и обсуждение. Показано, что и паклитаксел, и доцетаксел подавляют индуцированную агрегацию тромбоцитов, не ингибируя начальную фазу активации тромбоцитов – изменение формы клеток. Эти эффекты проявляются в терапевтическом диапазоне действия препаратов (0,1–20 мкг/мл). Из-за различия гидрофобности препаратов, сходные эффекты ингибирования достигаются дозой паклитаксела в 3–5 раза большей, чем доцетаксела. Доцетаксел в значительно большей степени ингибирует тромбоксан (U46619)-индуцированную агрегацию (IC50 0,1–0,3 мкг/мл), чем агрегацию, вызванную ADP (IC50 4–7 мкг/мл). По отношению к агрегации, вызванной тромбином и коллагеном, дозовые эффекты носят промежуточный характер (IC50 0,9–1,3 мкг/мл).

Заключение. В терапевтическом диапазоне действия таксоиды ингибируют индуцированную агрегацию. Возможно, основной эффект действия таксоидов на тромбоциты связан с подавлением высвобождения гранул и не реализуется на начальном рецепторном звене.

Работа поддержана грантом РФФИ 15-04-02438.

Докшина И.А., Минаева Н.В., Зорина Н.А., Хоробрых М.Н., Лагунова О.Р., Исаева Н.В.

РОЛЬ ТАНДЕМНОЙ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ЛЕЧЕНИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, 610027, г. Киров, Россия

Выполнение комплекса современных лечебных подходов позволяет получать полную ремиссию (ПР) у 50% больных множественной миеломой (ММ). Несмотря на внедрение новых лекарственных препаратов в качестве 1-й и последующих линий терапии ММ, трансплантационная активность при этом заболевании не снижается. Высокодозная консолидация, включающая одну или две аутологичные трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) включена в стандарт лечения больных ММ в возрасте до 65 лет (*уровень доказательности 1*).

Цель работы. Изучить результаты эффективности однократной и тандемной (двойной) ауто-ТГСК у больных ММ.

Материалы и методы. В исследование включены 52 больных ММ (23 мужчин и 29 женщин) в возрасте от 33 до 63 лет (медиана возраста 49 лет). При стадировании (B.Durie, S.Salmon) установлено: IА стадия у 35 (67%) пациентов, IБ – у 7 (13%), IАА – у 9 (17%), IББ – у 1 (2%). В качестве индукционной терапии использовали протоколы 1-й линии: VAD – 16 (31%) больных, PAD – у 24 (46%). Количество курсов определялось противоопухолевым ответом (в среднем 3–4 курса). При отсутствии ПР пациентов переводили на терапию 2-й линии: EDAP, DCEP – у

12 (23%). Мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток крови (ГСКК) проводили циклофосфамидом в дозе 4–6 г/м² и Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг в сутки. Режим кондиционирования – высокие дозы мелфалана (200 мг/м²) ± бортезомиб.

Результаты и обсуждение. Всех пациентов распределили на 2 группы. В 1-ю группу вошли 22 (41%) больных (медиана возраста 50 лет), из них 8 мужчин и 14 женщин. У 10 (45%) пациентов использовали индукционный протокол VAD, у 7 (32%) – PAD, у 5 (23%) – протокол 2-й линии EDAP. Всем больным выполнена одна ауто-ТГСК. Во 2-ю группу включены 30 (59%) больных ММ (медиана возраста 40 лет), из них 15 мужчин и 15 женщин. Индукционный протокол VAD применили у 6 (20%) пациентов, PAD – у 17 (57%), у 7 (23%) – режим 2-й линии DCEP. Всем больным 2-й группы выполнена тандемная ауто-ТГСК. Общая 5-летняя выживаемость (ОВ) пациентов 1-й группы составила 77%, медиана ОВ 44,3 мес, медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) – 36,4 мес. У больных 2-й группы 5-летняя ОВ составила 93%, медиана ОВ и БРВ у больных этой группы не достигнута.

Заключение. Тандемная ауто-ТГСК обладает собственным терапевтическим потенциалом и может улучшить результаты лечения больных ММ.

Дорохина Е.И., Магомедова А.У., Куликов С.М., Кременецкая А.М., Воробьев А.И., Кравченко С.К.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ДИФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ ПО МОДИФИЦИРОВАННОЙ ПРОГРАММЕ mNHL-BFM-90

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Цель работы. Оценка отдаленных результатов и качества жизни больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (В-ККЛ) в отдаленном периоде после высокодозной химиотерапии (ВХТ) по программе mNHL-BFM-90.

Материалы и методы. Проанализированы отдаленные результаты терапии и качество жизни 40 больных диффузной В-ККЛ с признаками неблагоприятного прогноза, пролеченных по программе mNHL-BFM-90 в ГНЦ в период с 2002 по 2009 г., медиана возраста 57 лет. Группу сравнения составили 19 пациентов, получивших терапию по программе CHOP/R-CHOP в ГНЦ в тот же период, медиана возраста 70 лет. Медиана срока наблюдения после окончания лечения 6 лет. Исследование качества жизни основной и группы сравнения проводили с использованием опросников EQ-5D (EuroQoL Group) и FACT-Lym.

Результаты и обсуждение. На момент начала исследования в 2014 г. из 86 больных, пролеченных по программе mNHL-BFM-90 с 2002 по 2009 г., умерли 30 больных: от разных осложнений во время лечения – 4 (4,6%), от рецидива и прогрессии заболевания – 24 (20,6%), от других несвязанных с заболеванием причин – 2 (1,7%) больных.

Общая 13-летняя выживаемость больных диффузной В-ККЛ с неблагоприятным прогнозом на программе mNHL-BFM-90 составила 64%, безрецидивная – 82%.

Всего рецидивов наблюдалось 10 (11,6%), из них у 3 больных рецидив развился в течение 1 года после окончания терапии, у 4 – в срок от 1 до 3 лет, у 3 – в срок от 5 до 7 лет после завершения химиотерапии.

По результатам тестирования пациентов по опроснику EQ-5D и FACT-Lym, не выявлено значимых различий в качестве жизни, физическом, эмоциональном, социальном функционировании у больных, перенесших ВХТ mNHL-BFM-90 и терапию CHOP/R-CHOP в отдаленном периоде наблюдений, а также не показано значимых различий по динамике сопутствующих хронических заболеваний между этими группами больных. Не отмечено развития вторичных опухолей у больных в отдаленном периоде после окончания ВХТ (0 – после mNHL-BFM-90 против 3 (16%) при CHOP/R-CHOP; $p = 0,009$).

Заключение. Общая 13-летняя выживаемость больных диффузной В-ККЛ с неблагоприятным прогнозом на программе mNHL-BFM-90 составила 64%, безрецидивная – 82%. Показано отсутствие значимых различий в качестве жизни, физическом, эмоциональном, социальном функционировании у больных, перенесших ВХТ mNHL-BFM-90 и терапию CHOP/R-CHOP в отдаленном периоде наблюдений. Не отмечено развития вторичных опухолей у больных в отдаленном периоде после окончания ВХТ.

Дрошнева Е.Д., Моор Ю.В., Хальзов К.В.

ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ ЛАБОРАТОРИИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ТИПИРОВАНИЯ ТКАНЕЙ ПО СОЗДАНИЮ РЕГИСТРА ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови», 630054, г. Новосибирск, Россия

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК)-эффективный метод лечения многих гематологических, онкогематологических и аутоиммунных заболеваний. Благоприятный прогноз трансплантации напрямую зависит от максимального фенотипического сходства донора и реципиента по антигенам тканевой совместимости. Определение и учет HLA-фенотипа при подборе неродственного донора для процедуры трансплантации приобретает особую актуальность, так как вероятность подбора идентичного неродственного донора с пространственным сочетанием HLA-антигенов составляет 1:20 тыс., а с редким – 1:10 млн.

Цель работы – проанализировать необходимость создания регистров в регионах и эффективность работы лаборатории иммунологического типирования.

Материалы и методы. Проанализированы анкеты и результаты исследований потенциальных доноров, давших согласие на донорство ГСК.

Результаты и обсуждение. Регистр доноров ГСК – это база данных с информацией о потенциальных неродственных и родственных донорах и их HLA-фенотипе. Исходя из частоты встречаемости различных HLA-антигенов, для эффективного поиска неродственного донора необходимо иметь сотни тысяч предварительно обследованных доноров. НКЦК начал работу по созданию регистра доноров ГСК в начале 2015 г. При заключении соглашения с донором соблюдаются 3 основных принципа донорства кост-

ного мозга, утвержденных ВОЗ: анонимность, согласие, безвозмездность. Основу регистра составляют кадровые доноры и доноры, имеющие более трех донаций крови в возрасте 25–50 лет преимущественно мужского пола. Всем потенциальным донорам проводят молекулярно-биологическое исследование по локусам HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 методом SSO, SSP. За год существования регистра обследованы 408 человек, из них 200 – методом SBT (исследование проводилось на базе Кировского НИИ гематологии и переливания крови). В ходе проведенных исследований выявлено два новых аллеля, ранее не зарегистрированные международным Комитетом по номенклатуре факторов HLA-системы ВОЗ. Соглашение подписано еще с 501 донором. На основании работы лаборатории по подбору доноров ГСК выполнено пять родственных трансплантаций ГСК и/или костного мозга детям, страдающим онкогематологическими заболеваниями. Во всех случаях подбор донора оказался абсолютно точным, операции прошли успешно.

Заключение. На базе НКЦК создана современная лаборатория иммунологического типирования тканей, благодаря чему Центр крови стал участником Национального регистра доноров ГСК. С целью увеличения генетического разнообразия российского донорского ресурса необходимо и дальше расширять пул потенциальных доноров ГСК, что позволит сделать доступнее поиск неродственного донора ГСК для российских пациентов.

Егорова Е.К., Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Гилязитдинова Е.А., Ковригина А.М.

МУЛЬТИЦЕНТРИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ КАСТЛЕМАНА АССОЦИИРОВАННАЯ С IGG4-СВЯЗАННОЙ ЛИМФАДЕНОПАТИЕЙ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

IgG4-связанная лимфаденопатия (IgG4-СЛАП) наиболее распространенная форма IgG4-связанного системного заболевания, демонстрирует схожую с болезнью Кастлемана морфологическую картину, однако имеет отличия в клиническом течении.

Цель работы. Охарактеризовать особенности клинического течения мультицентрической болезни Кастлемана ассоциированной с IgG4-СЛАП.

Материалы и методы. Клинико-лабораторные данные 76 больных болезнью Кастлемана. Мультицентрическая болезнь Кастлемана (МБК) была диагностирована у 21 (27,6%) пациента. Иммуногистохимическое исследование пораженных лимфатических узлов с антителами к IgG и IgG4 с определением соотношения IgG4/IgG было выполнено у 18 больных, из них у 5 (27,8%) было выявлено увеличение числа IgG4-позитивных плазматических клеток в 10 стандартных полях зрения и соотношения IgG4/IgG, которое составило более 40%.

Результаты и обсуждение. Подвариант МБК ассоциированной с IgG4-СЛАП был диагностирован нами у 5 (23,8%) больных. Все заболевшие мужчины. Медиана возраста 33 года (разброс от 15 лет до 51 года). Заслуживает интерес возраст появления болезни: 2 больных старше 50 лет, 3 – моложе 30 лет. Заболевание протекает волно-

образно с периодами обострений и стабилизации процесса, сопровождается в половине случаев В-симптомами, в 100% гепатоспленомегалией и двусторонним поражением орбит, может дебютировать с аутоиммунной гемолитической анемии и иммунной тромбоцитопении, что нехарактерно для больных с изолированной IgG4-связанной лимфаденопатией. Помимо эозинофилии и увеличения содержания в сыворотке крови IgG, IgG4 и IgE, имеющих у больных с изолированной IgG4-СЛАП, у пациентов с мультицентрической болезнью Кастлемана ассоциированной с IgG4-связанной лимфаденопатией выявляются: ускорение скорости оседания эритроцитов, гиперпротениемия, увеличение активности лактатдегидрогеназы и концентрации циркулирующих иммунных комплексов, повышение концентрации IgA и/или IgG, со снижением уровня нормального IgM, возможно наличие следовой моноклональной секреции.

Заключение. Детальное изучение 5 случаев мультицентрической болезни Кастлемана с плазматической морфологией и соотношением IgG4/IgG >40% позволило нам выделить и охарактеризовать особенности клинического течения подварианта мультицентрической болезни Кастлемана, ассоциированной с IgG4-связанной лимфаденопатией.

Жернякова А.А., Мартынкевич И.С., Шуваев В.А., Полушкина Л.Б., Фоминых М.С.,
Удальева В.Ю., Зотова И.И., Шихбабаева Д.И., Абдулкадыров К.М.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИИ

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России,
193024, г. Санкт-Петербург, Россия

Выявление конкретного молекулярно-генетического маркера клональности при ЭТ является предиктором неблагоприятного/благоприятного течения заболевания.

Цель работы. Определить взаимосвязь молекулярно-генетических маркеров с клиническими проявлениями и прогнозом ЭТ.

Материалы и методы. По критериям ВОЗ (2008) анализировали данные 150 пациентов с диагнозом ЭТ (40 мужчин и 110 женщин) в возрасте 19–82 лет (медиана возраста на момент диагностики 56 лет); медиана наблюдения 2,4 года (1 мес–14 лет), наблюдавшихся в РосНИИГТ. Оценивали значимость различий по показателям: возраст, соотношение по полу, показатели клинического анализа крови, наличие субъективных симптомов (слабость, головные боли и головокружения, боли в суставах, симптомы интоксикации, эритромелалгии), спленомегалии, частота и варианты тромбгеморрагических осложнений. Проанализированы и сопоставлены показатели ожидаемой общей выживаемости (ОВ) пациентов-носителей различных маркеров. Статистическую значимость различий оценивали с помощью метода ANOVA Kruskal–Wallis и критерия χ^2 с поправкой Йетса (статистическая значимость при $p < 0,05$).

Результаты и обсуждение. По молекулярно-генетическому фенотипу: JAK2-положительный (JAK2⁺) у 115 (76,7%) больных, MPL-положительный (MPL⁺) – у 1 (0,7%), CALR-положительный (CALR⁺) – у 14 (9,3%),

отсутствие всех трех мутаций (TN) – у 20 (13,3%). При сравнении показателей клинического анализа крови на момент диагностики – статистически значимо более высокая концентрация тромбоцитов при CALR⁺ в сравнении с пациентами-носителями других маркеров ($p = 0,03$), отличия по другим параметрам анализа крови незначимы ($p = 0,2$). Частота выявления спленомегалии во всех подгруппах значимо не различалась ($p = 0,8$). При оценке основных симптомов заболевания – более высокая частота их встречаемости у JAK2⁺-пациентов. Частота встречаемости симптомов между CALR⁺ и TN пациентами значимо не различалась ($p > 0,05$). Частота тромбозов: JAK2⁺ – 48,6%; CALR⁺ – 14,2%; TN – 30%. Частота геморрагий: CALR⁺ – 21,4%, JAK2⁺ – 6,9%. Общая выживаемость достоверно длиннее при CALR⁺, в сравнении с JAK2⁺ и TN: прогноз при JAK2⁺ значимо ухудшался после 10 лет, при TN в диапазоне 2–4 лет ($p = 0,019$).

Заключение. Мутация V617F в гене JAK2 сопряжена с более высокой частотой встречаемости и спектром симптомов, высоким риском и частотой тромбгеморрагических осложнений. Носительство мутаций в гене CALR – прогностически благоприятное событие: снижение риска и частоты тромботических осложнений, менее выраженная симптоматика, несмотря на более высокое содержание тромбоцитов. ОВ при CALR⁺ статистически значимо выше в сравнении с JAK2⁺ и TN.

Захарова Н.В., Подоплелова Н.А., Демина И.А., Кумскова М.А., Васильев С.А., Пантелеев М.А.

АКТИВАЦИЯ ФАКТОРА XII НА ПОВЕРХНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ И ЕГО ИНГИБИРОВАНИЕ ТРОМБОЦИТАРНЫМ СЕКРЕТОМ

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им.
Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия

Фактор XII (ФХII), ключевой компонент контактного пути свертывания, играет существенную роль в формировании артериальных тромбозов: его ингибирование существенно снижает риск артериальных тромбозов у мышей и приматов без влияния на гемостаз. Однако механизм активации ФХII при тромбозах остается неизвестным. Считается, что секритрованные тромбоцитами полифосфаты (поли-Р) являются наиболее вероятными физиологическими активаторами ФХII. Тем не менее, отдельные исследования опровергают, как физиологическую значимость поли-Р в частности, так и зависимость активации ФХII от тромбоцитов в целом.

Цель работы – выяснение роли тромбоцитов в активации ФХII и выявление наиболее существенных для активации ФХII тромбоцитарных компонентов.

Материалы и методы. Мы использовали разные способы стимуляции тромбоцитов (ADP, тромбин, A23187 и коллагенподобный пептид) и исследовали активацию добавленного ФХII в реакции с хромогенным субстратом S2302. Активированные тромбоциты отделяли от секрета и образовавшихся микрочастиц, чтобы выяснить вклад в активацию ФХII каждого из этих компонентов.

Результаты и обсуждение. Выявлено, что только сильно стимулированные фосфатидилсерин-(ФС-) положительные тромбоциты способны к активации ФХII. Наиболее существенным для активации ФХII компонен-

том оказалась поверхность активированных тромбоцитов. Отмытые от секрета сильно стимулированные тромбоциты существенно ускоряли свертывание рекальцифицированной плазмы, чувствительно к ингибитору ФХIIа КТИ. Тромбоцитарный секрет (содержащий кроме прочего поли-Р) не только не вносил вклада в суммарную тромбоцитарную активацию ФХII, но даже ингибировал добавленный ФХIIа. Экспериментально было установлено, что это ингибирование (по крайней мере, от части) связано с секретированием С1-ингибитора. Было установлено, что активация ФХII на поверхности тромбоцитов не связана с ФС. Методом конфокальной микроскопии было подтверждено, что поли-Р не удерживаются на поверхности активированных тромбоцитов. Однако было выявлено, что отмытые от секрета тромбоциты 5 пациентов с нарушенной секрецией альфа-гранул (синдромом серых тромбоцитов) не способны активировать ФХII даже при их существенной стимуляции.

Заключение. Сильная стимуляция тромбоцитов и появление на их поверхности мембрано-ассоциированных компонентов альфа-гранул являются необходимыми условиями для тромбоцитарной активации ФХII. Секрет тромбоцитов, не смотря на наличие в нем поли-Р, проявляет ингибирующий эффект в отношении ФХIIа и таким образом не может рассматриваться как физиологически значимый активатор контактного пути.

Звонков Е.Е., Моисеева Т.Н., Габеева Н.Г., Смольянинова А.К., Аль-Ради Л.С., Беляева А.В., Королева Д.А., Савенко Т.А., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РЕЖИМА RB У БОЛЬНЫХ MALT ЛИМФОМОЙ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

MALT (мукозосоассоциированная лимфатическая ткань) – лимфома – гетерогенное заболевание, отличающиеся по клиническому течению и ответу на терапию. Режим RB высокоэффективен в лечении больных MALT-лимфомой: общий ответ достигает 100%, а 4-летняя общая (ОВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ) 96 и 88% соответственно. Однако тактика лечения в зависимости от локализации в настоящее время не определена.

Цель работы. Оценить эффективность и переносимость режима RB в терапии пациентов с MALT-лимфомой различных локализаций.

Материалы и методы. С июня 2011 по март 2016 г. в ФГБУ ГНЦ Минздрава РФ лечение по программе RB получали 9 больных MALT-лимфомой (8 женщин и 1 мужчина) в возрасте от 38 до 78 лет; средний возраст 65 лет, из них 7 в качестве 1-й линии терапии, 2 – в рецидиве заболевания после лучевой и химиотерапии. В группу были включены пациенты с поражением желудка – 3, легких – 2, орбиты – 2, оболочек спинного мозга с вовлечением паравертебральных тканей и плевры – 1, мультифокальное поражение (слюнная железа, сигмовидная кишка, очаговое поражение легких) – 1. Поражение костного мозга выявлялось у 3 пациентов. У 3 больных определялась моноклональная секреция парапротеина: у 2 – IgMκ, у 1 – IgGλ.

Стадии по Ann Arbor: I–IIЕ – у 6 больных, IV – у 3. Курс RB проводили каждые 28 дней в следующих дозах: бендамустин 90 мг/м² 1–2-й дни, ритуксимаб 375 мг/м² в 0 день.

Результаты. Семеро пациентов в настоящее время закончили лечение, им было проведено от 4 до 6 курсов RB. Общий ответ был получен у всех пациентов. У 5 (71%) пациентов была достигнута полная ремиссия. Максимально эффект был получен у больных с поражением желудка: полная гистологическая и молекулярная ремиссия после 2 курсов. Им было дополнительно проведено еще 2 консолидирующих курса. У 3 пациентов (поражение орбиты, легкого) после 4 курсов была достигнута частичная ремиссия. Им было проведено еще 2 курса. Частичная ремиссия достигнута у 2 пациентов (у 1 – накопление контрастного препарата в остаточном образовании, у 2 – сохраняется секреция IgGλ). Средний срок наблюдения 12 мес (4–52). Гематологическая токсичность не превышала 2-ю степень. Тяжелых инфекционных осложнений на фоне лечения не было.

Заключение. Терапия по программе RB является высокоэффективной (общий ответ 100%) и нетоксичным для лечения MALT-лимфом. Лучший результат получен у больных с поражением желудка. Для оценки отдаленных результатов необходим больший срок наблюдения.

Зозуля Н.И.¹, Петров В.Ю.², Мамаев А.Н.³, Андреева Т.А.⁴, Давыдкин И.Л.⁵, Перина Ф.Г.⁶, Куликов С.М.¹, Паровичникова Е.Н.¹

КЛИНИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМОЙ ГЕМОФИЛИИ: ДАННЫЕ РОССИЙСКОГО МУЛЬТИЦЕНТРОВОГО НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

¹ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ²ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения Москвы, 119490, г. Москва, Россия; ³Алтайский филиал ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, г. Барнаул; ⁴Городской центр по лечению гемофилии, г. Санкт-Петербург; ⁵НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, г. Самара; ⁶Областная детская клиническая больница №1, г. Екатеринбург

Формирование ингибиторов у пациентов с наследственной гемофилией вызывает пристальное внимание клиницистов. В России с июля 2014 г. профессиональные ассоциации врачей-гематологов НГО и НОДГО проводят многолетнее наблюдательное эпидемиологическое исследование с целью регистрации и контроля состояния пациентов с ингибиторной гемофилией.

Цель работы. Определение клинической характеристики пациентов, включенных в регистр к декабрю 2015 г.

Материалы и методы. В создании и поддержании наблюдательного регистра участвуют гематологи из 51 лечебного учреждения РФ. По состоянию на декабрь 2015 г. включено 196 пациентов с ингибиторной формой гемофилии. Используется рутинная практика лечения и наблюдения за пациентами.

Результаты и обсуждение. Из всех зарегистрированных пациентов 177 (90%) с тяжелой формой заболевания (FVIII < 1%), 14 (7%) – со среднетяжелой (FVIII ≥ 1 и < 5%) и 5 (3%) – с легкой формой (FVIII ≥ 5%). Ингибиторы в высоком титре выявлены у 88 (45%) пациентов;

титр $91,2 \pm 381,2$ БЕ (среднее \pm СО). Ингибиторы в низком титре выявлены у 108 пациентов; титр $1,86 \pm 1,17$ БЕ. Наличие положительных тестов вирусной инфекции: гепатит В – 27%; гепатит С – 1,3%; ВИЧ – 0,6%. Дети и подростки до 15 лет составляют меньшую долю от всех пациентов с ингибиторами ($n = 70$; 36%), что может свидетельствовать о недостаточном уровне диагностики. Из них 36 пациентов с ингибитором в высоком титре. Суставы-«мишени» диагностированы у 88 пациентов, причем чаще всего наблюдаются в возрастной группе 25–35 лет – 20 (23%) больных. Среднее количество суставов-«мишеней» на 1 пациента выше у пациентов старше 35 лет, по сравнению с пациентами более молодого возраста, что может свидетельствовать о недостаточной профилактике спонтанных кровотечений.

Заключение. Данные наблюдательного регистра свидетельствуют о наличии проблем в своевременной диагностике наличия ингибиторов, серьезных нарушениях ортопедического статуса в разных возрастных группах больных вследствие проведения неадекватной терапии.

Ильясова И.З., Кичигина М.Ю., Парамонова Е.В., Тумян Г.С., Трофимова О.П.,
Ларионова В.Б., Османов Д.Ш.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ИММУНОХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия

Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) относится к первичным экстранодальным опухолям, чаще всего встречается у молодых женщин и характеризуется преимущественно местно-локализованным ростом в пределах переднего верхнего средостения с частым развитием плеврита, перикардита и синдрома сдавления верхней полой вены. До настоящего времени стандарта 1-й линии терапии ПМВКЛ нет, в частности, обсуждается эффективность различных режимов иммунохимиотерапии и целесообразность применения лучевой терапии. Риск развития вторых опухолей и кардиопульмональных осложнений, с одной стороны, и крайне неблагоприятный прогноз в случае развития рецидива, с другой стороны, делают крайне актуальными дальнейшие исследования в этой области.

Цель работы – оценить эффективность различных режимов иммунохимиотерапии при ПМВКЛ.

Материалы и методы. В ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина МЗ РФ с 2004 по 2014 г. получили лечение 86 больных ПМВКЛ. Медиана возраста 30 лет (15–63 лет), 55% были женщины. В 62% случаев отмечался локальный процесс в

пределах средостения, примерно у трети больных определялся плеврит или перикардит (в 26 случаях сочетанный выпот), у 46% – синдром сдавления верхней полой вены. Симптомы интоксикации были у 72% больных. Больные получали три разных режима терапии: МАСОР-В+R – 52 больных (1-я группа), R-СНОР – 18 больных (2-я группа), R-ЕРОСН – 16 больных (3-я группа). Лучевую терапию на область средостения в дозе 30–36 Гр получили 69 (80%) больных.

Результаты и обсуждение. При медиане наблюдения 34 мес, выживаемость без прогрессирования составила 80%, общая выживаемость – 86%. Достоверных различий в отдаленных результатах лечения в зависимости от режима лекарственной терапии не получено ($p = 0,1$). Следует отметить, что ни у одного из 16 больных, получавших лечение по программе R-ЕРОСН, не отмечено развитие рецидива или прогрессирование болезни.

Заключение. Стандартом лечения ПМВКЛ является иммунохимиотерапия в сочетании с локальным облучением. Возможно, на большем числе больных удастся продемонстрировать достоверные преимущества интенсивных режимов ХТ перед схемой R-СНОР.

Капланов К.Д.^{1,2}, Демиденко К.В.¹, Матвеева И.В.

ВАРИАНТЫ ИНТЕНСИФИКАЦИИ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

¹ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», 400138, г. Волгоград, Россия;

²ГУ «Волгоградский медицинский научный центр», 400131, г. Волгоград, Россия

Доказательную базу о преимуществе тех или иных режимов первой линии при первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме (ПМБКЛ) характеризует отсутствие рандомизированных исследований. Из опубликованных результатов исследований II фазы и ретроспективных анализов следует вывод о большей эффективности более интенсивных программ, нежели СНОР-21. Добавление ритуксимаба увеличивает частоту полных ремиссий (ПР) и улучшает бессобытийную, но не удлиняет общую выживаемость.

Цель работы. Оценить сравнительную эффективность и токсичность различных вариантов интенсификации терапии ПМБКЛ в «пост-ритуксимабную эру».

Материалы и методы. Проанализированы данные всех выявленных случаев ПМБКЛ в период с октября 2003 по апрель 2015 г. (59 больных): 25(42%) мужчин и 34(58%) женщин. Медиана возраста 32 года (20–76 лет). Лиц старше 60 лет – 4(7%). Наличие опухоли размером более 10 см по КТ – у 50 (85%). Инфильтрация смежных структур – в 45 (76%) случаях. Повышение ЛДГ выше нормы – у 46(78%). По проведенной терапии популяция представлена: 1-я группа – режим R-СНОД(8)-R-ЕДНАР – 23(39%) больных. Режим предполагал введение в 1-й и 8-й день цикла циклофосфана 650 мг/м², доксорубицина 50 мг/м² и винкристина 2 мг в/в; ритуксимаб 375 мг/м² в/в – 0 день, дексаметазон 20 мг внутрь 1–14-е дни. Второй блок

R-СНОД(8) начинался на 28-й день. С 56-го дня лечения проводили два блока R-ЕДНАР в стандартных дозах с интервалом в 28 дней. 2-я группа – 11 (19%) человек – индукция ремиссии осуществлялась R-СНОР-терапией, а 3–4 последующих курсов R-ЕДНАР проведены из-за не достижения ПР. 3-я группа – лечение представлено только R-СНОР – 19 (32%) случаев. С начала 2015 г., после получения данных о высокой эффективности и приемлемой токсичности, появилась группа, получившая R-DA-ЕРОСН. К настоящему моменту таковых 6(10%) человек из общей группы. Группы сбалансированы по факторам Международного прогностического индекса.

Результаты и обсуждение. Общая 7-летняя выживаемость в 1-й группе – 90% (умерли 2 больных), во 2-й и 3-й – 73 и 70% соответственно (умерли 2 и 5 человек соответственно). Высокая эффективность R-СНОД(8)-R-ЕДНАР-терапии сопряжена с серьезным токсическим профилем режима – частота агранулоцитоза II–III степени – 92%, тромбоцитопения III степени по ВОЗ – 35%. В этой связи более перспективен R-DA-ЕРОСН, демонстрирующий отсутствие различий с R-СНОД(8)-R-ЕДНАР по частоте ПР, но значительно менее токсичный ($p < 0,01$).

Заключение. Ранняя интенсификация улучшает результаты терапии ПМБКЛ. Меньшая токсичность R-DA-ЕРОСН обосновывает целесообразность сравнительного исследования с последним.

Кирсанова Т.В., Виноградова М.А., Федорова Т.А

АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России,
117997, г. Москва, Россия

Атипичный гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с беременностью (Б-аГУС) – редкое катастрофическое угрожающее жизни заболевание, проявляющееся микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией и развитием тяжелой органной дисфункции. Причиной Б-аГУС является дефект регуляторных протеинов альтернативного пути комплемента, ведущий к неконтролируемой активации комплемента и тромботической микроангиопатии.

Материалы и методы. Проанализированы исходы беременности у 9 женщин с диагнозом Б-аГУС, находившихся в нашем центре или консультированных с помощью телемедицины с 11.2010 по 02.2016 г. Возраст 30,4 года (21–36). У 8 из 9 женщин Б-аГУС манифестировал после родов, у 1 – во II триместре беременности.

Результаты. Признаки умеренной преэклампсии отмечались у 8 из 9 больных в среднем за 7 дней (3–14) до дебюта аГУС, из них у 4 диагностирована антенатальная гибель плода на сроке 27–34 нед. Рождением живых детей завершились 5 из 9 беременностей на сроке 28–38 нед (медиана 32 нед). С момента дебюта заболевания состояние больных стремительно ухудшалось: острая почечная недостаточность выявлена у 8 из 9 больных (у 6 больных выполнен гемодиализ), респираторный дистресс-синдром взрослых, потребовавший искусственной вентиляции легких, диагностирован у 6, панкреатит – у 6, неврологиче-

ская симптоматика у 5, у 2 из 9 женщин наблюдалась дилатационная кардиомиопатия и однократно – ишемический колит. Медиана минимальной концентрации гемоглобина крови составила 60,3 г/л (46–69 г/л); минимальное количество тромбоцитов $53 \times 10^9/\text{л}$ (16–100) $\times 10^9/\text{л}$; пиковая концентрация креатинина 454 (67–998) мкмоль/л, максимальное содержание ЛДГ 2,953 (996–11,360) ЕД/л. Терапию свежемороженой плазмой проводили 8 из 9 больных. Лечение экулизимабом было начато 4 больным на 5–17-й день от момента диагностики Б-аГУС (медиана 7), однако полноценный курс проведен никому не был: выполнено от 1 до 3 введений по 900 мг (медиана 1). Все больные профилактически получали антикоагулянтную терапию. Исходы в целом – крайне неблагоприятные: 5 из 9 больных умерли (причины смерти – у 3 септические осложнения, у 1 – тромботические, у 1 – геморрагические), 2 больных достигли терминальной почечной недостаточности.

Заключение. Б-аГУС – крайне тяжелое заболевание, ассоциированное с высокой перинатальной и материнской смертностью. Диагностические и терапевтические подходы при данной патологии требуют дальнейшего изучения с целью оптимизации результатов. Клиническая настороженность, своевременное выявление заболевания и эффективные современные методы лечения, включающие назначение экулизумаба, позволят улучшить исходы беременности при Б-аГУС и прогноз для жизни в целом.

Климкович Н.Н., Красько О.В., Козарезова Т.И.

МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ КРИТЕРИЕВ ПРОГНОЗА ПЕРВИЧНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»;
ГНУ «Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси»

Разнородность миелодиспластических синдромов (МДС) создает значительные сложности для клинического ведения пациентов, особенно при принятии решения о виде первоначальной терапии и сроках ее проведения. В данном случае перспективными маркерами риска могут служить биологические факторы, отражающие процесс трансформации клеток при МДС в лейкоэмические.

Цель работы. Установление дополнительных прогностических критериев при МДС для оптимизации формирования групп риска.

Материалы и методы. В исследование включены 139 пациентов от 18 до 60 лет с первичными МДС. Показатели выживаемости рассчитывали по таблицам дожития. Однофакторный анализ прогностических параметров проводился с помощью логарифмического критерия. Для мультифакторного анализа и оценки отношения рисков (HR) использована регрессионная модель Кокса. Для выбора значимых показателей в мультифакторном анализе использовался метод пошагового исключения на базе АИС-критерия. Расчеты выполнены в статистическом пакете R версии 3.1.3.

Результаты и обсуждение. Анализ выживаемости пациентов с МДС в зависимости от группы риска IPSS показал высокую достоверность распределения по данной прогностической шкале. Обнаружено, что наряду с международно признанными факторами прогноза, стати-

стически значимое влияние на показатель общей выживаемости при МДС имеют такие критерии как количество тромбоцитов в ПК ($p < 0,001$), омоложение гранулоцитарного роста по данным трепанобиопсии ($p < 0,0001$), экспрессия бластными клетками КМ CD95 ($p < 0,0001$) и FLT3 ($p < 0,0001$). В многофакторный анализ влияния различных неблагоприятных факторов на течение МДС включили все вышеперечисленные факторы. В результате многофакторного анализа установлено, что наиболее сильными независимыми неблагоприятными прогностическими признаками естественного развития МДС являются экспрессия CD95 и FLT3. Медиана выживаемости в группе пациентов с уровнем экспрессии CD95 более 40% 64 мес при показателе 10 мес в группе пациентов с уровнем экспрессии CD95 $\leq 40\%$. При экспрессии FLT3 до 60% трехлетняя выживаемость составляет 63,4% (медиана продолжительности жизни 39 мес). В группе с уровнем экспрессии FLT3 бластными клетками КМ $\geq 60\%$ только 25,6% пациентов имеют показатель общей выживаемости в пределах одного года, а среднее значение продолжительности жизни равно 6 мес.

Заключение. Значения экспрессии CD95-клетками КМ $\leq 40\%$ и FLT3 $\geq 60\%$ можно использовать в качестве дополнительных неблагоприятных факторов риска естественного течения МДС и для определения временного момента старта специфической терапии.

Королева О.М., Кузьмина Л.А., Михайлова Е.А., Паровичникова Е.Н., Фидарова З.Т., Петинати Н.А., Дризе Н.И., Гальцева И.В., Савченко В.Г.

МУЛЬТИПОТЕНТНЫЕ МЕЗЕНХИМНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ КАК ПРОФИЛАКТИКА РЕАКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА У БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННОГО КОСТНОГО МОЗГА ОТ РОДСТВЕННОГО ДОНОРА

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Трансплантация аллогенного костного мозга (алло-ТКМ) у молодых больных апластической анемией (АА) при наличии HLA-идентичного донора является терапией 1-й линии. По данным EBMT (2012–2015 гг.) риск развития острой и/или хронической РТПХ у больных АА составляет 13 и 14% соответственно, а при наличии ПНГ-клона возрастает до 34%. Известно, что применение мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (ММСК) в качестве профилактики РТПХ при алло-ТКМ от родственного донора существенно уменьшает частоту ее развития.

Цель работы: оценить эффективность ММСК в качестве профилактики РТПХ у больных АА после алло-ТКМ.

Материалы и методы. В ФГБУ ГНЦ МЗ РФ с 2011 по 2015 гг. 9 больным АА была выполнена алло-ТКМ от HLA-идентичного родственного донора: 6 мужчин, 3 женщины, с медианой возраста 24 (17–33) года. У 8 больных выявлялся ПНГ-клон (от 0,19 до 97,1% среди гранулоцитов). 8 больным алло-ТКМ была выполнена как терапия 1-й линии и 1 больной в связи с рецидивом заболевания после курса АТГ. Во всех случаях использовали режим кондиционирования, включающий флударабин 100 мг/м², циклофосфан 100 мг/кг, АТГ 100 мг/кг. Всем больным проводили профилактику РТПХ циклоспори-

ном/метотрексатом, и также в день восстановления показателей периферической крови (лейкоцитов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$) вводили ММСК в дозе $1,0\text{--}1,2 \times 10^6/\text{кг}$.

Результаты. У 1 больной констатировано неприживление трансплантата. Медиана восстановления показателей лейкоцитов составила 21 (17–25) день. Трансфузию ММСК в день восстановления лейкоцитов все больные перенесли без осложнений. Частота развития острой РТПХ невысокая: у 1 (12,5%) из 8, несмотря на выявление ПНГ-клона фактически у всех больных. Острая РТПХ с поражением печени 3-й степени была констатирована у больной хроническим вирусным гепатитом В на 27-й день после трансплантации. Элиминация ПНГ-клона у 6 больных в динамике после алло-ТКМ произошла в течение 1–18 мес. У всех больных на разных сроках после алло-ТКМ отмечали смешанный химеризм (85–100% донорского кровотока). Живы все 9 больных, при сроках наблюдения от 4 до 49 (медиана 16) мес.

Заключение. Несмотря на малый объем исследования, можно прийти к заключению, что применение ММСК в качестве профилактики острой РТПХ после алло-ТКМ от родственного донора у больных АА показало оптимистичные результаты и необходимость дальнейшего изучения.

Кочергин-Никитский К.С.¹, Лавров А.В.^{1,2}, Адильгереева Э.П.¹, Смирнихина С.А.¹, Челышева Е.Ю.³, Шухов О.А.³, Туркина А.Г.³, Куцев С.И.^{1,2}

ПОЛНОЭКЗОМНЫЙ АНАЛИЗ АССОЦИИ ЧИСЛА ГЕННЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ С ОТВЕТом НА ТЕРАПИЮ ИТК БОЛЬНЫХ ХМЛ

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» ФАНО России, 115478, г. Москва, Россия; ²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», 117997, г. Москва, Россия; ³ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Один из основных путей терапии хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) – применение ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) – позволил добиться значительных успехов в контроле и излечении ХМЛ. По разным данным от 10 до 25% пациентов демонстрируют неудовлетворительный ответ на терапию ингибиторами тирозинкиназы.

Цель работы. Выявить гены с различиями в общем числе генных вариантов у пациентов с разным ответом на терапию ИТК.

Материалы и методы. Экзомное секвенирование провели с помощью Ion Torrent PGM (LifeTechnologies) в соответствии с рекомендациями производителя. Проверка участия выбранных генов в различных путях (Pathway enrichment analysis) осуществлялась с использованием программного обеспечения “GORilla” (<http://cbl-gorilla.cs.technion.ac.il>).

Результаты и обсуждение. Проанализированы экзомы 4 пациентов с оптимальным ответом на терапию и 4 пациентов с неудачей терапии. По результатам полноэкзомного секвенирования пациентов с оптимальным ответом и неудачей терапии проанализировали число мутаций во всех секвенированных генах. Гены разделили на две группы в зависимости от наличия у них известных псевдогенов, так как наличие псевдогенов часто приводит к ошибкам выравнивания и выявления SNP при экзомном секвениро-

вании. Для каждого гена были подсчитаны суммарные количества SNP для пациентов, ответивших на лечение и не давших ответа. Дальнейшее сравнение провели по генам, для которых было показано в сумме более 20 SNP в обеих группах пациентов, как среди генов, с псевдогенами (141), так и среди генов, для которых псевдогены неизвестны (777). Группы пациентов с разным ответом на терапию отличались по числу SNP, как в генах с псевдогенами ($p = 6,9 \times 10^{11}$) так и в генах без псевдогенов ($p = 0,028$). Анализ обогащения путей показал, что гены с отличающимся числом SNP вовлечены в пути, связанные с иммунными процессами: презентация и процессинг антигенов в главном комплексе гистосовместимости, гуморальный и клеточный иммунный ответ, гамма-интерферонсвязанные пути ($p < 0,001$), а также с процессом регуляции гидролазной активности и гликозилирования ($p < 0,001$), ингибирования иммунного ответа ($p < 0,001$).

Заключение. Полученная информация может быть использована для выявления прогностических маркеров течения ХМЛ и ответа пациентов на терапию. Анализ экспрессии генов, задействованных в выявленных сигнальных путях, позволит составить более детальное представление об их включении в патогенетический процесс, влиянии отдельных генов и мутаций на тяжесть процесса и ответ на терапию.

Красикова П.С., Кучма Г.Б., Шухов О.А., Туркина А.Г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА БОЛЬНЫХ ХМЛ В ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ

Областная клиническая больница, г. Оренбург; Оренбургская государственная медицинская академия; ²ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Внедрение в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) позволило не только улучшить качество жизни, но и увеличить выживаемость больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ).

Цель работы – проанализировать результаты терапии больных хроническим миелолейкозом по данным регистра больных ХМЛ в Оренбургской области.

Материалы и методы. В регистре больных ХМЛ Оренбургской области зарегистрировано 167 больных. Диагноз верифицирован у 142 пациентов, и них хроническая фаза (ХФ) была у 126 (89%), фаза акселерации (ФА) – у 15(11%), 1 больной в бластном кризе. Медиана (Ме) возраста 49 лет. Живы 116(82%), умерли 24(17%), нет данных о статусе у 2 больных с подтвержденным диагнозом ХМЛ.

Результаты и обсуждение. Терапию иматинибом (ИМ) получали 133 (94%) больных с подтвержденным диагнозом ХМЛ, из них 116 находились в ХФ на момент начала терапии. Ме времени до начала терапии иматинибом 88 дней. Ме наблюдения составила 5,7 года. Из 116 больных, которым была начата терапия ИМ в ХФ, умерли 18 (16%). Показатель общей 5-летней и 10-летней выживаемости в ХФ ХМЛ составил 83 и 74% соответственно. Причины смерти известны у 17 из 18 больных, получавших терапию ИТК. Прогрессирование заболевания до бласт-

ного криза ХМЛ явилось причиной смерти у 12 (70%). Сопутствующая патология: у 2 больных вторичные опухоли, у 1 – ОНМК, у 1 – фиброзирующий альвеолит, у 1 – гнойный менингит на фоне ВИЧ-инфекции. Терапию ИТК 2-го поколения получали 28 больных, из них нилотиниб (НИЛ) – 13, дазатиниб (ДАЗ) – 9, два ИТК2 – 6 пациентов. Среди 116 живых больных с подтвержденным диагнозом ХМЛ терапию ИМ получают 85, НИЛ – 12, ДАЗ – 11, трансплантация костного мозга выполнена 1 больному, прочую терапию получают 7 пациентов. По данным последнего мониторинга в оптимальном ответе на терапию (полный цитогенетический и большой молекулярный ответы) пребывают 62(53%) больных. Среди больных без оптимального ответа продолжают терапию ИМ 35, НИЛ – 3, ДАЗ – 7, не получают ИТК 5 больных. Недостаточный период наблюдения для оценки ответа у 4 больных.

Заключение. Продемонстрированы высокие показатели 10-летней выживаемости у больных в ХФ ХМЛ, начавших терапию ИМ. На сегодняшний день основной причиной смерти у больных ХМЛ остается прогрессирование до стадии бластного криза (70%). Необходимым условием для уменьшения риска прогрессирования является наличие оптимального ответа на терапию. По данным регистра 43% больных нуждаются в интенсификации терапии для достижения оптимального ответа.

Крючкова И.В., Сизикова С.А., Гилевич А.В., Сергеевичева В.В., Баторова Д.С.

ДОЛГОСРОЧНАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ДИФфуЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ ВЫСОКОГО РИСКА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ В ПЕРВУЮ РЕМИССИЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ФГНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», 630099, г. Новосибирск, Россия

Интенсификация химиотерапии как один из возможных путей улучшить выживаемость пациентов с агрессивными неходжкинскими лимфомами изучается давно. Вопрос по проведению аутотрансплантации у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (В-ККЛ) в первую ремиссию заболевания всегда вызывал наибольшее количество споров, особенно в эру терапии ритуксимабом.

Цель работы. Проведение ретроспективного анализа выживаемости больных диффузной В-ККЛ за 20 лет работы Новосибирского трансплантационного центра.

Материалы и методы. В исследование был включен 51 пациент молодого возраста. Из них была выделена подгруппа из 18 больных диффузной В-ККЛ, получивших трансплантацию в 1-ю линию терапии. Эти пациенты были отнесены нами согласно индекса aaPI=2 к группе высокого риска. Прежде всего, они удовлетворяли критерию распространенной стадии (Ann-Arbor III–IV стадии) и имели высокий уровень ЛДГ. В качестве индукционной терапии они получили терапию СНОР ± ритуксимаб, достигли ремиссии заболевания, что было подтверждено на тот момент доступными нам средствами диагностики. Эти пациенты не получали 2-ю линии терапии. Сбор периферических стволовых клеточных клеток у половины пациентов был проведен с использованием только Г-КСФ в монорежиме. У половины пациентов в качестве

мобилизации использовали высокие дозы циклофосфамида и Г-КСФ. Выживаемость пациентов оценивали методом Каплана–Мейера.

Результаты и обсуждение. Проведенный анализ показал 72% 10-летнюю общую выживаемость в этой группе пациентов. Безусловно, это данные одного центра. Исследование не было рандомизировано. И может быть мы даже не стали акцентироваться именно на этом моменте, если бы мы не прочли статью корейских авторов. В своем исследовании они показали, что 5-летняя беспрогрессивная выживаемость в группе больных высокого риска, трансплантированных в 1-ю ПЭТ-подтвержденную ремиссию заболевания составила 68%, а в группе пациентов без трансплантации только 42%. Кроме того, анализ современных источников литературы, свидетельствует о недостаточной эффективности лечения больных с рецидивом заболевания, особенно в группе пациентов, получавших терапию ритуксимабом в 1-й линии. До этапа трансплантации из всех больных с рецидивом заболевания дойдет только 27–55% пациентов (по мнению разных авторов), и общая выживаемость составит 39–43%.

Заключение. Мы считаем, что проведение ранней трансплантации в группе пациентов с высоким риском рецидива вполне оправданно, и позволяет оптимизировать лечение отдельных форм неходжкинских лимфом.

Кузьмина Л.А., Петинати Н.А., Дризе Н.И., Рисинская Н.В., Судариков А.Б., Васильева В.А., Дроков М.Ю., Михальцова Е.Д., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.

ПРИЖИВЛЕНИЕ И ДЛИТЕЛЬНОЕ СУЩЕСТВОВАНИЕ ДОНОРСКИХ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ИХ ВВЕДЕНИЯ В КОСТЬ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (МСК) являются частью поддерживающего кроветворение стромального микроокружения (СМ) костного мозга (КМ). Лейкозные клетки повреждают костномозговые ниши нормальных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), изменяя СМ. Во время аллогенной трансплантации ГСК (алло-ТГСК) СМ также страдает от действия химиотерапевтических препаратов. Можно предполагать, что у пациентов с несостоятельностью трансплантата и длительной аплазией СМ фатально повреждено и не может поддерживать кроветворение. Возможно в этих случаях донорские МСК могут быть источником восстановления ниш.

Цель работы. Восстановить СМ у больных с несостоятельностью трансплантата после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В отделении Трансплантации костного мозга наблюдалось 3 пациента с несостоятельностью трансплантата. Из КМ донора ГСК индивидуально для каждого пациента были получены МСК. Во всех 3 случаях была выполнена 2-я трансплантация. В попытке восстановить СМ МСК донора вводили внутрикостно маленькими порциями 100–200 мкл через 2 прокола кожи и множественные проколы надкостницы после получения информированного согласия от пациента. У 2 больных спустя 3 и 5 мес после введения МСК было забрано по 2–3 мл КМ из четы-

рех независимых точек гребня подвздошной кости каждого пациента. Были выделены и культивированы МСК. На 2-м пассаже из МСК была выделена ДНК стандартными методами и определена их принадлежность методом полимеразной цепной реакции с панелью праймеров к локусам коротких tandemных повторов, используя протокол и набор реагентов для мультиплексного анализа 19-ти STR-маркеров.

Результаты и обсуждение. У всех пациентов длительное время наблюдалась аплазия. Через 2 нед после введения МСК в подвздошную кость у пациентов восстановилось собственное кроветворение. Еще через 3 и 5 мес после введения МСК в КМ пациентов были обнаружены МСК донора. Один пациент умер через 1 месяц после введения МСК. У пациента №2 в 3-х из 4-х образцов МСК обнаружили 1,6; 0,7 и 1% донорских клеток. У пациента №3 в одном образце выявлено 18,8% клеток донора.

Заключение. Полученные данные указывают на то, что в случае несостоятельности трансплантата необходимо попытаться после любого кондиционирования ввести внутрикостно как можно большее количество МСК в максимально возможное количество мест. Таким образом, впервые показано длительное существование МСК донора в организме человека и способность этих клеток к повторным переносам.

Кузьева А.А., Грицаев С.В., Запреева И.М., Чубукина Ж.В., Сельцер А.В., Балашова В.А., Стельмашенко Л.В., Абдулкадыров К.М.

ПРИМЕНЕНИЕ ВИНОРЕЛБИНА ДЛЯ МОБИЛИЗАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, 193024, г. Санкт-Петербург, Россия

Блок трансплантации костного мозга РосНИИГТ ФМБА ведет работу по оптимизации режимов мобилизации ГСК периферической крови, направленная на снижение затрат, уменьшение длительности пребывания пациентов в стационаре, снижению вероятности осложнений, уменьшения кратности сеансов аппаратного цитафереза, увеличения вероятности успешных сборов. В качестве режимов подготовки у больных ММ в клинике стандартно используют 2 схемы мобилизации:

1) Циклофосфан ($1,5 \text{ г/м}^2$) + филграстим 10 мкг/кг (за 2 введения в сутки) с 4-го дня мобилизации – у пациентов старше 60 лет, с отягощенным коморбидным фоном;

2) Циклофосфан (3 г/м^2) + филграстим 10 мкг/кг (за 2 введения в сутки) с 4-го дня мобилизации – пациенты младше 60 лет. В настоящее время проводится отработка режима мобилизации с использованием высоких доз винорелбина.

Цель работы. Изучить эффективность режима мобилизации ГСК с использованием схемы «Винорелбин + гранулоцитарный колониестимулирующий фактор».

Материалы и методы. У больных ММ проводится мобилизация ГСК с использованием высоких доз винорелбина (35 мг/м^2) + филграстим 10 мкг/кг (за 2 введения в сутки) с 4-го дня мобилизации, аппаратный цитаферез ГСК на 8-е сутки мобилизации. Проводится мониторинг уровня CD34⁺ периферической крови, количества лейкоцитов, клинически значимых осложнений в период мобилизации, исследование стандартных характеристик аферезного продукта.

Результаты и обсуждение. Мобилизация проведена у 12 больных ММ в состоянии полного или очень хорошего частичного ответа. В период мобилизации не отмечено гематологической токсичности, гепатотоксичности ни у одного пациента. Токсический флебит (при введении винорелбина через периферические вены) отмечен у 2 пациентов. Проводили терапию НПВС, препаратами низкомолекулярного гепарина, местными средствами. С положительным эффектом. У 1 пациента зафиксировано краткосрочное усиление предшествующих нейропатических болей, потребовавшее однократного применения наркотических анальгетиков. Максимальный уровень CD34⁺-клеток наблюдался на 8-й день мобилизации у 100% пациентов. Колебания от 87 до 370 клеток в мкл (медиана 278 клеток в мкл). Концентрация лейкоцитов в периферической крови на 8-й день колебалась от $12 \text{ до } 30,2 \times 10^9/\text{л}$. 1-й день цитафереза – 8-й день мобилизации ГСК у 100% пациентов. За 1 сеанс заготовлено от $1,4 \text{ до } 20,5 \times 10^6 \text{ CD34}^+$ -клеток/кг (среднее $9,6 \times 10^6/\text{кг}$). У 1 пациента достаточное количество клеток было заготовлено за 2 афереза (суммарно $3,2 \times 10^9$) л. Длительность пребывания в стационаре от начала мобилизации до выписки колебалась от 9 до 10 дней.

Заключение. Результаты исследования режима мобилизации с использованием винорелбина как химиотерапевтического агента представляется интересной и перспективной в плане сокращения затрат на заготовку и ГСК, снижения вероятности осложнений и будет продолжена.

Кучма Г.Б.¹, Лебеденко С.А.², Никулина Е.Ю.², Шевель Е.Н.², Козлова Л.К.¹,
Красикова П.С.², Гайнуллина Г.Р.²

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ РОМИПЛОСТИМА ПО НЕЗАРЕГИСТРИРОВАННЫМ ПОКАЗАНИЯМ

¹Кафедра факультетской терапии и эндокринологии ГБОУ ВПО ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, 460000, г. Оренбург, Россия; ²Гематологическое отделение ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница», 460000, г. Оренбург, Россия

Назначение лекарственных средств (ЛС) по незарегистрированным показаниям (НЗП) широко распространено во всем мире. Отсутствие официального разрешения на применение ЛС по определенному показанию в большинстве случаев свидетельствует о том, что адекватные доказательные данные об его эффективности и безопасности при данном заболевании отсутствуют или недостаточны. Применение ЛС по НЗП законодательно не запрещено. Более того, в определенных ситуациях, направленных на спасение жизни пациента оно может быть оправдано. Вторичная тромбоцитопения (ВТ) в тяжелых случаях является жизнеугрожающим синдромом, особенно если требуется хирургическое вмешательство. В связи с чем применение препаратов нового класса – стимуляторы рецептора тромбопоэтина для купирования ВТ представляют особый интерес.

Цель работы – ретроспективно оценить эффективность ромиплостима (РП) назначенного по НЗП 7 пациентам с ВТ.

Материалы и методы. У 2 больных (53 и 62 лет) остеопорозом (ОА) и у 2 (24 и 38 лет) – ревматоидным артритом (РА) был назначен РП перед эндопротезированием тазобедренного сустава для коррекции тромбоцитопении, обусловленной длительным приемом нестероидных противовоспалительных средств. У 1 больной (44 лет)

системной красной волчанкой (СКВ) назначение РП было обусловлено необходимостью проведения мастэктомии по поводу новообразования при концентрации тромбоцитов $15 \times 10^9/\text{л}$. Препарат также был назначен по жизненным показаниям 2 больным (35 и 41 года) с диагнозом ВИЧ-инфекции IV клинической стадии, для купирования геморрагического синдрома (тромбоциты менее $5 \times 10^9/\text{л}$). РП назначали в дозе от 3 до 5 мкг/кг.

Результаты и обсуждение. У 5 больных, которым требовалось хирургическое лечение, однократное введение РП позволило повысить содержание тромбоцитов с $20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$ до $280\text{--}380 \times 10^9/\text{л}$ и провести успешное хирургическое лечение. Из 5 больных, у 1 – после мастэктомии, РП вводили повторно через 4 нед, при содержании тромбоцитов менее $35 \times 10^9/\text{л}$, перед началом лучевой терапии. У 2 пациентов с ВИЧ-инфекцией еженедельное введение РП позволило купировать геморрагический синдром, повысить содержание тромбоцитов с $5 \times 10^9/\text{л}$ до $80\text{--}120 \times 10^9/\text{л}$ и провести антиретровирусную терапию. Нежелательные явления на РП у пациентов не отмечены.

Заключение. РП вводили по жизненным показаниям, он показал хорошую эффективность у больных с ВТ на фоне СКВ, ВИЧ-инфекции, а также позволил провести эндопротезирование тазобедренного сустава у 4 пациентов с ОА и РА.

Лавров А.В.^{1,2}, Адильгереева Э.П.¹, Смирнихина С.А.¹, Чельшева Е.Ю.³, Шухов О.А.³,
Цаур Г.А.^{4,5}, Туркина А.Г.³, Куцев С.И.^{1,2}

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ЭКСПРЕССИЯ МИКРОРНК КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

¹ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» ФАНО России, 115478, г. Москва, Россия; ²ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, 193024, г. Санкт-Петербург, Россия; ³ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ⁴ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница №1»; ⁵ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) развивается в результате транслокации $t(9;22)(q34;q11.2)$ и образования химерного гена *BCR-ABL*. Активность кодируемой им неспецифической тирозинкиназы считается основной причиной заболевания. Это подтверждается успехами в лечении ХМЛ с помощью таргетных ингибиторов тирозинкиназ (ИТК). Однако у части (10–25%) пациентов ответ на терапию ИТК развивается медленно (slow responders) или вовсе отсутствует (non-responders).

Цель работы. С целью поиска причин и возможных прогностических маркеров различий в ответе на терапию мы провели исследование экспрессии 800 микроРНК в образцах крови, взятых у пациентов до начала терапии ИТК.

Материалы и методы. Профилирование экспрессии микроРНК выполнено с использованием технологии Nanostring, и набора nCounter miRNA Expression Assay (Nanostring Technologies, США). Были отобраны 6 пациентов с оптимальным ответом на терапию и 6 пациентов с неудачей терапии согласно критериям ELN2013.

Результаты и обсуждение. В результате экспрессионного анализа выявлено 17 микроРНК с различной экс-

прессией в двух группах больных ($p < 0,05$). Наибольшая разница экспрессии в 26 раз показана для hsa-miR-4286. Оценку функциональной роли различий в экспрессии микроРНК провели с применением программного обеспечения DIANA tools. Данный пакет программ позволяет проанализировать взаимосвязи генов, регулируемых отобранными микроРНК. В результате анализа выявлено 40 путей базы KEGG, обогащенных генами, регулируемые данными 17 микроРНК. Среди путей наиболее значимо ($p = 9,5 \times 10^{14}$) обогащен путь «Пути при раке» (hsa05200), в котором 27 генов взаимодействуют с 7 из 17 микроРНК. Также среди обнаруженных путей можно отметить «Хронический миелоидный лейкоз» (hsa05220) ($p = 0,00018$), в котором 8 генов взаимодействуют с 4 микроРНК и «Острый миелоидный лейкоз» (hsa05221) ($p = 0,04$), в котором 4 гена регулируются 3-мя микроРНК.

Заключение. Дифференциально экспрессированные микроРНК, включая hsa-miR-4286, могут быть прогностическим маркерами ответа на таргетную терапию ХМЛ, а также дать ключ к пониманию патогенеза клинической гетерогенности ХМЛ.

Лазорко Н.С.¹, Ломаиа Е.Г.¹, Зарицкий А.Ю.¹, Шуваев В.А.², Мартынкевич И.С.², Фоминых М.С.², Овсянникова Е.Г.¹, Сбитякова Е.И.¹, Матюхина Н.М.¹, Мачюлайтене Е.Р.³, Абдулкадыров К.М.²

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ТРЕТЬЕЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ В ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

¹ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», 197341, г. Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, 193024, г. Санкт-Петербург, Россия; ³ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197376, г. Санкт-Петербург, Россия

Появление ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) значимо увеличило выживаемость пациентов с хронической фазой (ХФ) хронического миелолейкоза (ХМЛ). Однако, около половины пациентов по разным причинам прекращают терапию иматинибом (ИМ). 2-я линия терапии ИТК эффективна не более чем у 50% больных с резистентностью или непереносимостью ИМ. Этим пациентам показана аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), но выполнить ее удается не всегда. Альтернативой алло-ТГСК является проведение 3-й линии терапии ИТК.

Цель работы – оценить эффективность 3-й линии терапии ИТК у пациентов с ХФ ХМЛ.

Материалы и методы. В исследование включены 53 пациента с ХМЛ ХФ с резистентностью или непереносимостью 2-х ИТК (ИМ в 1-й линии и любой другой во 2-й). Нилотиниб, дазатиниб и бозутиниб применялись в 3-й линии терапии у 18 (33,9%), у 30(56,6%) и у 5(9,4%) пациентов соответственно. Медиана длительности терапии 3-й линии была 21 (1–67) мес.

Результаты и обсуждение. На момент начала терапии полный гематологический ответ (ПГО) отсутствовал

у 19 (35,8%) из 53 пациентов. Среди больных с ПГО на момент начала терапии цитогенетический ответ (ЦГО) отсутствовал у 11 (36%) из 34 пациентов. Малый + минимальный ЦГО, большой ЦГО (БЦГО) и полный ЦГО (ПЦГО) отмечались у 8 (15%), у 8(15%), у 7 (13%) из 53 пациентов соответственно. ПГО и БЦГО впервые достигнуты у 16 (84%) из 19 и у 9 (23%) из 38 пациентов соответственно. Общая частота ПЦГО составила 17 (32%) из 53. Большой молекулярный ответ достигнут у 6 (35%) из 17 пациентов с ПЦГО и оставался стабильным весь период наблюдения. Терапия 3-й линией ИТК прекращена у 21 (40%) из 53 пациентов, доля отмены по непереносимости была низкой – 5 (24%) из 21 больных. Прогрессия в фазу акселерации (ФА) и бластный криз на фоне терапии или после ее отмены зафиксирована у 10 (18%) из 53 пациентов. Алло-ТГСК проведена у 6 пациентов в первой ХФ и у 1 – в ФА. Умерли 15 (28,3%) из 53 больных: 10 от прогрессии ХМЛ, 3 от осложнений алло-ТГСК, 2 от сопутствующих заболеваний.

Заключение. 3-я линия терапии ИТК может быть эффективной у части пациентов со значительным анамнезом предлеченности, но ее применение целесообразно только при невозможности проведения алло-ТГСК.

Леонтьева А.А.¹, Дёмина Е.А.¹, Рябухина Ю.Е.¹, Тумян Г.С.¹, Трофимова О.П.¹, Сотников В.М.², Ларионова В.В.¹, Парамонова Е.В.¹, Мухортова О.В.³, Асланиди И.П.³, Манукова В.А.³, Османов Е.А.¹

ПРОМЕЖУТОЧНАЯ ПЭТ И ЕЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННЫХ СТАДИЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА ПО ИНТЕНСИВНОЙ ПРОГРАММЕ ЕАСОРР-14

¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия; ²ФГБУ «Российский научный центр рентгенрадиологии» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия; ³ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва

Исследование A.Gallamini (2007) показало высокое прогностическое значение ПЭТ после 2 циклов (ц) полихимиотерапии (ПЭТ-2) по схеме ABVD при распространенных стадиях лимфомы Ходжкина (ЛХ) и вызвало дискуссию о тактике лечения: начинать с ABVD и интенсифицировать при положительных результатах ПЭТ-2 или начинать с интенсивного ВЕАСОРР и деэскалировать при отрицательной ПЭТ-2.

Цель работы. Оценить клиническое значение ПЭТ-2 при лечении распространенных стадий ЛХ по интенсивной программе ЕАСОРР-14.

Материалы и методы. С декабря 2009 г. по декабрь 2013 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина ПЭТ до начала лечения и ПЭТ-2 выполнена 36 больным с впервые установленной ЛХ и распространенными стадиями, которые получали лечение по программе 6 ц ЕАСОРР-14 (этопозид, адрибластин 50 мг/м², циклофосфан, винкристин, натулан, преднизолон) ± ЛТ (30–36 Гр) – протокол ЛХ Москва 1–3. Медиана наблюдения 38 мес. Метаболическая активность при ПЭТ-2 оценивалась только по заключениям специалистов по ПЭТ-диагностике. Проведен клинический анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения. Негативными результатами ПЭТ считались заключения, в которых однозначно делался вывод об отсутствии метабо-

лической активности во всех зонах исходного поражения, вычисленного по результатам ПЭТ до начала лечения. Заключения, в которых отмечалось только снижение интенсивности накопления изотопа или его уровень оставался высоким считались ПЭТ позитивными.

Результаты и обсуждение. ПЭТ-2 была негативной у 25(69,4%) из 36 больных, позитивной – у 11(30,6%). Четырехлетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группе с негативными результатами промежуточной ПЭТ составила 100%, а в группе с накоплением изотопа 81,8%; $p = 0,032$.

Заключение. Это небольшое исследование подтверждает мнение GHSG (P.Borchmann, 2014), что начало лечения распространенных стадий ЛХ сразу с интенсивной программы (ЕАСОРР-14) и его интенсивное продолжение при положительных результатах ПЭТ-2 высоко эффективно (4-ВБП достигла 81,8%). Такая тактика имеет преимущество перед стратегией старта с ABVD с последующей интенсификацией только при положительных результатах ПЭТ-2, при которой 2-ВБП составила лишь 60% по данным A.Gallamini (2011) и P. Johnson (2015). Однако прогностическое значение ПЭТ-2 сохраняется и при тактике интенсификации терапии “upfront” ($p = 0,032$).

Лисина Е.Г., Сиордия Н.Т., Силютин А.А., Сендерова О.М., Богданов К.В., Бутылин П.А., Ломаиа Е.Г., Зарицкий А.Ю.

ВЛИЯНИЕ МУТАЦИОННОГО СТАТУСА ГЕНОВ *JAK2* И *CALR* НА РАЗВИТИЕ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЭССЕНЦИАЛЬНОМ ТРОМБОЦИТОЗЕ И МИЕЛОФИБРОЗЕ

¹ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», 197341, г. Санкт-Петербург, Россия; ²БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашской Республики, 428018, г.Чебоксары, Россия; ³ГБУЗ Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница, 664049, г. Иркутск, Россия

В 2013 г. мутация гена *CALR* была выявлена с частотой от 67 до 88% у пациентов с эссенциальным тромбоцитозом (ЭТ) и первичным миелофиброзом (ПМФ), не имеющих изменений в генах *JAK2* или *MPL*. Мутантный ген *CALR* активирует JAK-STAT сигнальный путь в миелоидных клетках. Международные данные о сравнении клинических проявлений групп больных ХМПЗ с разным молекулярным статусом носит противоречивый характер. Несмотря на данные о редкой встречаемости венозных тромбозов у пациентов с мутацией *CALR*, некоторые исследователи не выявляют существенных различий в развитии венозных тромбозов и риска фибротической трансформации. Тем не менее, при ЭТ и ПМФ подтверждается положительное влияние мутации гена *CALR* на выживаемость. Таким образом, клиническая значимость мутации гена *CALR* при миелопролиферативных заболеваниях остается неясной.

Цель работы. Оценить клинические характеристики заболевания у пациентов с ЭТ и ПМФ в зависимости от наличия мутаций в генах *JAK2* и *CALR*.

Материалы и методы. Образцы периферической венозной крови получены от 101 пациента с ЭТ ($n = 50$) и ПМФ ($n = 51$), были оценены на экспрессию *JAK2V617F* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Мутацию в гене *CALR* определяли методом Sanger секвенирования.

Результаты и обсуждение. Медиана возраста больных составила 54 года. *JAK2* позитивными оказались 27 (52,9%) больных ПМФ, 24 (48%) – ЭТ. Мутация в гене *CALR* обнаружена у 19 (38%) больных ЭТ и 17 (33,3%) – ПМФ, из них делеция в гене *CALR* выявлена у 31 пациента (у 17 при ЭТ, у 14 при ПМФ), инсерция – всего у 5 больных (у 2 при ЭТ, у 3 при ПМФ). Наличие тромботических осложнений при мутации *CALR* наблюдалось у 7 больных (у 3 при ЭТ и у 4 при ПМФ). В группе *JAK2*-позитивных пациентов тромботические осложнения отмечены у 9 пациентов (у 5 при ЭТ и у 4 при ПМФ). Пациенты негативные по мутациям *JAK2* и *CALR* составили по 13,7% и 14% при ПМФ и ЭТ, в этой группе пациентов тромботические осложнения не зарегистрированы.

Заключение. По обработанным данным нами не выявлено значимой корреляции между частотой развития тромбозов и статусом генов *JAK2* и *CALR* при ПМФ и ЭТ. Для изучения прогностической значимости *CALR*, влияния на частоту развития тромботических осложнений и другие клинические данные, в нашем исследовании необходимо (планируется) дальнейшее наблюдение пациентов с оценкой общей беспрогрессивной выживаемости, количества трансформаций во вторичный миелофиброз после ЭТ и в острый лейкоз.

Логинова М.А., Парамонов И.В.

НОВЫЕ HLA АЛЛЕЛИ В РОССИЙСКИХ ПОПУЛЯЦИЯХ

ФГБУ Российский медицинский научно-производственный центр «Росплазма» ФМБА России, 610002, г. Киров, Россия; ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, 610027, г. Киров, Россия

Человеческие лейкоцитарные антигены являются наиболее полиморфными локусами в геноме человека. По данным Комитета по номенклатуре факторов HLA-системы ВОЗ (The WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System) на январь 2016 г. локусы I класса представлены 10 297 аллелями, II класса – 3543.

Цель работы. Изучение генетического разнообразия генов системы HLA в российских популяциях.

Материалы и методы. Проведено HLA-типирование локусов A, B, C, DRB1 методом секвенирования (“Abbott”, США) в разрешении от среднего к высокому 27 932 образца ДНК, полученных от потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) Кировского регистра, привлеченных в 14 регионах Российской Федерации. Для подтверждения новых аллелей были использованы технологии пиросеквенирования (“Rosche”, Швейцария), NGS (“GenDx”, Нидерланды), моноаллельного секвенирования (“PROTRANS”, Германия).

Результаты и обсуждение. В ходе проведенных исследований выявлено 48 новых аллеля. По данным на 31.12.2015 21 новый аллель зарегистрирован международ-

ным Комитетом по номенклатуре факторов HLA-системы ВОЗ: 9 – по локусу A, 6 – по локусу B, 2 – по локусу C, 3 – по локусу DRB1, 1 – по локусу DQB1. Интересно отметить, что некоторые из указанных аллелей были выявлены у нескольких человек, не являющихся родственниками: A*26:106, B*57:78, B*27:133, A*24:314, выявленные у 2, 2, 2 и 13 человек соответственно. Это свидетельствует не о случайных мутациях в гене, а о циркуляции данных аллелей среди представителей российских популяций. Еще 20 новых аллелей находятся на различных этапах регистрации, а еще для 7 новых аллелей лаборатория не имеет возможности получить последовательность нового аллеля отдельно от уже известного.

Заключение. Проведенные исследования показывают актуальность дальнейшего изучения разнообразия HLA-аллелей у представителей различных российских популяций и расширения географии рекрутирования потенциальных доноров ГСК, что позволит увеличить эффективность подбора доноров ГСК для пациентов российских клиник, нуждающихся в трансплантации аллогенных ГСК.

Лужнова Н.Н.¹, Сараева Н.О.^{1,2}, Никитина Ю.В.¹, Андреева Е.О.¹, Воскресенская Н.А.¹

ГИПЕРАГРЕГАЦИОННЫЙ СИНДРОМ, КАК ВОЗМОЖНАЯ ПРИЧИНА ТРОМБОЗА СОСУДИСТОГО ДОСТУПА У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

¹ГБУЗ Иркутская орден «Знак почёта» областная клиническая больница, 664049, г. Иркутск, Россия; ²ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, 664003, г. Иркутск, Россия

Тромбоз сосудистого доступа (ТСД) у больных с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе, является важной клинической проблемой. Среди возможных факторов риска ТСД рассматривается гиперагрегационный синдром.

Цель работы. Провести клинико-лабораторные параллели между ТСД и активацией сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у пациентов, находящихся на программном гемодиализе.

Материалы и методы. В исследование включены 82 пациента с терминальной почечной недостаточностью, получавших программный гемодиализ в отделении диализа ГБУЗ «ИОКБ» с января 2012 г. по декабрь 2015 г. В зависимости от состояния сосудистого доступа пациенты были разделены на две группы. В 2-ю группу включили 45 пациентов с ТСД, во 2-ю группу – 37 пациентов без ТСД. Группы были сопоставимы по возрасту. Степень агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ и адреналином, оценивали по методу, основанному на уменьшении оптической плотности образца обогащенной тромбоцитами плазмы при пере-

мешивании с индукторами агрегации (З.С. Баркаган, А.П. Момот), на анализаторе агрегации тромбоцитов AggRAM (Helena Laboratories Corp.). Нормальные пределы активности агрегационного процесса тромбоцитов с добавлением АДФ составляют 55–65%, с адреналином – 50–60% (условия выполнения методики стандартизировали в лаборатории гемостаза ГБУЗ «ИОКБ»).

Результаты и обсуждение. В 1-й группе медиана агрегации тромбоцитов с АДФ составила 77,5% [56,3;88], во 2-й – 53% [28,5;71,7]. Агрегация тромбоцитов с адреналином в 1-й группе была 69,4% [53,9;85], во 2-й – 53% [26,3;72,8]. При сравнении двух групп установлено, что в 1-й группе пациентов с ТСД агрегация тромбоцитов с АДФ и адреналином была статистически значимо выше, чем во 2-й группе пациентов без ТСД ($p = 0,0004$ и $p = 0,009$ соответственно).

Заключение. Гиперагрегационный синдром, обнаруженный у пациентов с ТСД может быть расценен как возможная причина ТСД у пациентов, находящихся на программном гемодиализе.

Лянгузов А.В., Шерстнев Ф.С., Калинина С.Л., Утемов С.В., Ветошкин К.А.

ТРОМБОЭЛАСТОГРАФИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОГО КОНЦЕНТРАТА ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России,
610027, г. Киров, Россия

Применение тромбоцитного концентрата является неотъемлемой частью сопроводительной терапии у пациентов с заболеваниями системы крови. В ряде случаев невозможно обеспечить своевременную заместительную терапию нативным концентратом тромбоцитов (КТ), например, у больных в дебюте острого лейкоза, при наличии у пациента редкой группы крови, в экстренных ситуациях. Альтернативой этому является использование криоконсервированного концентрата тромбоцитов (ККТ).

Цель работы. Оценить изменения вязко-эластических свойств сгустка крови после переливания ККТ с заместительной целью при тяжелой тромбоцитопении (4-я степень по СТС-NCIC), используя показатели тромбоэластографии (ТЭГ).

Материалы и методы. Подсчет количества тромбоцитов и ТЭГ-исследование выполнено у 15 больных гемобластозами, получивших трансфузии ККТ. Показаниями к трансфузии ККТ были наличие геморрагического синдрома и/или снижение количества тромбоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$, необходимость проведения инвазивных манипуляций при уровне тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствие нативного КТ. Использовали лечебную дозу ККТ в течение 30 мин после размораживания (криоконсервант «Тромбокриодмац»). Подсчет количества тромбоцитов периферической крови и оценку показателей ТЭГ производили до трансфузии и на следующий день после процедуры.

ТЭГ-исследование образцов нативной крови выполняли на аппарате TEG 5000® Analyzer («Haemoscope», США).

Результаты и обсуждение. Переливание ККТ пациентам хорошо переносили, реакций и осложнений не выявлено. В одном случае трансфузия сопровождалась ухудшением параметров инвазивной вентиляции легких, что могло быть связано с течением основного заболевания. При подсчете количества тромбоцитов статистически значимого увеличения их количества не происходило. Однако отмечен выраженный прокоагулянтный эффект ККТ, характеризующийся улучшением вязко-эластических свойств сгустка, что отражалось в изменениях показателей ТЭГ. Так, было выявлено укорочение интервала R с $21,2 \pm 14,6$ мин до $12,8 \pm 11,2$ мин ($t = 3,75$; $p = 0,0021$) и интервала K с $16,4 \pm 6,29$ мин до $8,14 \pm 6,2$ м ($t = 4,56$; $p = 0,001$). Отмечено увеличение угла α с $14,79 \pm 10,75^\circ$ до $35,1 \pm 18,39^\circ$ ($t = -5,46$; $p = 0,000$). Подобную картину выявили в отношении максимальной амплитуды (МА). Так, до переливания МА составила $20,57 \pm 14,14$ мм, после заместительной терапии ККТ МА – $39,17 \pm 14,9$ мм ($t = -7,0$; $p = 0,000$). Изменение показателей ТЭГ клинически подтверждалось уменьшением проявлений геморрагического синдрома.

Заключение. Применение ККТ является эффективным методом коррекции гемостаза при выраженных тромбоцитопениях в условиях отсутствия нативного КТ.

Мангасарова Я.К.¹, Магомедова А.У.¹, Мисюрина А.Е.¹, Барях Е.А.², Воробьев В.И.²,
Нестерова Е.С.¹, Жиленко А.И.¹, Горенкова Л.Г.¹, Пенская Е.С.¹, Марголин О.В.¹, Кравченко С.К.¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ R-DA-EPOCH + R-DHAP + АУТО-ТСКК-ВЕАМ У ПАЦИЕНТОВ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

¹ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ²ГБУЗ Городская
клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», 123182, г. Москва, Россия

Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВККЛ) составляет 0,9–4% среди НХЛ, болеют преимущественно молодые женщины. Все рецидивы при ПМВККЛ являются ранними, прогноз для жизни при прогрессии/рецидиве заболевания крайне неблагоприятный, 2-летняя общая выживаемость (ОВ) в данной группе пациентов составляет 15% [J.Kurvilla, 2008].

Цель работы. Оценить эффективность протокола R-DA-EPOCH + R-DHAP + ауто-ТСКК-ВЕАМ у пациентов с диагнозом ПМВККЛ.

Материалы и методы. В ФГБУ ГНЦ МЗ РФ 116 пациентам установлен диагноз ПМВККЛ согласно критериям ВОЗ. В исследование включен 41 из 116 больных. Медиана возраста пациентов в данной группе составила 28 лет (20–67). Повышение активности лактатдегидрогеназы выявлено у 32(78%) из 41 пациентов, bulky mediastinal disease у 40 (97%). Стадию заболевания определяли согласно критериям Ann Arbor, у всех пациентов диагностировали II стадию. Протокол лечения включал проведение 6 циклов химиотерапии по схеме R-DA-

EPOCH. В дальнейшем на основании результатов ПЭТ и КТ определяли дальнейшую тактику лечения. При достижении полной ремиссии (ПР), по данным КТ и ПЭТ (1–2 балла по шкале Deauville), после 6 курсов химиотерапии R-DA-EPOCH лечение завершалось. Если достигалась частичная ремиссия (ЧР) заболевания (4–5 балла по шкале Deauville ПЭТ), выполняли дополнительно 2 курса ПХТ по схеме R-DHAP и ауто-ТСКК (режим кондиционирования ВЕАМ).

Результаты и обсуждение. После 6 курсов R-DA-EPOCH достигнута ПР заболевания у 32(78%) из 41 больных, ЧР у 9 (22%) и в дальнейшем в данной когорте больных проведено 2 курса ПХТ по схеме R-DHAP и ауто-ТСКК (режим кондиционирования ВЕАМ). В результате выполнения данного протокола удалось достигнуть 100% 2-летнюю бессобытийную и 2-летнюю общую выживаемость. Медиана наблюдения 20 мес.

Заключение. Протокол R-DA-EPOCH + R-DHAP + ауто-ТСКК-ВЕАМ является высоко эффективным в терапии ПМВККЛ.

Накостоев И. М., Грибанова Е. О., Грачев А. Е., Канаева М. Л., Данилина А. М.,
Журавлев В. В., Рыжко В. В.

ДЛИТЕЛЬНАЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТА СТРАДАЮЩЕГО ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРОЙ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) редкое заболевание, характеризующееся быстро прогрессирующим течением с высокой летальностью при отсутствии лечения (до 90%). В основе развития ТТП лежит глубокий дефицит ADAMTS-13, что приводит к нарушению нормального расщепления фактора фон Виллебранда и образованию тромбоцитарных тромбов в мелких сосудах большинства органов.

Цель работы. Выработать рациональный режим заместительной терапии больного ТТП на основании клинических проявлений и лабораторных данных. Оценить эффективность и безопасность длительного применения свежемороженой плазмы (СЗП).

Материалы и методы. Мужчина, 32 лет. Диагноз ТТП установлен в 2006 г. Рецидивы заболевания развивались с частотой 1 раз в 4 недели и купировались проведением 1 сеанса плазмафереза (ПФ) в объеме 1000 мл с замещением СЗП (500–600 мл). На фоне удлинения интервалов между ПФ отмечались осложнения: в 2009 г. эпизод острой почечной недостаточности (ОПН), в июне 2010 г. признаки поражения печени, в декабре 2010 г. повторный эпизод ОПН, потребовавший проведения гемодиализа (3 сеанса). Все осложнения наблюдались при содержании тромбоцитов ≤ 10 тыс./мкл и купировались проведением объемных ПФ.

Результаты и обсуждение. Установлено, что после проведения ПФ содержание тромбоцитов снижается менее 100 тыс/мкл в среднем через 2 нед и менее 50 тыс/мкл по прошествии 3 нед. На основании отсутствия ингибитора ADAMTS-13 и анамнестических данных установлена врожденная форма ТТП в связи, с чем в дальнейшем проводились трансфузии СЗП без ПФ. Учитывая динамику количества тромбоцитов, трансфузии проводятся с частотой 1 раз в 3 нед. Всего за время наблюдения пациенту проведено более 150 трансфузий, перелито около 100 л СЗП. По данным Т.Ц. Гармаевой и соавт. вероятность инфицирования вирусными гепатитами реципиентов с высокой трансфузионной нагрузкой возрастает в 2 и более раз. В нашем случае для трансфузий использовалась только карантинизированная или вирусинактивированная СЗП, что в свою очередь значительно снижает риск инфицирования. Из осложнений на трансфузии СЗП за все время наблюдения пациента 3 раза возникала реакция в виде крапивницы, которая купировалась введением антигистаминных препаратов и преднизолона.

Заключение. Таким образом, разработан оптимальный режим заместительной терапии, позволяющий больному вести активный образ жизни, продолжать работу. Несмотря на большой объем трансфузий донорской плазмы от многих доноров, пациент остается отрицательным по таким трансмиссивным инфекциям как гепатиты и ВИЧ.

Нарейко М.В., Менделеева Л.П., Сурин В.Л., Демидова Е.Ю., Покровская О.С., Кузьмина Л.А., Грибанова Е.О., Урнова Е.С., Дроков М.Ю., Фирсова М.В., Соловьев М.В., Савченко В.Г.

ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА *c-MYC* И МУТАЦИЙ В ГЕНАХ *RAS* НА ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Работа посвящена определению влияния мутаций в генах *RAS* и уровня экспрессии гена *c-MYC* на характер противоопухолевого ответа (ПО) и прогноз заболевания у больных множественной миеломой (ММ).

Материалы и методы. В исследование включены 36 больных с впервые диагностированной ММ и 9 доноров костного мозга. Средний возраст оболочки составил 56 лет (29–77 лет), доноров – 32 года (24–41 года). Индукционный этап терапии (VCD/PAD 4–6 курсов) проведен у 36 больных, из них консолидация методом трансплантации аутологичных стволовых клеток крови выполнена у 21 больного. Забор образцов костного мозга осуществляли на момент диагностики ММ. Обогащение материала CD138⁺-клетками проводили методом высокоактивной магнитной сепарации. Экспрессию *c-MYC* оценивали методом мультиплексной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (qRT-PCR). Для обнаружения мутаций в генах *RAS* проводили секвенирование 2, 3, 4-го экзонов генов *NRAS* и *KRAS* по методу Сэнгера. ПО оценивали по окончании индукционного этапа терапии. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы SPSS v.21 (IBM) по методу Каплана–Мейера.

Результаты. Получить статистически значимые данные qRT-PCR и оценить экспрессию гена *c-MYC* удалось

в 16 образцах у больных и в 9 – у доноров. Частота встречаемости гиперэкспрессии гена *c-MYC* у больных ММ составила 75%. Среднее значение *c-MYC*(2^{ΔCt}) у больных ММ – 55,014, у доноров – 7,183. Секвенирование проведено у 20 больных. Мутации в генах *RAS* выявлены у 9 больных (*NRAS* – 8; *KRAS* – 1; Σ 45%). Из 8 мутаций в гене *NRAS*, 6 обнаружены в кодоне 61, 2 – в кодоне 13. У 1 больного с аномальным геном *KRAS* выявлены две мутации в кодонах 13 и 61. Сочетание гиперэкспрессии гена *c-MYC* с мутацией в генах *RAS* выявлено у 5 больных. Общий ПО после индукции в этой группе удалось достичь у 4 больных, продолжительность которого составила 4, 8, 9 и 13 мес. В 1 случае выявлена резистентность. Показатель ОБ больных при сочетании гиперэкспрессии гена *c-MYC* с мутациями в генах *RAS* составил 40%, против 88,9%, при отсутствии одномоментной активации генов *c-MYC* и *RAS* ($p = 0,1$).

Заключение. Среднее значение уровня экспрессии гена *c-MYC* в CD138⁺-клетках у больных ММ выше, чем у доноров ($p = 0,011$). Предполагается, что сочетание гиперэкспрессии *c-MYC* с активирующими мутациями в генах *RAS* является фактором неблагоприятного прогноза при ММ. Однако, ввиду малой выборки и недостаточного периода наблюдения в нашем исследовании, эти различия оказались статистически незначимыми.

Немченко И.С., Цыба Н.Н., Челышева Е.Ю., Обухова Т.Н., Шухов О.А., Туркина А.Г.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИМАТИНИБА В ЛЕЧЕНИИ МИЕЛОИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РЕАРАНЖИРОВКОЙ ГЕНА *PDGFRA*

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

В 2008 г. в классификацию ВОЗ в группу миелопротеративных заболеваний (МПЗ) было включено редкое заболевание, ассоциированное с реаранжировкой гена *PDGFRA*. В большинстве случаев при данном заболевании образуется ген *FIP1L1-PDGFR* как следствие интерстициальной делеции 4q12.

Цель работы – оценка эффективности лечения иматинибом у пациентов с *PDGFRA*-позитивным МПЗ.

Материалы и методы. С 2003 по 2015 г. в ФГБУ ГНЦ МЗ РФ наблюдались 39 больных (м:ж 37:2) в возрасте 20–70 (медиана 39) лет. Доза иматиниба составила 100 мг/сут. Медиана наблюдения за больными, получавшими лечение, составила 2,5 года (от 1,5 мес до 12 лет). Для верификации диагноза и последующего мониторинга на фоне лечения выполнялось качественное определение экспрессии гена *FIP1L1-PDGFR* методом RT-PCR.

Результаты. Полный клинико-гематологический ответ (ПГО) получен у 36 (92%) из 39 больных; в срок от 1 до 3 мес. Молекулярный ответ (МО), определяемый как отсутствие экспрессии гена *FIP1L1-PDGFR*, достигнут

у 29 (87,9%) из 33 обследованных больных при медиане времени достижения 7 мес.

МО был утрачен у 9 больных: у 6 – в связи с прекращением приема иматиниба или снижением дозы менее 100 мг в сутки; у 3 больных, регулярно принимавших иматиниб в дозе 100 мг/сут, была зафиксирована потеря МО при сохранении ПГО. При увеличении дозы препарата до 400 мг/сут у 2 больных был вновь получен МО; в одном случае повышение дозы не производилось в связи с гематологической токсичностью.

Первичная резистентность выявлена у 3 больных: экспрессия гена *FIP1L1-PDGFR* сохранялась при последовательных исследованиях в течение более 1,5 года, при этом у 2 из них был получен и сохранялся ПГО.

Переносимость: персистирующая гематологическая токсичность 3-й степени отмечена у 1 пациента.

Заключение. Непрерывное лечение иматинибом в дозе 100 мг/сут позволяет получить стабильный полный гематологический и МО у подавляющего числа *PDGFRA*-позитивных больных. Снижение дозы и перерывы в лечении приводят к утрате ответа.

Никитин Е.А.¹, Маркарян В.Г.¹, Лобанова Н.А.¹, Шубина А.В.¹, Хуажева Н.К.¹, Захаров О.Д.¹, Бидерман Б.В.², Обухова Т.Н.², Луговская С.А.¹, Варламова Е.Ю., Птушкин В.В.¹

ВАЛИДАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕЖДУНАРОДНОГО ПРОГНОСТИЧЕСКОГО ИНДЕКСА ПО ХРОНИЧЕСКОМУ ЛИМФОЛЕЙКОЗУ

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, 125284, г. Москва, Россия; ²ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Несмотря на обилие прогностических маркеров хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), стадии по K.Rai или J.Vinet до последнего времени оставались единственным общепринятым способом стратификации больных. В 2015 г. в рамках большого многоцентрового исследования была разработана прогностическая шкала, в которой интегрированы клинические, биологические и генетические маркеры – международный прогностический индекс для ХЛЛ. Индекс разработан на основе анализа данных пациентов, включавшихся в 8 Европейских исследований и включает 5 параметров (нарушения *TP53*, мутационный статус *IgVH*, уровень $\beta 2$ -микроглобулина ($\beta 2M$) > 3,5 мг/л, стадии ХЛЛ (А против В+С) и возраст старше 65 лет).

Цель работы. Провести внешнее валидационное исследование МПИ-ХЛЛ.

Материалы и методы. В исследование включены 293 пациента, получавших терапию по программам FCR, FCR-Lite и Clb-R (хлорамбуцил и ритуксимаб). Медиана возраста больных 61 год (разброс 33–84 года). Распределение по стадиям: стадия А – 29 (10%), стадия В – 200 (69%), стадия С – 61 (21%). Вариант без мутаций *IgVH* был выявлен у 169 из 248 больных, у которых имелись данные (68%). Нарушения *TP53* (делеции и/или мутации) были выявлены у 23 (7,8%) больных. Уровень $\beta 2M$ > 3,5 мг/л выявлен у 184 (73%) из 252 больных. Медиана срока на-

блюдения за больными с момента начала терапии составила 44 мес (разброс 2,76–80,1 мес).

Результаты и обсуждение. К низкой группе риска (0–1 балл) были отнесены 48 (16%) больных, к промежуточной (2–3 балла) – 80 (27%), к высокой (4–6 баллов) – 146 (49%), очень высокой (7–10 баллов) – 19 (6%) больных. Это распределение отличается от оригинального большим числом пациентов в группе высокого риска (49% против 27% в европейской выборке) за счет пропорционального снижения больных в группах низкого (16% против 27%) и промежуточного риска (27% против 39%). МПИ достоверно распределял пациентов на 4 прогностические группы по времени до следующей терапии и общей выживаемости. Пятилетнее время до следующей терапии составило: в низкой группе 82%, в промежуточной 55%, в высокой 28% и очень высокой 14%. Пятилетняя общая выживаемость составила 97%, 77%, 64% и 14% в низкой, промежуточной, высокой и очень высокой группах соответственно. Данные нашей выборки больных близко совпадают со значениями оригинальной работы за исключением худшей выживаемости больных в группе высокого риска (14% против 23%).

Заключение. Независимое валидационное исследование, проведенное в Российской выборке, подтверждает высокую эффективность МПИ для ХЛЛ в прогнозировании течения ХЛЛ.

Никулина О.Ф.¹, Цветаева Н.В.¹, Шурхина Е.С.¹, Наумова Е.В.², Двирнык В.Н.¹, Луговская С.А.²

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ РИТУКСИМАБОМ РЕЗИСТЕНТНЫХ БОЛЬНЫХ АИГА С ТЕПЛОВЫМИ И ХОЛОДОВЫМИ АГГЛЮТИНИНАМИ (ДЛИТЕЛЬНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

¹ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ²Кафедра клинической и лабораторной диагностики ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, 125993, г. Москва, Россия

Первичная аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) с тепловыми аутоагглютинами у 20–30% больных резистентна к стандартной терапии. При наличии холодowych аутоагглютининов эффект отсутствует в большинстве случаев.

В последние годы все большее число публикаций свидетельствует об успешном лечении Ритуксимабом (РТМ) больных с аутоагрессивными заболеваниями, в том числе и резистентными формами АИГА.

Цель работы. Оценить эффективность применения препарата анти-CD20 (РТМ) у больных с резистентной АИГА. В процессе длительного наблюдения разработать оптимальную тактику предупреждения рецидивов гемолиза.

Материалы и методы. Из 89 больных с АИГА, у 28 – стандартная терапия (кортикостероиды, спленэктомия, азатиоприн) была неэффективной. Длительность заболевания составляла от 2 до 76 мес. Возраст больных 17–68 (Me 48) лет.

У 4 из 28 больных с АИГА, помимо положительной прямой пробы Кумбса, выявили – холодовые аутоантитела (титр 1:512 – 1: 64000), у 2 больных диагностировали синдром Фишера–Эванса. В период рецидива АИГА содержание гемоглобина варьировало в пределах 35–86 г/л, ретикулоцитоз – 4,5–36%, непрямо́й билирубин – 35–88 мкмоль/л.

Результаты. РТМ вводили в дозе 375 мг/м² 1 раз в неделю. Продолжительность курса 2–4 нед определяли по количеству CD19⁺, CD 20⁺ В-лимфоцитов крови: при снижении В-лф $\leq 0,5\%$, на 7-й день курса ограничивались двумя введениями РТМ; если же В-лф было более 0,5–1% – курс состоял из 4 введений. Ответ был очевиден через 2–8 нед (Me 48 дней): постепенное повышение гемоглобина и эритроцитов, снижение концентрации ретикулоцитов, непрямо́го билирубина и нормализация распределения эритроцитов по плотности на протяжении 2–3 мес. Полной ремиссии АИГА достигли у 17 (61%) больных, частичной – у 35%. У 4 больных АИГА титр холодowych антител снизился в 3–4 раза и уменьшение клинических симптомов заболевания. При угрозе рецидива АИГА у 10 больных, повторные курсы РТМ (№2–4) пролонгировали ремиссию (12–28 мес), с увеличением промежутков между последующими курсами РТМ. Общая продолжительность ремиссии составляет: полной от 9 до 87 (Me 36) мес, частичной – 6–76 мес.

Заключение. Терапия РТМ резистентной формы АИГА приводит к длительному прекращению гемолиза у большинства (96%) больных. Высокая эффективность РТМ у больных с холодowymi агглютинами приводит к полной социальной адаптации и поднимает вопрос о новой тактике лечения данной формы АИГА.

Новиков В.А., Галстян Г.М., Костина И.Э.

НОВЫЙ СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) проявляется накоплением внесосудистой воды легких (ВСВЛ). Одним из методов оценки поражения легких при ОРДС является количественная КТ легких.

Цель работы – оценить возможность использования количественной КТ для оценки тяжести поражения легких при ОРДС.

Материалы и методы. В исследование включены 39 больных с ОРДС и 22 больных без поражения легких. 39 больным с ОРДС выполнялась КТ легких, с помощью транспульмональной термодилуции исследовался индекс внесосудистой воды (ИВСВЛ). В контрольную группу были включены больные без поражения легких, которым выполнялась КТ грудной клетки. КТ изображения анализировали с помощью программы «Мультивокс». Оценивали объем, массу, удельную массу легких. Выделяли гипервентилируемые (от -1000 до -901 HU), нормально вентилируемые (от -501 до -900 HU), плохо вентилируемые регионы (от 0 HU до 500 HU).

Результаты. У больных без поражения легких объем нормально вентилируемых регионов составил 69%, гипервентилируемых – 29%, плохо вентилируемых – 2,2%. У больных с ОРДС объем гипервентилируемых регионов составил 2%, нормально вентилируемых – 71%, плохо

вентилируемых – 27%. У больных без поражения легких масса гипервентилируемых регионов составила 14%, нормально вентилируемых – 74%, плохо вентилируемых – 12%, а у больных с ОРДС масса этих регионов составила 0,4%, 46% и 59% соответственно. Объем легких у больных с ОРДС был в 1,5 раза меньше, а масса – в 1,5 раз больше, чем у больных без поражения легких. Зная объем и массу легких, рассчитывали удельную массу легких по отношению массы к объему легких. ОРДС диагностируется при увеличении удельной массы легких 0,21 г/мл и более. Специфичность теста составила 75%, чувствительность 83%, (AUC 0,88). Выявлена корреляция между удельной массой легких и коэффициентом оксигенации ($r = -0,51$; $p < 0,05$), удельной массой легких и статическим комплайансом ($r = -0,50$; $p < 0,05$), удельной массой легких и индексом ВСВЛ ($r = 0,45$; $p = 0,001$). После лечения ОРДС соотношение гипер-, нормо- и плохо вентилируемых регионов легких становилось таким же, как и у больных без поражения легких.

Заключение. Количественная КТ легких позволяет оценить тяжесть легочного поражения при ОРДС, выявить изменения структуры различных легочных компартментов. ОРДС диагностируется при удельной массе легких более 0,21 г/мл.

Овсянникова Е.Г.¹, Лазорко Н.С.¹, Сбитякова Е.И.¹, Ломаиа Е.Г.¹, Мартынкевич И.С.², Шуваев В.А.², Абдулкадыров К.М.², Мачюлайтене Е.Р.³, Ильина Н.А.⁴, Корягина Е.В.⁴, Зарицкий А.Ю.¹

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАННЕГО ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗОЙ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА НА ТЕРАПИЮ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ИМАТИНИБОМ

¹ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», 197341, г. Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, 193024, г. Санкт-Петербург, Россия; ³ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия;

⁴Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская больница №15», 198205, г. Санкт-Петербург, Россия

Использование в терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) кардинально изменило течение заболевания и позволило прогнозировать уже отдаленные результаты терапии. Одними из наиболее широко используемых в России и Европе прогностических рекомендаций стали на сегодняшний день рекомендации предложенные экспертами Европейской Сети Лейкозов (ЕСЛ), которые однозначно определяют тактику ведения пациента с оптимальным ответом на терапию и неудачей лечения. Однако для промежуточной группы, получившей название «предупреждение», терапевтическая тактика остается не определена.

Цель работы. Оценить отдаленные результаты терапии иматинибом (ИМ) у пациентов группы риска «предупреждение».

Материалы и методы. В исследование включены 175 пациентов с хронической фазой ХМЛ, получавших иматиниб 400 мг в 1-й линии терапии. Оценку ответа на терапию ИМ производили согласно критериям ЕСЛ 2013 по уровню цитогенетического ответа (ЦГО) на 3 мес от начала лечения.

Результаты и обсуждение. На 3 мес терапии среди 88 пациентов, включенных в исследование, 57%, 26% и

17% соответствовали критериям «оптимального» ответа, «предупреждения» и «неудачи лечения» соответственно. Ретроспективно в оцениваемой группе «предупреждение» не проводилось никаких модификаций терапии. Повторную оценку ЦГО на 6 мес терапии проводили у 19 из 23 пациентов данной группы: 3 пациента достигли оптимальный ответ, 8 сохранили показатели в рамках критериев «предупреждения», у 8 пациентов зарегистрирована неудача лечения. При этом в целом полный ЦГО в группе «предупреждение» на продолжающейся терапии ИМ составляет 65%, с медианой достижения 12,8 мес. Этот показатель в группе «оптимального» ответа составил 84% среди пациентов с частичным ЦГО на 3 мес терапии. В то же время общая выживаемость пациентов из группы «предупреждение» составила 83%, была ближе к показателям группы «неудача лечения» (72%; $p = 0,334$) и при этом достоверно отличалась от группы «оптимального» ответа (100%; $p = 0,03$).

Заключение. Низкие показатели полного ЦГО и общей выживаемости пациентов из группы риска «предупреждение» могут являться показанием для проведения более агрессивной тактики лечения пациентов из данной прогностической группы.

Охмат В.А., Мальчикова А.О., Паровичникова Е.Н., Грибанова Е.О., Кравченко С.К.,
Галстян Г.М., Клясова Г.А.

ИНВАЗИВНЫЕ МИКОЗЫ, ВЫЗВАННЫЕ ПЛЕСНЕВЫМИ ГРИБАМИ NON-*ASPERGILLUS* У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

За последние годы выросла частота ИМ, вызванных плесневыми грибами non-*Aspergillus*, среди больных гемобластозами.

Целью исследования было изучить клинические проявления и результаты лечения ИМ, вызванных плесневыми грибами non-*Aspergillus* у больных гемобластозами.

Материалы и методы. ИМ диагностировали на основании критериев EORTC/MSG (2008).

Результаты и обсуждение. В исследование (2005–2014 гг.) были включены 24 больных (11 мужчин и 13 женщин, медиана возраста 52,5 года) с ИМ (доказанный у 9 и вероятный у 15). Мукормикоз был у 62,5% (*Mucor* spp. у 6, *Rhizopus* spp. у 4, *Lichthemia* spp. у 3, *Rhizomucor* spp. у 2), другие редкие ИМ у 37,5% (*Fusarium* spp. у 4, *Acremonium* spp. у 4, *Alternaria* spp. у 1) больных. Основными характеристиками пациентов с ИМ были: преобладание у больных острыми лейкозами (62,5%), диагностика в индукции ремиссии у 47%, отсутствие иммуносупрессивных препаратов у 8%, применение глюкокортикостероидов у 58%, гранулоцитопения у 88% с медианой длительности 36 (4–188) дней, диагностика ИМ на фоне лечения антимикотиками (АМ) у 42%. На фоне приема АМ достоверно чаще диагностировали мукормикоз в сравнении с другими ИМ (60% vs 11%; $p = 0,02$).

Поражение легких было у 23 (96%) больных, околоносовых пазух – у 1 (4%). Диссеминация констатирована у

9 (38%) больных (у 6 в головной мозг, у 5 в печень/селезенку, у 4 в мягкие ткани, у 2 в почки, у 2 в средостение), из них у 7 было поражение двух и более органов. Манифестация ИМ с температурой ниже 37,5°C была у 6 (25%) из 24 больных. Бронхоальвеолярный лаваж выполняли 23 больным, из них культура грибов была получена в 74% образцах. Биопсию проводили 9 (38%) больным и во всех случаях были выделены плесневые грибы. В одном случае *Fusarium* spp. были выделены из мокроты. АМ назначали всем больным, преобладала монотерапия над сочетанием АМ (83% vs 17%). При мукормикозе (15) чаще использовали липидный комплекс амфотерицина-В и амфотерицин-В дезоксихолат (47% и 27%), при других ИМ (9) – вориконазол (67%). Хирургическое лечение было проведено 5 больным. Общая выживаемость (90 дней) составила 42% и была сравнима при мукормикозе и других ИМ (40% vs 44%).

Заключение. ИМ, вызванные плесневыми грибами non-*Aspergillus*, преобладали у больных с острыми лейкозами и без ремиссии основного заболевания. Дополнительным фактором риска возникновения мукормикоза была предшествующая терапия АМ. Поражение легких имели 96% больных, а диссеминацию 38%. В лечении мукормикоза чаще использовали амфотерицин-В, других ИМ – вориконазол. Общая летальность у больных гемобластозами и ИМ составила 58%.

Паина О.В., Козлов А.В., Боровкова А.С., Кожокар П.В., Разумова С.В., Екушов К.А., Слесарчук О.А.,
Моисеев И.С., Пирогова О.В., Алянский А.Л., Бабенко Е.В., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ЦИКЛОФОСФАНА В РЕЖИМЕ ПРОФИЛАКТИКИ РТПХ У ДЕТЕЙ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) – единственно действенный метод лечения для многих пациентов с острыми лейкозами (ОЛ). Развитие острой реакции трансплантат против хозяина (ОРТПХ) значительно ухудшает результаты терапии. Эффективность стандартной профилактики (СП) РТПХ с использованием циклоsporина А (ЦСА), такролимуса (Такро), сиролимуса (Сиро) ограничена. Накоплен значительный опыт посттрансплантационного применения циклофосфана (ПТЦф, 50 мг/кг на Д +3 и +4) для профилактики РТПХ у взрослых пациентов. Опыт применения ПТЦф у детей незначителен.

Цель работы. Оценить безопасность и эффективность профилактики РТПХ с применением ПТЦф при алло-ТГСК у детей с ОЛ.

Материалы и методы. В исследование включены 132 ребенка (медиана возраста 8 лет, 0–19 лет) с ОЛЛ ($n = 78$), ОМЛ ($n = 52$), ЮММЛ ($n = 2$). На момент алло-ТГСК часть пациентов находилась в 1–2-й ремиссии, часть относилась к «группе спасения» (первично-резистентные, резистентный рецидив, 3–4-я ремиссия). Выполнено сравнение результатов в двух группах: ПТЦф (83 пациента, из них 33 в 1–2-й ремиссии, 50 пациентов «группы спасения»), СП (49 пациентов, из них 15 в 1–2-й ремиссии, 34 пациента «группы спасения»). ТГСК в группах ПТЦф и СП выполняли от совместимого родственного ($n = 1$), неродственно-

го ($n = 25$) или гаплоидентичного ($n = 57$) донора ($n = 1$, $n = 25$, $n = 57$ и $n = 3$, $n = 6$, $n = 39$ соответственно). Режимы кондиционирования: МАК+АТГ ($n = 29$), МАК+ПТЦф ($n = 36$), РИК+АТГ ($n = 20$), РИК+ПТЦф ($n = 47$). Все больные в группе ПТЦф получили базовую профилактику (БП) ОРТПХ: ЦСА или Такро, ММФ или Сиро с Д+5. В группе СП БП проводилась ингибиторами кальциневрина, ММФ и МТХ. Медиана наблюдения составила 13,5 мес. Для статистического анализа использован пакет SPSS V19.

Результаты. Статистически значимых различий в вероятности приживления трансплантата между группами ПТЦф и СП не выявлено (73,5 и 81,6% соответственно; $p = 0,4$). Кумулятивная частота развития ОРТПХ II–IV стадии достоверно ниже в группе ПТЦф (19,7 и 60%; $p = 0,000$). Статистически значимых различий в кумулятивной частоте рецидивов и смертности от осложнений ТГСК не выявлено (44,5 и 50%; $p = 0,7$; 14,8 и 25%; $p = 0,9$ соответственно). Годовая ОВ была одинаковой в обеих исследуемых группах (54,2% в группе ПТЦф и 53,1% в группе СП; $p = 0,5$).

Заключение. Применение ПТЦф в комбинации с ингибиторами кальциневрина и ММФ или Сиро – это безопасный и оправданный метод профилактики ОРТПХ при алло-ТГСК у детей с ОЛ, достоверно снижающий частоту развития ОРТПХ. Применение ПТЦф не влияет на вероятность приживления трансплантата и частоту посттрансплантационных осложнений.

Петинати Н.А., Бигильдеев А.Е., Шипунова И.Н., Попова М.Д., Дризе Н.И., Капранов Н.М., Давыдова Ю.О., Гальцева И.В., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.

ИЗМЕНЕНИЯ ОСНОВНЫХ СВОЙСТВ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПОД ДЕЙСТВИЕМ ИНТЕРФЕРОНА

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Известно, что интерферон гамма (ИНФ γ) стимулирует иммуномодулирующие свойства мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (МСК). Повышается уровень экспрессии регулирующих иммунный ответ генов, таких как IDO1, CSF1, IL-6 и др. Одновременно МСК начинают экспрессировать молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС) 2-го типа. Для клинического применения МСК имеет большое значение повышение их иммуномодулирующих функций.

Цель работы. Подобрать условия повышения иммуномодулирующих свойств МСК с помощью ИНФ γ , не влияющие на экспрессию молекул МНС.

Материалы и методы. МСК выделяли из костного мозга доноров и культивировали стандартным методом. На 2-м пассаже в среду культивирования добавляли ИНФ γ в концентрациях 200 и 500 ЕД/мл среды на 4 ч, на 2-е и на 3-е суток. Экспрессию иммуномодулирующих генов определяли методом ПЦР в режиме реального времени. Экспрессию на уровне белка изучали методом иммуноферментного анализа. Уровень экспрессии МНС определяли методом проточной цитофлюориметрии.

Результаты и обсуждение. Показано, что уровень экспрессии IDO1, CSF1, IL-6 достоверно повышается при добавлении 200 и 500 ЕД/мл ИНФ γ на 4 ч (в 260 раз, 5,5 раз и

2,6 раз при добавлении 200 ЕД/мл и в 362 раза, 7 раз и 2,6 раза при добавлении 500 ЕД/мл соответственно). Через 1 сутки после отмывания ИНФ γ достоверно повышенной остается только экспрессия IDO1. При добавлении ИНФ γ на 2 и 3 суток уровень экспрессии этих генов достоверно не повышается. Анализ экспрессии белков IDO1 и CSF1 не выявил существенных отличий между контрольными и обработанными ИНФ γ клетками. Уровень экспрессии HLA-DR через 4 ч с ИНФ γ не изменяется, однако, после отмывки ИНФ γ он постепенно дозозависимо возрастает, достигая через 48 ч при добавлении ИНФ γ 500 ЕД/мл увеличения более чем в 8 раз. Уровень экспрессии HLA-ABC также постепенно повышается после обработки МСК ИНФ γ .

Заключение. Полученные данные показывают, что добавление 200 ЕД/мл ИНФ γ на 4 ч к МСК, значительно и достоверно повышает уровень экспрессии иммуномодулирующих генов в этих клетках, минимально изменяя экспрессию молекул HLA-ABC и HLA-DR в первые часы после отмывки. Таким образом, предварительные данные позволяют заключить, что для возможного клинического применения предпочтительнее добавление ИНФ γ в дозе 200 ЕД/мл на 4 ч непосредственно перед съемом культуры для введения.

Петрова Е.В., Мартынкевич И.С., Полушкина Л.Б., Мартыненко Л.С., Иванова М.П., Цыбакова Н.Ю., Клеина Е.В., Шабанова Е.С., Чечеткин А.В., Абдулкадыров К.М.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА RS11554137 В ГЕНЕ *IDH1* НА ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, 193024, г. Санкт-Петербург, Россия

Примерно у 10% больных ОМЛ детектируют полиморфизм rs11554137 в гене *IDH1*. Данные о влиянии полиморфизма на прогноз течения заболевания у больных ОМЛ противоречивы.

Цель работы. Исследовать частоту встречаемости и прогностический потенциал полиморфизма rs11554137 в гене *IDH1*, а также его сочетание с клинико-гематологическими особенностями и вариантом кариотипа у больных ОМЛ.

Материалы и методы. В исследование включены 112 больных ОМЛ. Возраст больных составил от 18 до 86 лет (медиана 55 лет). Цитогенетический анализ выполняли на G-дифференциально окрашенных хромосомах. Скрининг aberrаций в гене *IDH1* проводили методом ПЦР в режиме реального времени с дальнейшим анализом кривых плавления.

Результаты и обсуждение. Полиморфизм в гене *IDH1* (rs11554137) был обнаружен у 7,1% больных ОМЛ. Распределение больных ОМЛ в зависимости от морфологического варианта показало, что полиморфизм чаще встречался у больных с М4-вариантом ОМЛ ($p = 0,005$). Все пациенты с полиморфизмом rs11554137 были с *de novo* ОМЛ. Медиана возраста больных с полиморфизмом rs11554137 составила 58 лет и была статистически значимо выше в сравнении с медианой возраста пациентов без полимор-

физма (55 лет) ($p = 0,005$). У пациентов с нормальным кариотипом полиморфизм rs11554137 в гене *IDH1* встречался в 9,6% (у 5 из 52 больных с НК ($p = 0,334$), у 3 пациентов с полиморфизмом найден неблагоприятный кариотип ($p = 0,052$). Все пациенты с полиморфизмом rs11554137 в гене *IDH1* также обследованы на наличие мутаций в генах *FLT3*, *NPM1*, *NRAS*, *CKIT* и *DNMT3A*. Только у 2 больных полиморфизм в гене *IDH1* встречался одиночно. У остальных пациентов полиморфизм rs11554137 сочетался с мутациями в генах: *DNMT3A+*, *FLT3-TKD+*, *NPM1+*, *FLT3-ITD+/DNMT3A+*, *FLT3-ITD+/FLT3-TKD+/DNMT3A+* и у 2 больных – с *FLT3-ITD*. Сравнительный анализ медианы общей и безрецидивной выживаемости пациентов с полиморфизмом и без него показал значимые различия: 5,8 мес и 12,8 мес ($p = 0,046$) и 4,2 мес и 9,5 мес ($p = 0,004$) соответственно.

Заключение. Полиморфизм rs11554137 в гене *IDH1* является достаточно частым событием у больных ОМЛ. Ассоциируется как правило с М4-вариантом заболевания и более высокой медианой возраста пациентов в сравнении с больными без полиморфизма. Значительный прогностический потенциал полиморфизма rs11554137 в гене *IDH1* позволяет рассматривать его как неблагоприятный маркер, коррелирующий с высоким риском рецидива заболевания и низкой выживаемостью.

Полетаев А.В., Жарков П.А., Грачева М.А., Серегина Е.А., Пшонкин А.В.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА «ТРОМБОРИСК» У ДЕТЕЙ С ТРОМБОЗОМ ГЛУБОКИХ ВЕН НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) является нередкой сопутствующей патологией при лечении детей со злокачественными новообразованиями (ЗН). Наряду с исключением вторичных причин тромбоза, данные пациенты требуют тщательного обследования на маркеры гематогенной тромбофилии, часть которых относится к системе протеина С. В настоящее время имеется простой и удобный метод определения нарушений в данной системе – Тромбориск. Исходя из данных, полученных в когортах взрослых пациентов, этот метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью, однако диагностическая значимость данного теста у детей до сих пор не исследована.

Цель работы. Определить чувствительность и специфичность метода Тромбориск в отношении нарушений в системе протеина С у детей с ТГВ на фоне терапии ЗН.

Материалы и методы. Проспективным методом была набрана группа пациентов 30 детей в возрасте 1–16 лет, с объективно подтвержденным ТГВ, в возрасте 1–16 лет ($n = 30$), которым проводили лечение ЗН в условиях стационара. До начала антикоагулянтной терапии были проведены следующие исследования: определение активности протеина С (ПСа), концентрации свободного протеина S (ПСсв), выявление присутствия волчаночного антикоагулянта (ВА с ядом гадюки Рассела – ВАЯГР и с кварцевым активатором – ВАКА) и резистентности к про-

теину С (РАПС), а также проведен тест «Тромбориск». За снижение ПСа и ПСсв принималось значение менее 70%, за наличие РАПС – значение менее 2,2. За положительное значение теста Тромбориск была принята величина менее 82,5%. За положительное значение ВАЯГР и ВАКА принимали показатель более 1,2.

Результаты и обсуждение. Снижение ПСа зарегистрировано у 13 пациентов, ПСсв – у 13, положительный тест на ВАЯГР – у 2 пациентов (определяли у 29 пациентов), ВАКА – у 7 (определяли у 29 пациентов), РАПС – у 2 детей. То или иное нарушение определено у 23 больных. Положительное значение теста «Тромбориск» обнаружено у 21 ребенка, при этом в 18 случаях это соответствовало изменениям в системе протеина С. Чувствительность теста «Тромбориск» составила 0,78%, специфичность – 0,71%, прогностическая ценность положительного результата – 0,9%, отрицательного результата – 0,5%. Коэффициент корреляции Спирмена (КС) между значением теста «Тромбориск» и активностью протеина С составил 0,47 ($*p = 0,03$), содержанием концентрации свободного протеина S – 0,18 ($p = 0,42$) и РАПС – 0,53 ($*p = 0,01$).

Заключение. Метод «Тромбориск» является чувствительным и эффективным инструментом, применимым для скрининга нарушений в системе протеина С у детей с ТГВ.

Полушкина Л.Б., Мартынкевич И.С., Шуваев В.А., Фоминых М.С., Шихбабаева Д.И., Петрова Е.В., Мартыненко Л.С., Иванова М.П., Цыбакова Н.Ю., Шабанова Е.С., Жернякова А.А., Саврилова А.М., Абдулкадыров К.М.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ МИЕЛОФИБРОЗОМ

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, 193024, г. Санкт-Петербург, Россия

В основе патогенеза первичного миелофиброза (ПМФ) лежит клональный миелолиферативный процесс. Генетические нарушения в опухолевых клетках включают мутации генов *JAK2*, *MPL*, *CALR*, хромосомные аберрации, эпигенетические изменения. Вариабельность клинического течения ПМФ у пациентов с разными клональными маркерами (КМ) и эпигенетическим статусом требует пристального изучения для возможной стратификации групп риска.

Цель работы. Оценить выживаемость пациентов в группах с различными КМ и эпигенетическим статусом.

Материалы и методы. В исследование включены 89 пациентов с диагнозом ПМФ, медиана возраста 59 лет (19–82 лет). У всех пациентов проводили определение *JAK2*V617F-статуса, при *JAK2*⁺ детектировали мутации в 515 кодоне гена *MPL* и мутации 9 экзона гена *CALR*. У 73 пациентов выполнен анализ генов *ASXL1* и *EZH2* методом кривых плавления с последующим секвенированием, у 39 больных – цитогенетическое исследование.

Результаты и обсуждение. КМ выявлены у 64 больных: *JAK2*⁺ у 41 (46,1%) из 89, *CALR*⁺ у 19 (21,3%), *MPL*⁺ у 4 (4,5%) случаев. Тройными негативными по КМ (ТН) были 25 (28,1%) из 89 пациентов. Медиана выживаемости ТН пациентов была наименьшей и составила 4 года ($p = 0,047$), *JAK2*⁺ 11,9 года. У *CALR*⁺ и *MPL*⁺ пациентов

при сроке наблюдения 10 и 4 года соответственно, медиана выживаемости достигнута не была. По результатам цитогенетического исследования выделены две группы пациентов: 1-я группа – 20 пациентов с нормальным и 5 – с кариотипом *del(13)(q22)*, *del(20)(q12)*, *add(6)(p25)*, *del(6)(q15)*; 2-я группа – 13 пациентов с комплексными нарушениями кариотипа и аберрациями +8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p-. Медиана выживаемости пациентов 1-й группы – 7,4 года, 2-й группы – 4,5 года. Неблагоприятный кариотип не встречался у 8 больных с *CALR*⁺, однако обнаружен у 6 (35%) из 17 больных с *JAK2*⁺ и у 7 (54%) из 13 с ТН ($p = 0,053$). Обнаружено 18 мутаций в гене *ASXL1* у 16 (21,9%) пациентов. Статистически значимо чаще мутации встречались у пациентов *CALR*⁺ и ТН, чем у *JAK2*⁺ (у 6 из 16 и у 8 из 24 против 2 из 29; $p = 0,037$ и $p = 0,044$ соответственно). У 2 ТН пациентов выявлены мутации гена *EZH2*. В обоих случаях мутации сочетались с нарушениями гена *ASXL1*.

Заключение. Характер КМ, наличие цитогенетических аберраций и эпигенетических изменений могут быть взаимосвязаны с различным прогнозом течения ПМФ. Отсутствие КМ и наличие неблагоприятного кариотипа ассоциировано со снижением общей выживаемости. Влияние эпигенетического статуса на прогноз больных требует дальнейшего изучения.

Попова Н.Н., Паровичникова Е.Н., Кузьмина Л.А., Васильева В.А., Дроков М.Ю., Сорокина Т.В., Михальцова Е.Д., Королева О.М., Дубняк Д.С., Савченко В.Г.

КОНДИЦИОНИРОВАНИЕ ТРЕОСУЛЬФАНОМ ПЕРЕД АЛЛО-ТГСК У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

С 1983 г. одним из основных миелоаблативных режимов предтрансплантационного кондиционирования (ПТК) оставался режим бусульфана (Bu) 16 мг/кг + циклофосфан (Cy) 120 мг/кг (G.Santos и соавт.). Однако, со временем накапливались данные о развитии таких значимых осложнений при использовании Bu, как ВОБ, судороги, миастения, печеночная и легочная недостаточность, геморрагический цистит, энтеропатия, поражения кожи, а также более поздние осложнения – фиброзы (печени, легких), катаракта и др. Использование треосульфана стало альтернативным решением в режиме ПТК сначала у детей, а затем у взрослых пациентов.

Цель работы – исследование токсичности и эффективности треосульфана в миелоаблативном режиме ПТК.

Материалы и методы. За период 2013–2015 г. в отделение химиотерапии гемобластозов и ТКМ ФГБУ ГНЦ МЗ РФ из 126 алло-ТГСК 18 (8 мужчин, 10 женщин) выполнено в режиме треосульфан 36 г/м² + Су 120 мг/м². 9 алло-ТГСК проведено больным ОМЛ, 6 – ОЛЛ, 2 – МПЗ, 1 – МДС. Медиана возраста больных составила 27 (19–40) лет. Цитогенетические нарушения выявлены у 4 больных ОМЛ (Ph⁺ – 1, t(3;5) – 1, t(8;21) – 1, трисомия 8 – 1), у 5 ОЛЛ (4 – Ph⁺, 1 с перестройкой гена *MLL*).

В качестве источника трансплантата использовали костный мозг ($n = 13$), СКК ($n = 5$). У 7 пациентов транс-

плантация от родственных доноров, у 6 – от неродственных полностью совместимых доноров, у 5 – от частично совместимых неродственных доноров. У 2 больных выполнена 2-я алло-ТГСК с ПТК треосульфаном в связи с отторжением трансплантата. Всем больным проводили ИСТ (в большинстве циклоспорин А, метотрексат, мофетил микофенолат).

Результаты и обсуждение. На момент анализа живы 14 (77,7%) больных. 100% донорская химера на +30-й день достигнута у 12 (66%), из них у 3 в дальнейшем наблюдался убывающий донорский химеризм, в последующем – отторжение (50% и более собственного кроветворения). На +90-й день у 8 (44,4%) больных зафиксировано отторжение, еще у 3 (16,7%) – рецидив заболевания. Умерли 4 больных, из них 1 в результате рецидива, 3 – инфекционных осложнений.

Заключение. Не зафиксировано серьезных токсических осложнений при ПТК треосульфаном. Однако отмечен высокий риск (47,1%) развития отторжения трансплантата у больных из группы высокого риска. Таким образом, треосульфаносодержащий режим ПТК зарекомендовал себя как режим пониженной токсичности, но не как миелоаблативный. Возможно его использование будет оправдано у больных старшей возрастной группы и у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией.

Романова Е.В.¹, Сараева Н.О.^{1,2}, Капорская Т.С.¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ММ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОМОРБИДНОСТИ

¹ГБУЗ Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница, 664049, г. Иркутск, Россия; ²ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, 664003, г. Иркутск, Россия

Множественная миелома (ММ) – это злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Множественной миеломой болеют преимущественно лица пожилого возраста с различными сопутствующими заболеваниями. Современные подходы к лечению больных ММ определяются возрастными границами и наличием сопутствующей патологии (коморбидностью).

Цель работы. Изучить эффективность лечения у больных ММ в зависимости от коморбидности.

Материалы и методы. В исследование включено 159 больных ММ. Для оценки сопутствующей патологии использовали индекс коморбидности CIRS – кумулятивная шкала рейтинга заболевание. Состояние органов и систем оценивалась в дебюте заболевания. В зависимости от исходного уровня коморбидности пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу включили 108 больных с низким уровнем коморбидности, во 2-ю группу – 51 больных со средним уровнем коморбидности. Группы были сопоставимы по возрасту и проводимой химиотерапии.

Результаты и обсуждение. Проведена оценка эффективности лечения больных ММ, имеющих исходно низкий и средний уровень коморбидности. По полученным

данным доля пациентов 1-й группы с исходно низким уровнем коморбидности, имеющих полную и частичную ремиссии была статистически значимо выше, чем среди пациентов 2-й группы со средним уровнем коморбидности ($p = 0,002$ и $p = 0,01$ соответственно). Статистически значимых различий в получении очень хорошей частичной ремиссии между группами не получено ($p = 0,55$). Доля больных с минимальным ответом и прогрессией заболевания была достоверно выше среди пациентов с исходно средним уровнем коморбидности по сравнению с пациентами с низким уровнем коморбидности ($p = 0,0002$ и $p = 0,035$ соответственно). Группу ответивших на лечение составили пациенты с полной, очень хорошей частичной и частичной ремиссией. В 1-й группе ответивших на лечение было 69 (63,9%) человек, во 2-й группе – 12 (23,5%). Как видно, в 1-й группе пациентов с низким уровнем коморбидности в момент диагностики заболевания доля ответивших на лечение была статистически значимо выше, чем среди пациентов со средним уровнем коморбидности ($p = 0,0001$).

Заключение. Коморбидность существенно влияет на эффективность химиотерапии у больных ММ. Ответ на проводимое лечение был статистически значимо выше у пациентов с более низким уровнем коморбидности ($p = 0,0001$).

Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Соколов А.Н., Клясова Г.А., Куликов С.М.
и Российская Группа по изучению ОЛ

ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОМЛ ПО ПРОТОКОЛУ ОМЛ-10: РОССИЙСКОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Российское многоцентровое рандомизированное исследование ОМЛ-10 ставило своей задачей оценку эффективности 2 курсов консолидации [либо (1-я ветвь) с цитарабином в стандартной дозе (7+3), либо (2-я ветвь) в высокой дозе (ВДЦ 1 г/м² 2 раза в день 1–3 дня) в сочетании с идарубицином (8 мг/м² 3 дня) и митоксантроном (10 мг/м² 3 дня)] после выполнения 2 индукционных курсов 7+3 с даунорубицином в дозе 60 мг/м² на введение и последующей поддерживающей терапией 6 курсами 5+5 (цитарабин+6МР).

Материалы и методы. С января 2010 по январь 2013 г. в исследование были включены 250 больных ОМЛ из 20 гематологических центров РФ. 125 больных: 45 лет (17–59 лет), 73 (58,4%) женщин и 52 (41,6%) мужчин были рандомизированы на 1-ю ветвь, 125 – на 2-ю ветвь: 43 года (16–60 лет), 69 (55,2%) женщин и 56 (44,8%) мужчин. 212 больных были включены в анализ, выполненный в сентябре 2015 г. (о 39 больных нет сведений). Цитогенетические данные представлены у 75% больных: на 1-й ветви 17,3% отнесено к благоприятной группе по цитогенетике, 66,7% – промежуточного риска, 16% – неблагоприятного риска; на 2-й ветви – 20%, 53,6%, 21,4% соответственно.

Результаты. Достижение ПР наблюдалось у 153 (72,2%), резистентность – у 28 (13,2%), смерть в индукции у 31 (14,6%) больных; смерть в ПР наступила 22 (14,4%) из 153 больных. Общая выживаемость (ОВ) в течение 5 лет всех больных составила 30,7%, безрецидив-

ная (БРВ) – 32,7%. Различий в ОВ и БРВ у больных 1-й и 2-й ветви не было: 31,6% и 29,8%; 39,6% и 25,8% соответственно. При достижении ПР после 1-го курса БрВ на 1-й ветви составила 44%, на 2-й – 31%; после 2-го курса – 34 и 20%. В мультивариантном анализе (МА, модель Кокса), включившем пол, возраст, вариант рандомизации, инициальный лейкоцитоз и число тромбоцитов, % бластных клеток в ПК и КМ, группу риска по цитогенетике, альбумин и ЛДГ, достижение ПР после 1-го или 2-го курса, выполнение аллогенной ТГСК в 1-й ПР, определены факторы, статистически значимо негативно влиявшие на показатели 5-летней ОВ и БРВ: неблагоприятная цитогенетическая группа (HR = 1,9; $p = 0,014$ и HR = 3,047; $p = 0,0049$ соответственно), достижение ПР после 2-го курса (HR = 2,4; $p = 0,003$ и HR = 2,3; $p = 0,007$) и невыполнение аллогенной ТГСК в 1-й ПР (HR = 4,71; $p = 0,001$ и HR = 4,9; $p = 0,006$).

Заключение. Консолидация ВДЦ не имеет преимуществ перед консолидацией с цитарабином в стандартных дозах при использовании высокой суммарной дозы антрациклинов. Высокодозная консолидация не улучшает долгосрочные результаты выживаемости больных из различных групп риска: при достижении ПР после 2-го курса и из промежуточной/неблагоприятной группы риска по цитогенетике. При достижении ПР после 2-го курса химиотерапии только выполнение алло-ТГСК позволяет получить долгосрочные результаты, сопоставимые с таковыми в группах благоприятного прогноза.

Салимов Э.Л., Каабак М.М., Рагимов А.А., Байрамалибеи И.Э., Дашкова Н.Г.

ПЛАЗМАФЕРЕЗ ПРИ АВО-НЕСОВМЕСТИМОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

РГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия; ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», 119991, г. Москва, Россия

Одним из способов решения проблемы дефицита донорских органов является родственная трансплантация. Однако, часто единственно возможный донор не совпадает с реципиентом по групповым антигенам. Использование плазмафереза с целью элиминации антигрупповых антител у реципиентов делает возможной пересадку АВО-несовместимого трансплантата.

Цель работы. Изучение эффективности использования плазмафереза при АВО-несовместимой трансплантации почки. Целью применения плазмафереза являлось снижение титра АВО-антител в крови реципиента до уровня 1:8 и ниже.

Материалы и методы. Было изучено 45 случаев подготовки пациентов к АВО-несовместимой трансплантации, проходивших лечение на базе отделения трансплантации почки РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского с 2008 по 2014 гг. Плазмаферез проводили на аппаратах фирмы Haemonetics PCS-2 и «Гемофеникс» с плазменным фильтром «Роса». Удаляли не менее 100% ОЦП со скоростью 400–1200 мл/ч. В качестве сосудистого доступа использовали артериовенозную фистулу или катетер в подключичной вене. Как правило, на момент процедуры гематокрит колебался в пределах 25–35%. Заместительная терапия составляла 70–150% от объема удаленной плазмы. У реципиентов моложе 15 лет более 50% объема заместительной терапии составлял 5% раствор альбумина, 10–25% све-

жезамороженная донорская плазма, около 25% объема – растворы кристаллоидов. У взрослых реципиентов: 50% – СЗП, 50% – растворы кристаллоидов.

Результаты и обсуждение. Начальный уровень антител варьировал в пределах от 1:32 до 1:4. В зависимости от исходного титра варьировало и количество необходимых процедур плазмафереза. В группе с начальным уровнем антител 1:32 в среднем на одного реципиента пришлось 9,3 процедуры высокообъемного плазмафереза, в группе с титром 1:16 – 8,4 процедуры, в группе с титром 1:8 – 3,1 процедуры, в группе с титром 1:4 – 1,7 процедуры. Из 45 пациентов у 7 не удалось снизить титр антигрупповых антител, по причине чего трансплантации были отменены. Также было зафиксировано 8 случаев потери трансплантата и смерть 2 реципиентов. В 3 случаях потребовалось провести дополнительную серию плазмаферезов после трансплантации в связи с ростом титра антигрупповых антител. В целом, у 38 (73%) из 45 пациентов с групповой несовместимостью, удалось снизить титр до субнормальных величин и провести пересадку АВО-несовместимого почечного трансплантата.

Заключение. На основании приведенных данных можно сделать вывод об эффективности использования экстракорпоральных методов гемокоррекции – плазмафереза в комплексе подготовки пациентов к АВО-несовместимой пересадке почки.

Сальник А.А., Мкртчян А.С., Лыжко Н.А., Мисюрин А.В.

МОЛЕКУЛЯРНО-ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ С ПОМОЩЬЮ НОВОГО ЭКСПРЕСС FISH-ТЕСТА

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия; ООО «ГеноТехнология», Москва

Миелопролиферативные заболевания включают в себя эритремию (истинная полицитемия, ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ) и идиопатический миелофиброз (ИМФ). Для диагностики МПН важными являются результаты цитогенетических, молекулярно-цитогенетических и молекулярных исследований. Главной особенностью МПН является то, что цитогенетические нарушения наблюдаются лишь в незначительной доле случаев на момент постановки диагноза. Поэтому, совместно с цитогенетическими исследованиями необходимо проводить молекулярно-цитогенетический анализ, позволяющий определить криптические цитогенетические изменения, и молекулярный анализ, определяющий мутации таких генов, как *JAK2*, *MPL*, *CALR*, *LNK*, *CBL*, *MPN*, *TET2*, *IDH1/2* и т.д., которые очень специфичны для МПН и выявляются в 20–90% случаев. При переходе из хронической фазы в фазу бластный криз частота генетических и цитогенетических изменений существенно увеличивается.

Цель работы: создание FISH-панели для выявления наиболее часто встречаемых aberrаций при МПН, обнаружение скрытых цитогенетических изменений при помощи FISH-анализа.

Материалы и методы. В нашей работе были проведены молекулярно-цитогенетические и молекулярные исследования 24 пациентов. У 23 пациентов была обнаружена мутация 12 экзона в гене *JAK2* и у 1 пациента делеция участка гена *CALR*. Для молекулярно-цитогенетического анализа была собрана панель зондов, для выявления наиболее часто встречаемых aberrаций при МПН: амплификация/делеция 1q21, 1p36, 3q26, 5q31-q33, 7q22-36, 20q11/20q12, 13q14, 17p, трисомия хромосом 8, 9, 21.

Результаты и обсуждение. У 3 пациентов с мутацией в гене *JAK2* были обнаружены скрытые хромосомные aberrации: в 8% клеток была обнаружена амплификация участка 1q21; делеция участка 13q14 в 80% клеток; амплификация участка 3q26 в 60% клеток; необычная комбинация сигналов зонда для транслокации t(12;21)(p13.2;q22.1) в 8% клеток (выявлены два слитых сигнала генов *TEL* и *AML* со слабым сигналом *TEL* и два сигнала гена *TEL*).

Заключение. Таким образом, у всех больных МПН были обнаружены специфические мутации (96% – гена *JAK2*, 4% – гена *CALR*). Полученные результаты позволяют дать предварительную оценку высокой эффективности использования панели подобранных зондов (в 13% случаев выявлены цитогенетические изменения). Пациенту с перестройкой 12;21 необходимо провести генетические исследования для уточнения характера данной aberrации. Последующие исследования будут направлены на усовершенствование панели путем добавления/изъятия ДНК-зондов.

Самородова И.А.^{1,2}, Бондаренко С.Н.¹, Моисеев И.С.¹, Медведева Н.В.², Бабенко Е.В.¹, Гиндина Т.Л.¹, Бархатов И.М.¹, Смирнов Б.И.³, Афанасьев Б.В.¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ И АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ У ВЗРОСЛЫХ

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия; ²СПб ГУЗ Городская клиническая больница №31, г. Санкт-Петербург, Россия;

³ФГАУ ВО «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова», 197376, г. Санкт-Петербург, Россия

Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) – наиболее частое показание к проведению аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Однако, для 20–25% больных невозможно найти НЛ-совместимого донора. В этой группе пациентов ведущая роль остается за программной химиотерапией (ХТ), что определяет необходимость оптимизации доз препаратов и место аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Цель работы. Сравнить общую (ОВ) и безрецидивную (БРВ) выживаемость у пациентов с ОМЛ, получивших ХТ в стандартных дозах (СХТ) и высоких дозах (ВХТ) цитарабина, а также ауто-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включено 135 пациентов (56 мужчин, 79 женщин), из них 100 получали только ХТ, 35 больным была выполнена ауто-ТГСК. Медиана возраста составила 41 год (от 17 до 67 лет). В группе аутоТГСК медиана возраста составила 30 лет, в группе пациентов, получавших только ХТ – 45 лет. К неблагоприятным факторам прогноза были отнесены: гиперлейкоцитоз более $50 \times 10^9/\text{л}$ (у 22% пациентов), неблагоприятная цитогенетика и молекулярная биология (у 20%). Первичная химиорезистентность после 1-го курса ХТ – 39%.

В качестве консолидационной терапии 29% пациентов получили СХТ, а 31% пациентов – ВХТ (цитозар 3–6 г/м² в сутки), 26% пациентам была выполнена ауто-ТГСК.

Результаты и обсуждение. Наличие любого фактора неблагоприятного прогноза независимо от вида лечения было связано с худшей общей (ОР 1,7; 95%ДИ ОР 1,2–2,6) и безрецидивной выживаемостью (ОР 1,6; 95%ДИ ОР 1,1–2,3; $p = 0,016$). Возраст пациента не был независимым фактором неблагоприятного прогноза ($p = 0,067$). Статистически значимых различий между ВХТ и ауто-ТГСК не наблюдалось, как в отношении ОВ (67% vs 51%; $p = 0,27$), так и БРВ (48% vs 40%; $p = 0,47$). В то же время обе эти стратегии консолидации были ассоциированы с лучшей ОВ (60% vs 44%; ОР 0,5; 95%ДИ ОР 0,3–0,8; $p = 0,006$) и БРВ (44% vs 33%; ОР 0,5; 95%ДИ ОР 0,3–0,9; $p = 0,016$), чем при использовании СХТ.

Заключение. ВХТ и ауто-ТГСК являются предпочтительным методом консолидации при остром миелобластном лейкозе и приводят к лучшим результатам лечения. Пациенты с гиперлейкоцитозом в дебюте и неблагоприятными молекулярно-генетическими изменениями имеют худший прогноз независимо от вида консолидации, и, вероятно, должны быть кандидатами на алло-ТГСК.

Сидорова Ж.Ю., Грицаев С.В., Кострома И.И., Капустин С.И.

ОСОБЕННОСТИ АЛЛЕЛЬНОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ МЕТИОНИНОВОГО И ФОЛАТНОГО ЦИКЛОВ У БОЛЬНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, 193024, г. Санкт-Петербург, Россия

Одним из эпигенетических механизмов лейкогенеза является aberrантное метилирование. В процессе метилирования ДНК участвует ряд ферментов – ДНК-метилтрансферазы, а также ферменты метионинового и фолатного циклов, выступая донорами метильных групп. В этой связи, представляется актуальным изучение полиморфизма генов ферментов метионинового и фолатного циклов при различных гемобластазах, в частности, у больных миелодиспластическим синдромом (МДС).

Цель работы. Оценить частоту встречаемости аллелей и генотипов основных ферментов фолатного и метионинового циклов у больных МДС.

Материалы и методы. В качестве материала исследования использовали образцы геномной ДНК 48 больных МДС (21 мужчин и 27 женщин). Контрольную группу составил 121 донор крови (73 мужчины и 48 женщин). Идентификацию полиморфизма генов метилентетрагидрофолат редуктазы (*MTHFR*, *C677T* и *A1298C*), метионин синтазы (*MS*, *A2756G*), редуктазы метионин синтазы (*MTRR*, *A66G*) и метилентетрагидрофолат дегидрогеназы (*MTHFD*, *G1958A*) осуществляли с помощью ПЦР и последующего рестрикционного анализа. Статистическую обработку результатов проводили по точному методу Фишера, с использованием показателя отношения шансов (*OR* – odds ratio) и *p*.

Результаты и обсуждение. Распределение аллелей и генотипов ферментов метионинового и фолатного циклов

в группе больных МДС имело ряд характерных отличий от нормы. Наличие *677T* аллеля в гене *MTHFR* увеличивалось у пациентов МДС (мужчины) по сравнению с контрольной группой (мужчины) (76,2% против 47,9% соответственно; *OR* = 3,5; 95%CI: 1,2–10,5; *p* = 0,026), и по сравнению с пациентами МДС (женщины) (76,2% против 44,4% соответственно; *OR* = 4,0; 95%CI: 1,1–14,1; *p* = 0,04). В то же время, по данному аллелю не было выявлено различий среди женщин в контрольной группе и больных МДС (47,9% против 44,4% соответственно). Доля лиц с генотипами *MTHFD* 1958GG и *MTRR* 66GG среди пациентов МДС была выше, по сравнению с контрольной группой (14,6% против 4,1%; *OR* = 4,0; 95%CI: 1,2–13,2; *p* = 0,04). Интересным фактом оказалось, что одновременное наличие аллеля *MTHFR* 677T, *MTRR* 66GG генотипа и *MTHFD* 1958GG генотипа у мужчин в группе пациентов МДС увеличивалось по сравнению с группой мужчин в контрольной группе (23,5% против 1,4%; *OR* = 16,9; 95%CI: 1,8–161,5; *p* = 0,008).

Заключение. Анализ аллельного полиморфизма генов ключевых ферментов метионинового и фолатного циклов в группе больных МДС выявил ряд интересных особенностей, свидетельствующих о непосредственном участии указанных генов в лейкогенезе. Исследования в данном направлении представляются перспективными с целью выяснения молекулярных механизмов развития заболевания.

Сидорова А.А., Звонков Е.Е., Судариков А.Б., Северина Н.А., Габеева Н.Г., Ковригина А.М., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ДИФFUЗНОЙ В-ККЛ С МУТАЦИЕЙ L265P MYD88

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Точечная мутация в TIR домене гена MYD88, в результате которой происходит замена лейцина на пролин в 256-м положении (L265P MYD88) выявляется приблизительно в 10% случаев диффузной В-крупноклеточной лимфомы (В-ККЛ) и практически у трети больных non-GCB диффузной В-ККЛ.

Цель работы. Детекция мутации L265P MYD88 у больных диффузной В-ККЛ и анализ корреляции с клиническо-лабораторными характеристиками.

Материалы и методы. В исследование включены 75 больных диффузной В-ККЛ (39 экстранодальных и 36 нодальных форм) в возрасте от 18 до 77 лет (медиана 50 лет), 33 женщины и 42 мужчины, проходивших лечение в ФГБУ ГНЦ МЗ РФ с 1999 по 2015 г. Используя замороженные и выделенные из срезов с парафиновых блоков образцы ДНК, мутацию L265P гена MYD88 определяли с помощью аллель-специфичной ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени.

Результаты. Мутация L265P MYD88 выявлена у 14 (18,7%) из 75 больных диффузной В-ККЛ (диффузной В-ККЛ MYD88-mut). Половина больных диффузной В-ККЛ MYD88-mut были старше 60 лет, среди больных диффузной В-ККЛ с «диким» типом MYD88 (диффузной В-ККЛ MYD88-wt) эта возрастная группа составляла только 24,6%. Группы были сопоставимы по распределению пациентов в соответствии с международным

прогностическим индексом IPI и классификацией Ann Arbor. Повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и индекса пролиферативной активности Ki-67 более 80% выявлено у 12 (85,7%) и 13 (92,8%) больных диффузной В-ККЛ MYD88-mut, среди больных диффузной В-ККЛ MYD88-wt – у 47 (77%) и 43 (70,5%) соответственно. У каждого пятого больного отмечалось поражение костного мозга в обеих группах. Иммуногистохимический подтип non-GCB диффузной В-ККЛ был установлен в 100% случаев у больных с мутацией L265P MYD88, против 72% в группе диффузной В-ККЛ MYD88-wt. Из 39 пациентов с экстранодальными формами диффузной В-ККЛ у 11 (28,2%) выявлена мутация L265P MYD88 (*p* < 0,05). Иммунопривилегированные органы (ЦНС, яичко) были поражены у 5 (45,4%) из 11 больных диффузной В-ККЛ MYD88-mut, в остальных случаях отмечалось вовлечение: костей – у 2, ЖКТ – у 1, кожи – у 2, надпочечников – у 1. Из 36 больных с нодальными формами диффузной В-ККЛ мутация L265P MYD88 обнаружена у 3 (8,3%) пациентов.

Заключение. Среди диффузной В-ККЛ с мутацией L265P MYD88 преобладали экстранодальные формы (78,6%), достоверно чаще с поражением иммунопривилегированных органов. Обнаружение мутации L265P MYD88 при диффузной В-ККЛ может уверенно подтвердить ее постгерминальное происхождение.

Смирнова С.Ю., Сидорова Ю.В., Бидерман Б.В., Паровичникова Е.Н., Сычевская К.А., Рыжикова Н.В., Судариков А.Б.

ЭВОЛЮЦИЯ КЛОНОВ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ВЗРОСЛЫХ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Клональные реаранжировки генов иммуноглобулинов (Ig) и Т-клеточных рецепторов (TCR) служат мишенями для определения минимальной остаточной болезни (МОБ). Оценка МОБ – независимый фактор прогноза и критерий разделения пациентов на группы риска развития рецидива. Существуют данные о том, что реаранжировки генов Ig и TCR могут изменяться в течение болезни, в рецидиве заболевания исчезает часть выявленных реаранжировок и/или появляются новые. Смена клональных реаранжировок, т.е. клональная эволюция опухоли, может приводить к потере мишени для исследования МОБ и ложно-отрицательным результатам.

Цель работы. Изучение феномена эволюции опухолевых клеток в процессе лечения ОЛЛ у взрослых.

Материалы и методы. У 6 пациентов проведено исследование Т- и В-клеточной клональности по генам Ig (IgH и IgK) и TCR (TCRD, TCRG и TCRB) в дебюте и в рецидиве заболевания. Реаранжировки выявляли методом ПЦР по протоколу BIOMED-2 с последующим фрагментным анализом.

Результаты и обсуждение. У 2 пациентов с В-клеточным вариантом ОЛЛ отмечена потеря одной из клональных реаранжировок, выявленных в дебюте заболевания, при одновременном появлении новых. У 1 пациентки с диагнозом раннего Т-ОЛЛ клональные перестройки по генам TCRD, TCRB и TCRG, выявленные в дебюте заболевания полно-

стью совпадали с перестройками рецидива. У 1 больного Т-ОЛЛ, при полном сохранении клональных перестроек, выявленных в дебюте, отмечалось появление новых. У 1 пациента в рецидиве отмечено сохранение только двух из семи реаранжировок, выявленных в дебюте. У 1 больного в дебюте В-ОЛЛ выявлена только 1 клональная реаранжировка, при этом в рецидиве заболевания данная реаранжировка сохранилась, но появились несколько новых.

Заключение. У 3 (83%) из 6 пациентов отмечалось несоответствие клональных реаранжировок дебюта и рецидива заболевания, что говорит о клональной нестабильности на фоне проводимой полихимиотерапии. Клональное разнообразие может являться одним из механизмов опухолевой прогрессии. Известно, что изначально существует сложный генетически неоднородный состав опухолевых клеток и, в то время как одни клоны исчезают под воздействием полихимиотерапии, другие, не распознанные из-за недостаточной чувствительности метода, приобретают способность к пролиферации. Кроме того, в течение заболевания реаранжировки могут меняться благодаря сохраняющейся активности рекомбиназного комплекса, что приводит к появлению опухолевых клонов *de novo*. Изучение клональной гетерогенности ОЛЛ и выявление резистентных клонов на ранних этапах терапии, возможно, поможет выделить новые прогностические факторы и определить новые критерии для оценки МОБ.

Соколова М.А., Моисеева Т.Н., Судариков А.Б., Абдуллаев А.О., Треглазова С.А., Ковригина А.М., Немченко И.С., Туркина А.Г.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИНГИБИТОРА JAK1/2 В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МИЕЛОФИБРОЗОМ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Прогноз пациентов Rh-негативными миелопролиферативными заболеваниями особенно важен у больных высокого риска, при средней выживаемости 2 года (Servantes E., 2011). Аллогенная трансплантация костного мозга (алло-ТКМ) может стать приоритетом у этих пациентов, но она зачастую не осуществима, по причине возраста пациента или отсутствия донора. Отсюда лишь паллиативные лечебные подходы выступают альтернативой в этих случаях.

Цель работы. Оценить эффективность и токсичность ингибитора Jak1/2 (руксолитиниба) у пациентов с миелофиброзом с прогрессирующей болезнью или непереносимостью предыдущей терапии.

Материалы и методы. Проанализировано 13 больных, из них с первичным миелофиброзом (ПМФ) – 11 и пост-полицистемическим миелофиброзом (пост-ПВМФ) – 2, по международно признанной шкале прогноза (DIPSS) вошедших в группы высокого и промежуточного 1/2 риска. Спленомегалия от 5 см и более из под края реберной дуги присутствовала у всех больных. Эффективность терапии оценивали по размерам селезенки путем пальпации; исчезновению общих симптомов интоксикации и уменьшению аллельной нагрузки мутантного гена V617FJak2. Средний период лечения руксолитинибом 17 мес (1,2–21,5 мес).

Результаты. Медиана возраста больных составила 57 лет (32–77 лет), 7 мужчин и 6 женщин. Средняя концентратия гемоглобина 80 (55–129) г/л до лечения и 109 (68–134) г/л в процессе наблюдения. Общие симптомы интоксикации присутствовали у 12(92%) из 13 больных. Мутация V617F была обнаружена у 8 (62%) пациентов со средней пропорцией мутантных аллелей Jak2 – 66% (31–91%). Длина пальпиру-

емой селезенки исходно в среднем была 19 см (13–27 см). В целом, уменьшение размеров селезенки более чем на 50% отмечалось у 9 (69%) из 13 больных. Общие симптомы интоксикации разрешились у 12 из 13 к 4-й неделе терапии. Средняя пропорция мутантного гена V617FJak2 оставалась на исходных значениях у всех больных. В соответствии с критериями ответа на лечение (IWR-MRT) у 6 (46%) из 13 больных достигли клинического улучшения, что включало уменьшение размеров селезенки, регресс симптомов и купирование анемии. 3 из 4 больных, стали независимы от трансфузий эритроцитарной массы и у всех отмечалось стабильное течение болезни на фоне терапии руксолитинибом. Потеряли ответ в связи с прогрессирующей болезнью 3 из 13 пациентов, и руксолитиниб был отменен. Самыми частыми гематологическими нежелательными явлениями (3-й степени и более) были анемия – у 5 из 13 и тромбоцитопения – у 1 из 13. К 12-й неделе лечения базовый средняя концентрация гемоглобина уменьшился с 80,2 г/л до 74 г/л, а к 24-й неделе увеличилась до 98,4 г/л. Сопутствующие инфекции: пневмония, реактивация вируса *Herpes Zoster*, парапроктит, вирусные инфекции имели 1–2-ю степень выраженности и не являлись причиной отмены руксолитиниба. Улучшение качества жизни наблюдалось уже на 4-й неделе от начала лечения и сохранялось весь период наблюдения.

Заключение. Положительный вклад руксолитиниба в уменьшение спленомегалии, общих симптомов, улучшение работоспособности и качества жизни делает этот препарат более актуальными для подготовки к алло-ТКМ. Умеренно выраженная анемия и тромбоцитопения не привели к прекращению лечения ни у одного больного.

Солдатенков В.Е., Каргин В.Д., Капустин С.И., Шмелева В.М., Алексанян Л.Р.,
Смирнова О.А., Папаян Л.П., Чечеткин А.В., Бураков В.В.

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ: ВОЗМОЖНЫЙ ГЕНЕЗ И ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России,
193024, г. Санкт-Петербург, Россия

Тяжелая форма гемофилии часто осложняется артропатией, в развитии которой значительную роль играет активация кровоизлиянием агрессивных биологических механизмов воспаления и оксидативного стресса. Частота и значение гипергомоцистеинемии (ГГЦ) в клинических проявлениях гемофилии изучено недостаточно.

Цель работы. Изучить частоту и возможный генез ГГЦ у больных с тяжелой формой гемофилии для оценки возможности коррекции оксидативных и других патогенетических звеньев.

Материалы и методы. В исследование ключены 22 больных тяжелыми формами гемофилии А и В (19 и 3 соответственно), средний возраст 34,6 года (21–58 лет). Артропатия выявлена у всех пациентов, частота гемартрозов от 6 до 13 в год. Изучены уровень плазменного гомотеина и маркер (IgG) гепатита С иммуноферментным методом, полиморфизм С677Т гена метилентетрагидрофолат редуктазы (*МТГФР*) методом полимеразной цепной реакции.

Результаты и обсуждение. ГГЦ (гомоцистеин плазмы 13,4 ммоль/л и выше) выявлен у 8(36,4%) пациентов. Это более чем в 4 раза (8,8%) превышает ранее исследованный средний уровень встречаемости ГГЦ среди здорового населения Северо-Западного региона России (OR = 5,9; 95%CI: 2,2–15,5; $p = 0,0009$). Концентрация гомотеина у пациентов с ГГЦ в среднем $17,8 \pm 4,0$ ммоль/л против $9,5 \pm 2,9$ ммоль/л у остальных пациентов. Маркер гепатита С обнаружен у 75% пациентов с ГГЦ и у 57% пациентов без ГГЦ. Полиморфизм гена *МТГФР* выявлен в 75% случаев ГГЦ, у пациентов с нормальным уровнем гомотеина – в 43% (OR = 4; 95%CI: 0,6–27,3; $p = 0,2$).

Заключение. У больных гемофилией с тяжелым течением заболевания с высокой частотой развивается ГГЦ. Генез ГГЦ наиболее вероятно обусловлен как полиморфизмом гена *МТГФР*, так и инфекционным поражением печени (вирус гепатита С). Дальнейшее исследование будет направлено на уточнение данных о влиянии ГГЦ на развитие артропатии и течение заболевания.

Соловьев М.В., Менделеева Л.П., Гальцева И.В., Покровская О.С., Фирсова М.В., Нарейко М.В.,
Урнова Е.С., Давыдова Ю.О., Кузьмина Л.А., Гемджян Э.Г., Савченко В.Г.

ЗНАЧЕНИЕ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток (ауто-ТСК) при множественной миеломе (ММ) позволяет увеличить частоту достижения полной ремиссии и обеспечивает более высокие показатели безрецидивной выживаемости. Минимальная остаточная болезнь (МОБ), детектируемая проточной цитометрией, рассматривается одним из факторов раннего рецидива заболевания и является предметом пристального изучения.

Цель работы. Определить частоту достижения строгой полной ремиссии заболевания после ауто-ТСК методом проточной цитометрии, оценить вероятность рецидива ММ в зависимости от наличия МОБ в костном мозге после ауто-ТСК.

Материалы и методы. В проспективное исследование с 1 января 2014 г. по 1 июня 2015 г. включены 48 больных ММ (17 мужчин, 31 женщина), достигших полной ремиссии после ауто-ТСК. Медиана возраста 54 года (от 25 до 66 лет). На 100-й день после ауто-ТСК у всех пациентов проводилось исследование костного мозга с целью определения МОБ методом 6-цветной проточной цитометрии панелью антител к антигенам: CD38,

CD138, CD45, CD56, CD117, CD19. МОБ-негативный статус определялся при обнаружении менее 50 клональных плазматических клеток среди 500 000 лейкоцитов (менее 0,01%, предел обнаружения 10^{-4}). Период наблюдения с момента определения МОБ составил 3–24 мес (медиана 8 мес).

Результаты и обсуждение. Строгая полная ремиссия заболевания после ауто-ТСК констатирована у 24(50%) пациентов, у другой половины – у 24 больных был детектирован МОБ-позитивный статус. За время наблюдения было документировано 6 случаев рецидива ММ: у 4 (17%) в группе МОБ-позитивных больных (в сроки 8–18 мес) и у 2 (8%) в группе МОБ-негативных пациентов через 3 и 16 мес. Кумулятивная вероятность рецидива заболевания в группе МОБ-позитивных больных составила 70%, в группе МОБ-негативных – 40% (логранговый критерий; $p = 0,05$).

Заключение. Достижение строгой полной ремиссии заболевания после ауто-ТСК сопровождается более высоким показателем безрецидивной выживаемости, и может рассматриваться как фактор благоприятного прогноза для больных ММ.

Солопова Г.Г., Пирумова В.П.

ЭМПИРИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центра детской гематологии, онкологии и иммунологии
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия

Все более актуальной проблемой становится развитие устойчивости микроорганизмов к используемым антибактериальным (АБ) препаратам. Общеизвестно, что наиболее эффективным методом борьбы является внедрение системы оптимизации использования противоинфекционных агентов. Для выполнения данной задачи отдел инфекционного контроля (ИК) ФНКЦ ДГОИ разработал комплекс мероприятий, которые были внедрены и успешно применяются. Среди них алгоритм эмпирической а/б и противогрибковой (ПГ) терапии, схемы целенаправленной терапии, протокол учета назначений и контроля своевременной отмены антибиотиков, оптимизация интраоперационной АБ профилактики.

Цель работы. Мы представляем ранние результаты применения схем рационализации АБ и ПГ терапии в детском онкогематологическом стационаре.

Материалы и методы. С 01.01.2014 в ФНКЦ ДГОИ был внедрен алгоритм эмпирической противоинфекционной терапии при фебрильной нейтропении. Пациенты были стратифицированы на группы риска по развитию инфекционных осложнений, что в свою очередь определяло выбор стартовой эмпирической терапии, временные рамки проведения и объем необходимых исследований,

показания к модификации и отмене а/б терапии, критерии инициации ПГ терапии.

Результаты и обсуждение. Для оценки результатов был проведен подсчет потребления основных групп АБ и ПГ препаратов из расчета на 100 койко-дней, за 2013 и 2014 гг. В целом по ФНКЦ ДГОИ было отмечено снижение применения ванкомицина (64%), пиперациллина/тазобактама и аминогликозидов (15%), фторхинолонов (7%). Самый высокий уровень комплаентности исполнения рекомендаций ИК был у отделения реанимации и интенсивной терапии. Там применение аминогликозидов удалось сократить на 58%, вторичнолонов на 66%, цефалоспоринов III–IV на 8%, пиперациллина/тазобактама на 52%, карбапенемов на 20%, ванкомицина на 82,5%, линезолида на 47%. При этом уровень инфекционной летальности, ассоциированный с развитием не увеличился.

Заключение. Применение эмпирических протоколов противоинфекционной терапии в современной практике онкогематологического стационара является возможным и эффективным способом оптимизации расходования АБ и ПГ препаратов. Для достижения наилучших результатов необходимо строгое выполнение рекомендаций ИК в каждом отделении.

Сорокина Т.В., Шипунова И.Н., Бигильдеев А.Е., Петинати Н.А., Дризе Н.И., Туркина А.Г.,
Челышева Е.Ю., Шухов О.А., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.

СПОСОБНОСТЬ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ К ПОДДЕРЖАНИЮ НОРМАЛЬНЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ИЗМЕНЕНА

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Кроветворение поддерживается стромальным микроокружением костного мозга. В костном мозге стволовые кроветворные клетки (СКК) и их ранние потомки регулируются в двух типах ниш: остеобластной и сосудистой. В состав ниши входят мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (МСК). У больных гемобластозами нарушено нормальное кроветворение. Связаны ли эти нарушения с изменениями свойств клеточных элементов микроокружения изучено недостаточно.

Цель работы. Изучить способность мультипотентных МСК больных гемобластомами поддерживать нормальные кроветворные клетки-предшественники.

Материалы и методы. МСК были получены из костного мозга 14 больных ОЛЛ, 25 ОМЛ и 15 ХМЛ. Определяли частоту клеток образующих области булыжника (КООБ) на поддерживающем подслое из МСК больных гемобластомами. Уровень экспрессии генов, связанных с поддержанием кроветворения, определяли методом ПЦР в режиме реального времени.

Результаты и обсуждение. Анализ способности к поддержанию КООБ у больных ОМЛ показал, что в дебюте заболевания она статистически значимо снижена ($p = 0,02$) по сравнению с донорами. Уровень экспрессии LIF, IL-6 и CSF1 у этих больных был ста-

статически значимо выше, чем у доноров. По окончании первого курса химиотерапии способность к поддержанию КООБ в МСК больных нормализуется и достигает уровня доноров, а еще через 2 мес частота КООБ на МСК увеличивается в 2 раза по сравнению с дебютом заболевания и достоверно превышает таковую ($p = 0,04$). МСК больных ОЛЛ хуже поддерживают КООБ как до лечения, так и через 37 дней после его начала. Через 3 мес после начала лечения способность МСК этих больных поддерживать КООБ восстанавливается и достигает таковой у доноров. Восстановление функций МСК у больных ОЛЛ происходит медленнее, чем у больных ОМЛ. МСК больных ХМЛ в момент постановки диагноза лучше поддерживают КООБ ($p = 0,05$). Уровень экспрессии LIF, IGF1, IL-6, CSF1 у этих больных достоверно выше, чем у доноров. Эта способность МСК больных ХМЛ увеличивается по мере лечения ($p = 0,0004$).

Заключение. Показано, что способность МСК больных поддерживать нормальные кроветворные клетки-предшественники изменена и зависит от нозологии. По мере лечения эта функциональная способность МСК больных частично восстанавливается и зависит от варианта заболевания.

Столяр М.А., Горбенко А.С., Михалёв М.А., Ольховский И.А.

ЭКСПРЕССИЯ МРНК МУТАНТНОГО АЛЛЕЛЯ JAK2V617F КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ОПУХОЛЯХ

Красноярский филиал ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, г. Красноярск;
ФГАОУ ВПО «Сибирский федеральный университет», г. Красноярск; ФГБУН «Красноярский научный центр»
Сибирского отделения РАН, г. Красноярск

В соответствии с клиническими рекомендациями выявление мутации JAK2V617F в ДНК, выделенной из всех содержащих ядра клеток крови или из изолированных гранулоцитов, является одним из основных критериев диагностики хронических миелоидных опухолей (ХМО). В ряде публикаций (К. Toyama и соавт., 2007; F. Fantasia и соавт., 2013) дискутируется вопрос о диагностическом значении уровня экспрессии мРНК JAK2V617F в тромбоцитах, в том числе и как более чувствительного теста по сравнению с анализом ДНК в ПЦР-РВ.

Цель работы. Разработка метода определения уровня экспрессии мутантного JAK2V617F и «дикого» JAK2WT аллелей в тромбоцитах пациентов с подозрением на наличие ХМО.

Материалы и методы. В исследование были включены 97 пациентов с клиническими и лабораторными данными, свидетельствующими о вероятном диагнозе ХМО. Венозная кровь собиралась в вакутейнеры с ЭДТА. Из одной части пробы цельной крови выделяли ДНК с использованием набора ДНК-Сорб-В и определяли аллельную нагрузку JAK2V617F методом ПЦР-РВ с пределом аналитической чувствительности 0,06%. Из другой части пробы выделяли тромбоциты и проводили определение мРНК JAK2V617F и «дикого» JAK2WT разработанным в лаборатории методом ПЦР-РВ.

Результаты и обсуждение. Из 97 проб обследованных пациентов мутация JAK2V617F в ДНК из цельной крови была выявлена в 36 случаях. Аллельная нагрузка составляла от 1,3 до 93,8% (Ме 46,5%). В тестах выявления мутации в мРНК и ДНК совпали все положительные и отрицательные результаты. Коэффициент корреляции аллельной нагрузки по результатам двух тестов составил 0,69 ($p < 0,05$). При этом значения аллельной нагрузки мРНК JAK2V617F в тромбоцитах превышали в среднем на 40% уровень соответствующей аллельной нагрузки ДНК.

Заключение. В нашей работе не обнаружено случаев выявления мРНК JAK2V617F изолированно в тромбоцитах без соответствующего выявления мутантного аллеля в ДНК клеток крови даже в пробах с минимальной аллельной нагрузкой в тромбоцитах (1,3%), что ставит под сомнение гипотезу о возможности присутствия данной мутации только в мегакариоцитах. Вместе с тем, подтверждено, что тест определения уровня экспрессии мРНК JAK2V617F отражает более высокую степень экспрессии мутантной формы JAK2 в мегакариоцитах по сравнению с другими миелоидными клетками. Данный тест может быть также полезен для дифференциально-диагноза, оценки прогноза и эффективности терапии ХМО.

Столяр М.А., Горбенко А.С., Овсянникова В.В., Васильев Е.В., Москов В.И., Ольховский И.А.

К ВОПРОСУ О ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ HIF1A ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Красноярский филиал ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, г. Красноярск;
ФГАОУ ВПО «Сибирский федеральный университет», г. Красноярск; ФГБУН «Красноярский научный центр»
Сибирского отделения РАН, г. Красноярск; КГБУЗ Красноярская краевая больница, г. Красноярск

Гипоксией индуцированный транскрипционный фактор (HIF1a) играет ключевую роль в регуляции метаболических и пролиферативных реакций клеток при гипоксии. Описано его патогенетическое значение в лейкогенезе при ХЛЛ (A. Ghosh и соавт., 2010) и при ХМЛ (Haojian Zhang и соавт., 2016). Вещества, влияющие на обмен HIF1a, рассматриваются как потенциальные терапевтические средства.

Цель работы. Оценить возможное диагностическое значение уровня белка HIF1a и экспрессии его мРНК в клетках крови больных ХМЛ и ХЛЛ.

Материалы и методы. Обследовано 10 больных ХМЛ и 3 – ХЛЛ. В качестве группы сравнения выступили 7 пациентов, не имеющих онкогематологической патологии. Уровень HIF1a измеряли методом ИФА (USCN Life Science) в плазме венозной крови и в выделенных на градиенте фикола мононуклеарной и гранулоцитарной фракциях клеток. Экспрессию мРНК HIF1a определяли в тех же фракциях оригинальным методом аллельспецифической ПЦР.

Результаты и обсуждение. Уровень циркулирующего в плазме белка HIF1a во всех случаях находился

на пределе аналитической чувствительности метода. Уровни HIF1a в гранулоцитарных клетках колебались в пределах $1,7-7,4 \times 10^7$ нг/кл и их средние значения не различались в разных группах. При этом уровень HIF1a в мононуклеарной фракции у больных ХЛЛ был на 1–2 порядка ниже ($p < 0,01$) ниже, чем в группах сравнения – $0,05 \times 10^7$ против $1,4 \times 10^7$ (у 9 больных ХМЛ) и $1,5 \times 10^7$ (контроль). У одного из больных ХМЛ были зарегистрированы максимально высокие значения уровня HIF1a как в гранулоцитарной ($5,6 \times 10^7$), так и в моноцитарной ($4,2 \times 10^7$) клеточных фракциях, что сочеталось с максимально высокой экспрессией мРНК HIF1a и выраженной резистентностью к терапии (63% bcr/abl+) предшествующей летальному исходу. Большой ХЛЛ, имеющий максимальные уровни экспрессии мРНК HIF1a, характеризовался и максимальным количеством циркулирующих лимфоидных клеток.

Заключение. Уровень транскрипционного фактора HIF1a и экспрессии его мРНК в клетках периферической крови может иметь потенциальное диагностическое значение в качестве раннего маркера прогрессии и эффективности терапии при ХМЛ и ХЛЛ.

Столяр М.А., Горбенко А.С., Васильев Е.В., Москов В.И., Овсянникова В.В., Ольховский И.А.

БАЛАНС HIF2A/HIF1A ОПРЕДЕЛЯЕТ УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ЯНУСКИНАЗЫ 2 (JAK2) И КАЛЬРЕТИКУЛИНА (CALR) В КЛЕТКАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХМЛ

Красноярский филиал ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, г. Красноярск; ФГБУН «Красноярский научный центр» Сибирского отделения РАН, г. Красноярск; ФГАОУ ВПО «Сибирский федеральный университет», г. Красноярск; КГБУЗ Красноярская краевая больница, г. Красноярск

Ранее в наших предварительных исследованиях было продемонстрировано повышение экспрессии мРНК гипоксией индуцированного фактора транскрипции (HIF), более выраженное для HIF2a, чем для HIF1a, в гранулоцитах и лимфоцитах периферической крови больных онкогематологическими заболеваниями (И.А.Ольховский и соавт., 2014). Известно, что HIF2a, в отличие от HIF1a, поддерживает метаболическую устойчивость неопластических клеток, в то время как HIF1a обуславливает развитие аутофагии клеток микроокружения. Описано также проонкогенное влияние активности янускиназы-2 (JAK2), в том числе при онкогематологических процессах. Одновременно, присутствие белка CALR на поверхности опухолевых клеток определяет сигнал «съешь меня» для иммунокомпетентных клеток-киллеров.

Цель работы. Оценить уровень экспрессии мРНК JAK2 и CALR в клетках периферической крови у больных ХМЛ.

Материалы и методы. В исследование включены 49 больных ХМЛ и 29 добровольцев. Венозную кровь отби-

рали в пробирки со стабилизатором РНК. Определение уровня экспрессии мРНК HIF1a, HIF2a, JAK2 и CALR выполняли методом аллель-специфической ПЦР-РВ, разработанным в лаборатории Красноярского филиала ФГБУ ГНЦ Минздрава России.

Результаты и обсуждение. Показано, что уровень экспрессии мРНК JAK2 и CALR у клинически здоровых добровольцев коррелирует с балансом HIF2a/HIF1a ($r = 0,81$; $p < 0,001$). У больных ХМЛ с соотношением HIF2a/HIF1a выше 0,3 отмечалось существенное увеличение мРНК JAK2 в 2,7 раза ($p < 0,002$) и CALR в 2,9 раза ($p < 0,005$) по сравнению с уровнем экспрессии этих генов при соотношении HIF2a/HIF1a ниже 0,3.

Заключение. Впервые показана зависимость уровня экспрессии мРНК генов JAK2 и CALR от баланса HIF2a/HIF1a в клетках периферической крови, особенно выраженная у пациентов с ХМЛ. Результаты позволяют предполагать возможность использования нового лабораторного критерия оценки молекулярной прогрессии заболевания.

Суборцева И.Н., Меликян А.Л., Ковригина А.М., Судариков А.Б.

ЛАТЕНТНАЯ ИСТИННАЯ ПОЛИЦИТЕМИЯ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Пациенты с мутацией JAK2V617F и морфологическими особенностями костного мозга, соответствующими критериям ВОЗ (2008) для истинной полицитемии (ИП), но с уровнем гемоглобина ниже диагностического порога (менее 185 г/л для мужчин и 165 г/л для женщин) согласно данным литературы объединены в отдельную группу -- больные латентной/маскированной ИП. Данная форма заболевания характеризуется высоким риском тромбогеморрагических осложнений, быстрым прогрессированием с развитием постполицитемического миелофиброза и трансформацией в острый лейкоз.

Цель работы. Выделение латентной ИП как отдельного нозологического варианта.

Материалы и методы. В исследование включены 81 больной, обратившиеся в поликлиническое отделение ФГБУ ГНЦ МЗ РФ с 2014 г. по октябрь 2015 г. Группу составили 50 больных явной ИП и 31 больной латентной ИП. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями классификации ВОЗ (2008).

Результаты и обсуждение. В анализируемых группах больных распределение по полу было статистически сопоставимым. Больные явной ИП несколько старше по сравнению с латентной ИП: медиана возраста 56 лет и 44 лет в сравниваемых группах. Между группами больных латентной и явной ИП очевидна разница в уровне эритроцитов – $5 \times 10^{12}/л$ ($4-6 \times 10^{12}/л$) vs $6,5 \times 10^{12}/л$ ($5-8 \times 10^{12}/л$), гемоглобина – 148 г/л (100–167 г/л)

vs 180 г/л (149–247 г/л) и гематокрита – 45% (30–52%) vs 53% (42–70%). Тромбоцитоз выше в группе больных латентной истинной полицитемией: медиана составила $644 \times 10^9/л$ ($179-1978 \times 10^9/л$) vs $458 \times 10^9/л$ ($137-2437 \times 10^9/л$). Различий по числу лейкоцитов в сравниваемых группах не выявлено. Молекулярно-генетическое исследование выполнено всем больным. Все больные являются носителями мутации V617F гена JAK2. Количественный анализ (определение аллельной нагрузки JAK2V617F) проведено 29 больным латентной ИП и 37 больным явной ИП. Аллельная нагрузка JAK2 достоверно выше в группе больных с явной ИП по сравнению с латентной ИП: медиана 14% (3–57%) и 53% (24–93%) в сравниваемых группах. Сравнимые группы больных различались по частоте тромбозов в анамнезе/на момент постановки диагноза. В случае латентной ИП тромбозы выявлены у 38% больных по сравнению с 16% в случае явной ИП. В случае латентной ИП тромбозы выявляли преимущественно венозные, с высокой частотой диагностированы тромбозы абдоминальных сосудов. Артериальные тромбозы выявлены только в 2 наблюдениях.

Заключение. Больные с мутацией JAK2V617F, пограничным уровнем гемоглобина, морфологическими особенностями трепанобиоптата костного мозга, характерными для ИП, представляют собой отдельный вариант ИП – латентная ИП.

Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Кутузова О.А.

ФИБРОНЕКТИН КАК МАРКЕР СОСТОЯНИЯ ГИПЕРКОАГУЛЯЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ РАННИХ СРОКОВ ГЕСТАЦИИ

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, г. Самара, Россия

В рамках концепции «норма беременности» у женщин вследствие формирования гемохориального типа плацентации, наличия факторов «физиологического повреждения» (нидация, плацентация, волны инвазии цитотрофобласта, оксидативный стресс, гестационный сдвиг метаболизма, перестройка баланса цитокинов, провоспалительное состояние) отмечается напряжение системы гемостаза, которая может активироваться при наличии дезадаптационных факторов (хроническая инфекция, гормональный дисбаланс, ауто- и иzosенсибилизация, врожденные и приобретенные тромбофилии и др.).

Цель работы – выделить лабораторный маркер гиперкоагуляционного состояния у беременных на ранних сроках гестации.

Материалы и методы. Обследованы 170 женщин в сроке 7–12 нед гестации: в 1-ю группу включили 138 женщин с неразвивающейся беременностью (НБ), во 2-ю – 32 женщины с начавшимся самопроизвольным выкидышем (СВ). Контролем служили 30 здоровых беременных с физиологическим течением гестации. Плазменную концентрацию фибронектина (ФН), D-димеров, РФМК, концентрации ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО, ИФН, СРБ, общего IgE, АМГФ в сыворотке крови определяли с помощью ИФА тест-систем («Technoclone», Австрия). Для статистической обработки использовали пакет прикладных программ Statistica 10.

Результаты и обсуждение. Отмечена общая закономерность повышения содержания ФН, D-димера, РФМК у беременных с различным исходом I триместра, наиболее выраженная у беременных с НБ. При физиологической гестации, СВ, НБ средние значения показателей составили: 341 ± 23 , 511 ± 32 , 584 ± 37 ; $0,3 \pm 0,1$, $0,5 \pm 0,1$, $0,9 \pm 0,2$; $1,1 \pm 0,3$, $1,9 \pm 0,5$, $4,5 \pm 1,0$ соответственно – ФН (мкг/мл), D-димер (мкг/мл), РФМК(мкг/%). Согласно полученным данным, выявленные закономерности при гестационной патологии на ранних сроках беременности по маркерам сосудисто-эндотелиальных и гемостазиологических нарушений укладываются в синдром эндотелиально-гемостазиологической дисфункции (СЭГД), характерный в 100% наблюдений при НБ и в 70% при СВ. Корреляционный анализ между ФН и другими параметрами гемокоагуляции (D-димер, РФМК) показал наличие сильной положительной ассоциативной связи (k от 0,85 до 0,97), между ФН и провоспалительными цитокинами также отмечена сильная положительная ассоциативная связь (k от 0,83 до 0,95), что объясняется патофизиологическими особенностями течения беременности ранних сроков.

Заключение. Доказанная выраженная связь маркеров гемокоагуляции позволяет рассматривать во время беременности ФН в качестве универсального показателя, отражающего динамику РФМК, D-димера, что позволяет включить ФН в диагностический комплекс для выявления и контроля степени выраженности СЭГД.

Тихонова В.В.¹, Кесаева Л.А.¹, Крутов А.А.², Мисюрина Е.Н.³, Туркина А.Г.⁴, Чельшева Е.Ю.⁴, Новицкая Н.В.⁵, Османов Е.А.¹, Мисюрин А.В.¹

НОВЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МУТАЦИЙ КИНАЗНОГО ДОМЕНА BCR-ABL У БОЛЬНЫХ ХМЛ, РЕЗИСТЕНТНЫХ К ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ

¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия; ²ООО «ГеноТехнология»; ³ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ⁴Городская клиническая больница №52, г. Москва; ⁵ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, 125284, г. Москва, Россия

Основной причиной резистентности больных ХМЛ к терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) являются мутации, затрагивающие киназный домен химерного онкогена *BCR-ABL*. Определение мутационного статуса этого участка является обязательным видом анализа для больных ХМЛ с недостаточным ответом на терапию иматинибом, а также при переходе на терапию нилотинибом и дазатинибом. Анализ наиболее значимых точечных мутаций, определяющих резистентность к ИТК, методом ПЦР может способствовать выбору наиболее эффективной терапии больных ХМЛ.

Цель работы. Разработка новых методов исследования наиболее значимых точечных мутаций, определяющих резистентность к ИТК, методом ПЦР.

Материалы и методы. Мутационный анализ участка мРНК *BCR-ABL* проводили методом прямого секвенирования. Наличие наиболее значимых точечных мутаций выявляли с помощью ОТ-ПЦР, уровень экспрессии мРНК *BCR-ABL* с этими мутациями – с помощью ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ).

Результаты и обсуждение. Изучен спектр мутаций киназного домена *BCR-ABL* у 925 больных ХМЛ, резистентных к терапии ИТК, наблюдавшихся в период с 2013

по 2015 г. Мутации гена *BCR-ABL* были выявлены у 24% больных ХМЛ, резистентных к терапии иматинибом, общее количество обнаруженных мутаций составило 198 (43 различных варианта). У 9 больных с течением времени обнаружено появление новой мутации или смена одной мутации на другую, что указывает на необходимость периодического проведения анализа мутационного статуса у больных, уже находящихся на терапии ИТК. Распределение наиболее часто встречающихся мутаций, резистентных к иматинибу: M244V – 10,6%, G250E – 8,9%, H396R – 4,5%. Спектр мутаций, резистентных к нилотинибу, был следующим: Y253H – 8,9%, F359V – 6,7%, E255K – 3,9%, Y253F – 2,8%, E255V – 2,2%, к дазатинибу F317L – 8,9%, F317I – 0,8%, к обоим препаратам T315I – 18,4%. Анализ специфичности выявления мутации в гене *BCR-ABL* методом прямого секвенирования, методами ОТ-ПЦР и ПЦР-РВ показал сопоставимые результаты.

Заключение. Использование тест-систем для наиболее важных мутаций на основе метода ПЦР позволяет снизить затраты и провести анализ быстрее по сравнению с полноценным секвенированием киназного домена, а ПЦР-РВ дает возможность количественно определить размер опухолевого клона с интересующей мутацией.

Треглазова С.А., Абдуллаев А.О., Макарик Т.В., Суборцева И.Н., Меликян А.Л., Судариков А.Б.

ИССЛЕДОВАНИЕ МУТАЦИЙ JAK2V617F, MPL W515L/K И 9 ЭКЗОНА ГЕНА CALR У ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИЕЙ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) – клональное миелолипролиферативное заболевание, обусловленное патологической гиперпролиферацией мегакариоцитов костного мозга и тромбоцитозом в периферической крови. По опубликованным данным лейкоэмический клон у пациентов с ЭТ возникает в результате мутаций генов *Jak2V617F*, *MPLW515L/K* и 9 экзона гена *CALR* (*Calreticulin*). Частота этих мутаций в зависимости от популяции пациентов и чувствительности применяемых методов широко варьирует.

Цель работы. Изучить частоту и тип мутаций генов *Jak2V617F*, *MPLW515L/K* и 9 экзона гена *CALR* у российской популяции больных ЭТ.

Материалы и методы. Исследованы 153 образца геномной ДНК, выделенной из клеток периферической крови пациентов с клиническим диагнозом ЭТ, установленным в соответствии с критериями ВОЗ (2008). Контрольную группу составила 76 образцов ДНК доноров крови. Мутации *Jak2V617F* и *MPLW515L/K* определяли методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием набора реагентов компании Синтол (Россия). Анализ мутаций 9 экзона

гена *CALR* осуществляли методом фрагментного анализа и прямого секвенирования по Сэнгеру на капиллярном генетическом анализаторе ABI Prism 3130 (“Applied Biosystems”).

Результаты и обсуждение. Распространенность мутаций *Jak2V617F*, *MPLW515L/K* и 9 экзона гена *CALR* наблюдалась у 97(63,4%), у 3(2%), у 37(24,2%) из 153 пациентов соответственно. Трижды негативными оказались результаты у 16(10,4%) из 153 больных ЭТ. Точечная мутация гена *MPL* представлена двумя *W515L* и одной *W515K*. Мутации 9 экзона гена *CALR* представлены у 23 пациентов делецией (у 19 – делеция 52 пн с.1092_1143del. p.L367fs*46 и по 1 – делецией 8, 20, 37, 45 пн) и у 14 – TTGTC инсерцией с.1154_1155_insTTGTC, p.Lys385fs. У 2 больных выявлены сочетанные мутации *Jak2V617F* и 9 экзона гена *CALR* (*CALR* p.L367fs*46 и *CALR* p.Lys385fs); у 1 – мутация *Jak2V617F* сочеталась с *MPLW515K*.

Заключение. Полученные нами данные о частоте *Jak2V617F* (63,4%), *CALR* (24,2%) и *MPLW515L/K* (2%) полового клона соответствует опубликованным данным других исследований. По данным фрагментного анализа аллельная нагрузка мутаций 9 экзона гена *CALR* составили от 10 до 88%.

Троицкая В.В.¹, Паровичникова Е.Н.¹, Соколов А.Н.¹, Кохно А.В.¹, Гаврилина О.А.¹, Сидорова А.А.¹, Фидарова З.Т.¹, Махиня С.А.¹, Галстян Г.М.¹, Кузьмина Л.А.¹, Лапин В.А.², Сердюк О.Д.³, Кравцова И.В.³, Капорская Т.С.⁴, Киселев И.В.⁴, Ребриков А.Н.⁴, Савченко В.Г.¹

БЕРЕМЕННОСТЬ НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЕМ ДЛЯ ВКЛЮЧЕНИЯ В ПРОТОКОЛ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА ПО ПРОГРАММЕ ОЛЛ-2009

¹ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ²ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница», 150062, г. Ярославль, Россия; ³ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; ⁴ГБУЗ Иркутская ордена «Знак Почёта» Областная клиническая больница, 664049, г. Иркутск, Россия

Острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ) составляют около 28% случаев ОЛ у беременных. В большинстве проводимых клинических исследованиях беременность является критерием исключения. В рамках многоцентрового клинического исследования (ALL-2009) (ClinicalTrials.gov public site; NCT01193933) принято решение о включении в исследование беременных.

Материалы и методы. В 30 Гематологических центрах России с 2009 по 2016 г. включены в исследование 320 больных Ph-ОЛЛ, из них 15 – на фоне беременности (3 – в I триместре, 4 – во II, 8 – в III триместре беременности) в 4 центрах. Возраст больных 28 (18–41) лет. В-ОЛЛ диагностирован у 8 больных, Т-ОЛЛ – у 7. Группа высокого риска – 12(80%) 15 больных, стандартного риска – 3(20%). Терапию по протоколу на фоне беременности выполняли в полном объеме за исключением введения L-аспарагиназы (перенесены на период после родоразрешения), а также интратекальные введения выполняли без метотрексата. При диагностике ОЛЛ в I триместре беременности (10–11 нед) у 3 больных выполнено прерывание беременности в течении предфазы преднизолоном. На сроке гестации 36–40 нед 3 больным выполнено родоразрешение до начала терапии и в дальнейшем через 2–3 дня начата предфаза. Остальным 9 больным терапия ОЛЛ начата на фоне беременности на сроках (16, 20, 20, 25, 28, 29, 31, 31 и 34 нед).

Результаты. У 13 из 15 больных после 7 дней предфазы (бластоз более 25%), выполнена смена преднизолона на дексаметазон. В настоящее время 2 больным проводится индукционная терапия, начатая на 20-й и 31-й нед беременности. Ремиссия достигнута у 13(86,6%) из 15 больных, из них у 9 – после 1-й фазы индукции, у 4 – после 2-й;

у 2 – рефрактерное течение. Нет статистически значимых различий при сравнении с общей популяцией больных ОЛЛ в частоте и продолжительности отклонений от требований протокола, инфекционных осложнений, длительности нейтропении и потребности в трансфузиях. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) выполнена у 3 больных Т-ОЛЛ, у 3 больным В-ОЛЛ – аллогенная ТГСК. У 3 больных диагностирован рецидив В-ОЛЛ, причем у 2 – с t(4;11). Одной из этих пациенток во 2-й ремиссии выполнена успешная алло-ТГСК от неродственного донора, 2-я больная отказалась от трансплантации и умерла на фоне прогрессии ОЛЛ. 1 больная умерла в ремиссии на фоне инфекционных осложнений в ходе консолидации ремиссии. В настоящее время живы 10 (66,6%) из 15 женщин. Родоразрешение у больных, которым химиотерапию (ХТ) проводили на фоне беременности, выполнено на сроке 34 (33–39) нед: у 3 – после 1-й фазы индукции, у 2 – во время 2-й фазы индукции, у 2 – после окончания 2-й фазы индукции. У 2 больных в настоящее время продолжена ХТ на фоне прогрессирующей беременности. К моменту родоразрешения 5 из 7 больных были в ремиссии ОЛЛ. Медиана времени от окончания ХТ до родоразрешения 6 (1–20) дней и от родов до возобновления ХТ – 16 (11–44) дней. Все 10 детей, рожденные на сроке беременности 36 (33–40) нед, живы и здоровы, срок наблюдения 42 (8–81) мес.

Заключение. Переносимость и эффективность терапии по протоколу ALL-2009 на фоне беременности не отличается от таковой в общей популяции больных и позволяет достичь ремиссии у 85% больных ОЛЛ с медианой ОВ 60 мес, БРВ не достигнута при сроке наблюдения 28 (1–85) мес.

Туполева Т.А., Игнатова Е.Н., Тихомиров Д.С., Романова Т.Ю.,
Ярославцева Н.Г., Гуляева А.А., Гапонова Т.В.

ДИНАМИКА ИНФИЦИРОВАННОСТИ ВИРУСАМ ГЕПАТИТОВ В И С БОЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Поражение печени в ходе проведения программной химиотерапии у больных заболеваниями системы крови является одним из наиболее частых осложнений, характерной особенностью которого является многофакторность вызывающих его причин: гепатит на фоне прогрессии основного заболевания, гепатотоксичность химиопрепаратов, воздействие инфекционных агентов. Поскольку трансфузионный путь инфицирования больных заболеваниями системы крови вирусами гепатитов В и С считают ведущим, частота встречаемости маркеров этих вирусов среди пациентов – реципиентов гемотрансфузий отражает уровень применения в клинической практике инфицированных компонентов крови, недовывявленных в процессе лабораторного исследования.

Цель работы: проанализировать динамику выявления декретированных маркеров вирусов гепатитов В и С (HBsAg и анти-ВГС) с 2003 по 2014 гг. среди пациентов ФГБУ ГНЦ МЗ РФ.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы данные лабораторного исследования на декре-

тированные маркеры вирусов гепатитов В и С (HBsAg и анти-ВГС) образцов крови пациентов ($n = 49\ 739$) и доноров ($n = 230\ 741$) ФГБУ ГНЦ МЗ РФ. Иммунохимическое тестирование проводилось с помощью иммуноферментных и иммунохемилюминесцентных наборов реагентов.

Результаты. За указанный период (11 лет) наблюдается статистически достоверное снижение частоты встречаемости HBsAg и анти-ВГС в образцах крови больных заболеваниями системы крови с 5% до 2,4% ($\chi^2 = 65,38$; $p < 0,00001$) и с 19,8% до 11,3% ($\chi^2 = 317,23$; $p < 0,00001$) соответственно. Отмечено статистически значимое снижение превалентности декретированных маркеров ВГВ и ВГС в образцах крови доноров в период с 1999 по 2014 г.: с 0,38 до 0,12% ($\chi^2 = 17,18$; $p = 0,00003$) и с 0,71 до 0,37% ($\chi^2 = 13,11$; $p = 0,0003$) соответственно.

Заключение. Выявленное статистически значимое снижение частоты встречаемости HBsAg и анти-ВГС в образцах крови больных заболеваниями системы крови коррелирует с уменьшением превалентности этих маркеров в образцах крови доноров.

Февралева И.С., Рисинская Н.В., Судариков А.Б.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МУЛЬТИПЛЕКСНОЙ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ В РЕЖИМЕ РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ ДЛЯ МОНИТОРИНГА МИКРОХИМЕРИЗМА ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Классические методы детекции химеризма могут обнаруживать более 1 клетки реципиента на 100 клеток донора в крови больного после аллогенной трансплантации костного мозга (ТКМ). Последние годы для раннего выявления процесса отторжения донорского костного мозга разрабатываются методы микрохимеризма – обнаружения одной клетки реципиента более, чем в 1000 донорских клетках. Мониторинг микрохимеризма позволяет предсказать появление рецидива заболевания у реципиента за несколько месяцев до его развития.

Цель работы. Создание тест-системы для мониторинга микрохимеризма на основе мультиплексной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ), которая позволит с точностью до 0,03% обнаруживать исходную ДНК реципиента в ДНК, выделенной из его крови после трансплантации.

Материалы и методы. В нашей тест-системе была использована панель праймеров и молекулярных зондов, разработанная на основе биаллельных коротких полиморфизмов инсерций/делеций в геноме человека, предложенная М. Alizadeh и соавт. Все молекулярные зонды были модифицированы нами одним из красителей FAM R6G, ROX и Cy5, и, соответственно, тушителями BQN1 или BQN2 так, чтобы сгруппировать их в 20 пар соответствующих праймеров из панели Alizadeh для проведения 7 параллельных мультиплексных ПЦР-РВ.

Геномную ДНК выделяли из костного мозга или периферической крови донора и больного. С ДНК донора и реципиента проводили указанные ПЦР-РВ, в результате анализа которых осуществляли выбор информативных маркеров как для одного, так и для другого. После ТКМ осуществляли мониторинг микрохимеризма, проводя ПЦР-РВ с праймерами для выбранных информативных аллелей с последующей количественной оценкой результатов. Мы показали, что разработанная тест-система выявляет до 0,03% исходной ДНК реципиента в его ДНК после ТКМ.

Результаты и обсуждение. Разработана тест-система для быстрого поиска информативных аллелей донора и реципиента и оценки микрохимеризма после ТКМ. Данный метод не только может заменять метод ПЦР-STR с последующим фрагментным анализом, но и позволяет отслеживать динамику микрохимеризма на малых концентрациях минорного компонента ДНК (реципиентской или донорской, в зависимости от состояния пациента).

Заключение. Предложенная мультиплексная ПЦР-тест-система в режиме реального времени дает возможность быстро и точно оценить соотношение ДНК донора и реципиента в образцах крови и костного мозга, полученных от пациента после ТКМ. Метод привлекает простотой исполнения, низкой себестоимостью и высокой чувствительностью.

Федорова Д.В., Жарков П.А.

ТРОМБОТИЧЕСКИЕ НАЛОЖЕНИЯ НА ЦЕНТРАЛЬНЫХ ВЕНОЗНЫХ КАТЕТЕРАХ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ КАТЕТЕР-АССОЦИИРОВАННЫХ ТРОМБОЗОВ ГЛУБОКИХ ВЕН У ДЕТЕЙ

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия

Наличие центрального венозного катетера (ЦВК) является фактором риска развития тромбоза глубоких вен (ТГВ), особенно у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗН). Помимо «истинного», пристеночного тромбоза, стояние ЦВК в центральной вене часто сопровождается появлением на поверхности катетера так называемых тромботических наложений (ТН), окружающих ЦВК в виде «рукава» или «чехла», но не вовлекающих стенку сосуда. Несмотря на частое развитие ТН на ЦВК, данные об их клинической значимости крайне немногочисленны и противоречивы.

Цель работы. Оценить роль ТН в качестве фактора риска развития ТГВ у детей с ЗНО. Оценить эффективность антикоагулянтов в профилактике ТГВ у пациентов с ТН.

Материалы и методы. В анализ вошли ретроспективные данные электронных историй болезни о 182 ЦВК, установленных 113 пациентам в возрасте от 1 года до 19 лет, получавшим терапию по поводу острого лимфобластного лейкоза в ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева с августа 2012 г. по декабрь 2014 г. Наличие ТГВ и ТН оценивалось посредством проведения эхокардиографии и ультразвуковой доплерографии экстракраниальных отделов брахиоцефальных вен. Статистическая обработка проводилась с помощью программного обеспечения IBM

SPSS Statistics 20. За статистически значимые принимали значения $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Хотя бы однократное выявление ТН было зарегистрировано на 63 (35%) ЦВК. Частота появления ТН составила 2,71 на 1000 катетеро-дней. Отношения шансов (ОШ) для развития ТГВ у пациентов с предшествующими ТН составило 2,75 (95% ДИ 1,32–5,74; $p = 0,003$).

Эффективность антикоагулянтов для устранения ТН оценивали на выборке из 26 ЦВК, для которых имелись данные о проведении/отсутствии терапии и динамике размеров ТН. При применении антикоагулянтов (низкомолекулярные гепарины, терапевтические дозы) положительная динамика отмечалась в 7 (41%) из 17 случаев, без терапии – в 4 (44%) из 9. Статистически значимой связи между применением антикоагулянтов и разрешением ТН не выявлено ($p = 0,598$). При анализе влияния антикоагулянтной профилактики на риск возникновения ТГВ у пациентов с ТН выявлено: в группе получавшей антикоагулянты ТГВ был выявлен у 15 (48%) из 31 ЦВК, а в группе не получавшей антикоагулянты – в 9 (32%) из 28 случаев ($p = 0,908$).

Заключение. ТН являются фактором риска развития ЦВК-ассоциированных ТГВ, однако эффективность антикоагулянтов в предотвращении развития ТН и ТГВ у пациентов с ТН сомнительна.

Фирсова М.В., Менделеева Л.П., Покровская О.С., Галстян Г.М., Модел С.В., Урнова Е.С., Соловьев М.В., Нарейко М.В., Кузьмина Л.А., Савченко В.Г.

ПРОВЕДЕНИЕ АУТО-ТСКК ПАЦИЕНТАМ С ММ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

В предыдущие годы кандидатами на выполнение трансплатации аутологичных стволовых кровяных клеток (ауто-ТСКК) рассматривали больных множественной миеломой (ММ) в возрасте до 65 лет, без серьезных сопутствующих заболеваний. Улучшение диагностических методик и сопроводительной терапии позволило расширить возрастные рамки и переоценить коморбидные состояния.

Цель исследования. Оценить возможность проведения ауто-ТСКК больным ММ с сопутствующей кардиальной патологией.

Материалы и методы. Четверым больным (мужчины в возрасте от 51 до 60 лет) ММ и с сопутствующей кардиальной патологией была выполнена высокодозная химиотерапия мелфаланом с последующей ауто-ТСКК на фоне полной ремиссии (ПР) ($n = 1$), очень хорошей частичной (ОХЧР) ($n = 2$) и частичной ремиссии (ЧР) ($n = 1$). Доза мелфалана составляла 140 мг/м² в 3 случаях и 100 мг/м² в одном. Двум пациентам за 2 мес до ауто-ТСКК в связи с ИБС и атеросклерозом коронарных артерий было выполнено аорто-коронарное шунтирование и стентирование коронарных артерий. У 2 других больных перед ауто-ТСКК был диагностирован синдром слабости синусового узла (СССУ), обоим пациентам был установлен кардиостимулятор. Одному больному кардиостимулятор был имплантирован до начала терапии, а у другого боль-

ного СССУ клинически проявился развитием кардиогенного шока на фоне проведения предтрансплантационного кондиционирования, потребовавшего срочной имплантации кардиостимулятора. Всем пациентам ауто-ТСКК выполняли под круглосуточным мониторингом ЧСС, ЭКГ и ЭХО-КГ контролем, ежедневным исследованием электролитов.

Результаты. Период миелотоксического агранулоцитоза у всех больных длился от 6 до 11 сут. У 3 больных наблюдались инфекционные осложнения, потребовавшие системной антибактериальной терапии. Заместительную трансфузионную терапию (эритроцитарная масса, тромбоконцентрат) проводили всем больным. В контрольные сроки у 1 больного сохранялась ПР, у больного с ЧР была достигнута ОХЧР, у 2 больных сохранялась ОХЧР. Продолжительность наблюдения после ауто-ТСКК составила 3–68 мес. У 2 больных через 1,1 год и через 5 лет отмечена прогрессия ММ, явившаяся причиной смерти. У 2 больных период после ауто-ТСКК составляет 3–5 мес, сохраняется ПР и ОХЧР, кардиологический статус без отрицательной динамики.

Заключение. Проведение высокодозной терапии, включающей ауто-ТСКК с модификацией дозы мелфалана, возможно больным ММ и сопутствующей кардиальной патологией при условии тщательного мониторинга показателей гемодинамики.

Фоминых М.С.¹, Абдулкадыров К.М.¹, Туркина А.Г.², Шуваев В.А.¹, Мартынкевич И.С.¹,
Цаур Г.А.^{3,4}, Бедерак Н.В.⁵, Чельшева Е.Ю.², Шухов О.А.², Абдуллаев А.О.², Удальева В.Ю.¹,
Зотова И.И.¹, Шихбабаева Д.И.¹, Полушкина Л.Б.¹, Иванова М.П.¹, Петрова Е.В.¹,
Мартыненко Л.С.¹, Клеина Е.В.¹, Цыбакова Н.Ю.¹

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ BCR-ABL НА 12 МЕСЯЦЕВ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА С ИНДИВИДУАЛЬНЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ РАННЕГО ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ

¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, 193024, г. Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ³ГБУЗ СО Областная детская клиническая больница №1, г. Екатеринбург; ⁴ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий, г. Екатеринбург; ⁵МБУ Центральная городская больница №7, Екатеринбург

Поиск прогностических маркеров для раннего выявления больных ХМЛ с высоким риском прогрессирования заболевания остается актуальным вопросом. Существующие шкалы определения групп риска учитывают характеристики заболевания на момент диагностики, тогда как индивидуальная динамика клиренса опухолевого клона остается вне поля их зрения.

Цель работы. Определить взаимосвязь индивидуальных факторов раннего ответа на лечение и достижения оптимального ответа у больных ХМЛ на 12 мес терапии.

Материалы и методы. 54 больных ХМЛ ХФ. Терапия 1-й линии: ИТК1 – иматиниб 400 мг/сут ($n = 41$), ИТК2 – нилотиниб 600 мг/сут ($n = 12$), дазатиниб ($n = 1$); 14 пациентов из группы ИТК1 были переведены на ИТК2. С помощью многофакторного регрессионного анализа оценивали взаимосвязь уровня BCR-ABL на 12 мес терапии со следующими параметрами: ранний молекулярный ответ (РМО, менее 10% BCR-ABL к 3 мес), индивидуальная скорость элиминации BCR-ABL, вид терапии 1-й линии, смена на ИТК2 при недостаточной эффективности ИТК1.

Результаты и обсуждение. Статистическая значимость взаимосвязи уровня BCR-ABL на 12 мес терапии с оцениваемыми параметрами была следующей: достижение РМО – $p = 0,51$, индивидуальное соотношение уровня BCR-ABL на 3 мес к уровню на момент диагностики (менее 0,1/более 0,1) – $p = 0,044$, вид терапии 1-й линии (ИТК1/ИТК2) – $p = 0,0002$, смена терапии ИТК1 на ИТК2 (да/нет) – $p < 0,0001$. В случае неэффективности ИТК1, своевременная смена на ИТК2 у резистентных к терапии больных приводила к частоте достижения БМО на 1 год лечения, схожей с частотой БМО в группе ИТК1 в целом, устраняя влияние резистентности к ИТК1. Соотношение индивидуального уровня BCR-ABL через 3 мес терапии кначальному, вид терапии 1-й линии (ИТК1/ИТК2) и фактор смены при неэффективности ИТК1, оказывает статистически значимое влияние на уровень BCR-ABL к 12 мес терапии, а достижение РМО не показывает данной взаимосвязи.

Заключение. Индивидуальные характеристики раннего ответа на лечение могут быть использованы как прогностические маркеры вероятности достижения оптимального ответа на проводимую терапию в отдаленные сроки.

Хамаганова Е.Г., Паровичникова Е.Н., Кузьмина Л.А., Куликов С.М.,
Кузьминова Е.П., Чапова Р.С., Юшкова А.А., Савченко В.Г.

ВЛИЯНИЕ ОТСУТСТВУЮЩЕГО HLA-ЛИГАНДА ДЛЯ KIR-РЕЦЕПТОРА НА РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) ассоциируется с самым низким риском развития рецидива, что связывают с реакцией трансплантат против лейкоза. Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) наиболее чувствительны к действию натуральных киллерных (NK) клеток. Функция NK-клеток контролируется ингибиторными и активационными рецепторами, которые включают киллерные иммуноглобулинподобные рецепторы (KIR). Лигандами KIR-рецепторов являются HLA-молекулы класса I.

Цель работы – изучить влияния отсутствующего HLA-лиганда для KIR-рецептора донора (KIR mismatch) на общую (ОВ) и бессобытийную выживаемость (БСВ) больных ОМЛ.

Материалы и методы. Проанализированы результаты исследований 37 больных ОМЛ в возрасте от 19 до 60 лет (медиана 37 лет), которым в отделении ТКМ ГНЦ выполнена алло-ТГСК как от HLA-идентичного родственного донора ($n = 21$), так и от HLA-совместимого (совместимость 10/10) неродственного донора ($n = 16$). Период наблюдения после алло-ТГСК – 5–56 мес (медиана 18 мес). KIR-генотипирование проводилось наборами KIR Genotyping SSP Kit (Invitrogen – Life Technologies, США). ОВ и БСВ рассчитывали по методу Каплана-Мейера.

Значимые события: для ОВ – летальный исход, для БСВ – рецидив и смерть от любых причин. Для оценки статистической значимости различий выживаемости использовали лог-ранговый критерий. Пороговый уровень статистической значимости – 0,05. Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью статистического пакета SAS 9.3.

Результаты и обсуждение. Основным фактором, влияющим на выживаемость после алло-ТГСК была группа риска развития рецидива. У больных со стандартным риском двухлетняя ОВ и БСВ составили соответственно 85 и 65%, никто из больных с высоким риском не прожил более 20 мес после алло-ТГСК. Отсутствие у реципиента HLA-лиганда для любого ингибиторного KIR-рецептора донора (KIR mismatch) сопровождалось повышением ОВ и БСВ. Двухлетняя ОВ больных, у которых отсутствовал HLA-лиганд для KIR-рецептора донора, равнялась 86% vs 28% ($p = 0,02$) у больных, KIR-рецепторы донора которых имели все HLA-лиганды. Двухлетняя БСВ составила 61% vs 14% ($p = 0,02$).

Заключение. KIR mismatch оказывает положительное влияние на выживаемость больных ОМЛ после алло-ТГСК от HLA-идентичных и полностью совместимых доноров. Планируются дальнейшие исследования.

Хамаганова Е.Г., Кузьмина Е.П., Юшкова А.А., Чапова Р.С.,
Чугреева Т.П., Гапонова Т.В., Савченко В.Г.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ HLA-ГАПЛОТИПОВ В РЕГИСТРЕ ДОНОРОВ КОСТНОГО МОЗГА ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Не более четверти пациентов, нуждающихся в трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), имеют HLA-идентичного родственного донора. При отсутствии родственного донора, необходим поиск HLA-совместимого неродственного донора.

Цель работы – установить особенности распределения HLA-гаплотипов у доноров, рекрутированных в регистр ФГБУ ГНЦ МЗ РФ.

Материалы и методы. За год в регистр ФГБУ ГНЦ МЗ РФ рекрутировано 615 доноров ГСК. Средний возраст 29 лет (18–45 лет). Женщины – 64%, мужчины – 36%. 441 донор HLA-генотипирован (PCR-SSP, PCR-SSO) и внесен в файл доноров www.bmds.info. У 400 доноров (91% от HLA-типированных), самоопределившихся как русских, определены частоты HLA-генов и -гаплотипов методом максимизации ожидания с использованием компьютерной программы «Арлекин», версия 3.1 (<http://anthro.unige.ch/arlequin>).

Результаты и обсуждение. У 400 доноров (число гаплотипов $2n = 800$) выявлены 493 различных HLA-гаплотипа. Восемь из 493 HLA-гаплотипов имели частоту 1% и выше (т.е., были выявлены 8 и более раз). Это (в порядке убывания):

A*01~B*08~C*07~DRB1*03~DQB1*02 (3,5%),
A*03~B*07~C*07~DRB1*15~DQB1*06 (2,6%),
A*03~B*35~C*04~DRB1*01~DQB1*05 (2,6%),

A*25~B*18~C*12~DRB1*15~DQB1*06 (1,9%),
A*02~B*13~C*06~DRB1*07~DQB1*02 (1,8%),
A*02~B*07~C*07~DRB1*15~DQB1*06 (1,4%),
A*02~B*18~C*07~DRB1*11~DQB1*03 (1%),
A*02~B*50~C*06~DRB1*07~DQB1*02 (1%).

Заключение. Распределение HLA-гаплотипов у доноров регистра имеет особенности в сравнении с другими европейскими популяциями. Хотя HLA-A*01~B*08~C*07~DRB1*03~DQB1*02 является наиболее высокочастотным гаплотипом (как у большинства европейских популяций), наблюдается понижение частоты этого гаплотипа по сравнению с другими европейскими популяциями, вектор убывания – с запада на восток Европы: Ирландия – 11,5%, северо-западная Англия – 9,5% [www.allelefrequencies.net], Германия – 6% [Eberhard и соавт., 2010], Польша – 6,1% [Schmidt и соавт., 2013], Финляндия – 4% [Wennerstrom и соавт., 2013], регистр ПСПБГМУ им. И.П. Павлова – 3,8% [Алянский и соавт., 2015]. Гаплотип HLA-A*03~B*35~C*04~DRB1*01~DQB1*05, преобладающий у финнов (7,1%), у доноров Москвы составляет только 2,6%, однако это выше, чем в других европейских популяциях. Распределение HLA-гаплотипов заставляет полагать, что HLA-совместимые с нашими больными доноры могут быть найдены в первую очередь среди собственной популяции. Необходимо увеличить число российских доноров ГСК.

Цаур Г.А.^{1,2,3}, Майер К.⁴, Ригер Т.О.^{1,2}, Ольшанская Ю.В.⁵, Матвеева Е.А.⁵, Флейшман Е.В.⁶, Сокова О.И.⁶,
Аракаев О.Р.¹, Стренива О.В.^{1,2}, Шориков Е.В.^{1,2}, Савельев Л.И.^{1,2}, Маршалек Р.⁴, Фечина Л.Г.¹

ЛОКАЛИЗАЦИИ ТОЧКИ РАЗРЫВА В ДНК ГЕНА *MLL* И ИСХОДЫ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

¹ГБУЗ СО Областная детская клиническая больница №1, 620149, г. Екатеринбург, Россия; ²ГБУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий, 620026, г. Екатеринбург, Россия; ³Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, 620002, г. Екатеринбург, Россия; ⁴Диагностический центр острых лейкозов, Институт Фармацевтической биологии/ЗАФЕС, Университет им. В. Гете Франкфурт-на-Майне, Франкфурт-на-Майне, Германия; ⁵ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия; ⁶ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия

Результаты лечения *MLL*-позитивных острых лейкозов (ОЛ) у детей первого года жизни остаются неудовлетворительными, что обуславливает поиск новых факторов риска в этой группе.

Цель работы. Оценить влияние локализации точки разрыва в геномной ДНК гена *MLL* на прогноз ОЛ у детей первого года жизни.

Материалы и методы. В исследование было включены 68 детей первого года жизни (29 мальчиков и 39 девочек с медианой возраста 4,8 мес) с *MLL*-позитивными острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) ($n = 46$), острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) ($n = 20$) и ОЛ смешанной линейности ($n = 2$).

Результаты и обсуждение. 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) детей первого года жизни с ОЛЛ, включенных в исследование *MLL*-Baby с точкой разрыва в 11 интроне ДНК гена *MLL* ($n = 29$) была достоверно ниже, чем у пациентов с локализацией точек разрыва, начиная с 7 интрона по 11 экзон ($n = 17$) ($0,16 \pm 0,07$

и $0,38 \pm 0,14$; $p = 0,039$), а кумулятивная вероятность развития рецидива была значительно выше в группе с точкой разрыва в 11 интроне ($0,74 \pm 0,09$ и $0,52 \pm 0,17$; $p = 0,045$). В то же время при проведении многовариантного анализа было показано, что единственным значимым фактором, ассоциированным с неблагоприятным прогнозом, остается сохранение минимальной остаточной болезни в точке наблюдения 4 протокола *MLL*-Baby (отношение опасности 5,994; 95% ДИ 2,209–16,263; $p < 0,001$).

Заключение. Наличие точки разрыва в 11 интроне гена *MLL* у детей первого года жизни с ОЛЛ, получавших лечение по протоколу *MLL*-Baby, вело к достоверно более низким показателям БСВ и более высокой кумулятивной вероятности развития рецидива. Однако в многофакторной модели риска это нивелировалось сохранением МОБ в ТН4. У детей первого года жизни с ОМЛ взаимосвязи между локализацией точки разрыва в ДНК гена *MLL* и прогнозом не выявлено.

Чагорова Т.В., Гладышева Н.В., Демидова Е.Г., Киселева И.В., Попова А.И.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

ГБУЗ Областной онкологический диспансер, 440021, г. Пенза, Россия

Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВККЛ) в классификации лимфопролиферативных заболеваний ВОЗ (2008) выделена в самостоятельный клинико-иммуноморфологический вариант неходжкинских лимфом. ПМВККЛ – редкое заболевание и является одним из самых агрессивных видов В-крупноклеточных лимфом. До настоящего времени не разработана единая тактика лечения.

Цель работы. Оценить эффективность программы R-ЕРОСН с консолидирующей лучевой терапией (ЛТ) в лечении больных ПМВККЛ.

Материалы и методы. За период с января 2013 по декабрь 2015 г. в гематологическом отделении ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Пензы получили противоопухолевое лечение 13 больных ПМВККЛ (10 женщин и 3 мужчины). Медиана возраста составила 32 года (от 21 до 44 лет). Диагноз во всех случаях был установлен на основании гистологического и иммуногистохимического исследований. С целью определения распространенности опухолевого процесса всем пациентам до начала терапии проводили обследование: КТ с контрастным усилением лимфатических узлов шеи, органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза; трепанобиопсия костного мозга, ЛДГ. У 11 пациентов отмечалось прорастание опухоли в прилежащие органы (плевру, перикард), bulky disease и повышение концентрации ЛДГ у 69% больных. Стадию

заболевания устанавливали в соответствии с классификацией Энн Арбор. Установлены стадии: IЕ – у 3, II–IIIЕ – у 8, IV – у 2 пациентов. В-симптомы зарегистрированы у 5 (38%) пациентов. Симптомы сдавления с развитием дыхательной недостаточности и синдрома верхней полой вены выявлены у 9 (69%) больных. Индукционную терапию проводили по программе R-ЕРОСН. 11 пациентам проведено 6 курсов иммунохимиотерапии – 2–4 курса. С консолидирующей целью через 3–4 нед выполняли ЛТ на область средостения в суммарной очаговой дозе 36 Гр. Оценку ответа на лечение проводили после 3, 6 курсов лечения, через 2 мес после завершения ЛТ, в том числе, у 6 больных выполнена ПЭТ-КТ.

Результаты и обсуждение. На фоне проводимой терапии общий ответ достигнут у 11 (85%) больных: полная ремиссия у 7 (54%), частичная ремиссия у 4 (31%), прогрессия заболевания на фоне лечения у 2 (15%). Переносимость курса R-ЕРОСН была удовлетворительной. Несмотря на профилактическое введение Г-КСФ, нейтропения 3–4-й степени зарегистрирована в 100%. Инфекционные осложнения возникли у 2 пациентов.

Заключение. Программа R-ЕРОСН в лечении ПМВККЛ показала высокую эффективность и безопасность. Учитывая, что у большинства пациентов при диагностике заболевания выявлялась опухоль средостения bulky disease, включение консолидирующей ЛТ в программу лечения ПМВККЛ обязательно.

Челышева Е.Ю.¹, Туркина А.Г.¹, Чабаева Ю.А.¹, Полушкина Е.С.², Шмаков Р.Г.², Куликов С.М.¹

РЕГИСТР СЛУЧАЕВ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ: КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

¹ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия;²ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. Кулакова, Москва

Случаи беременности при хроническом миелолейкозе (ХМЛ) редки, терапия ХМЛ при беременности является предметом дискуссии. Клинико-демографическая характеристика больных ХМЛ и беременностью важна для выбора оптимальной тактики ведения.

Цель работы – выявить клинико-демографические особенности больных в регистре случаев беременности при ХМЛ (РБ ХМЛ).

Материалы и методы. Сбор данных осуществляли при консультации больных в ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, а также гематологами по месту жительства с помощью опросников, разработанных согласно информационной структуре РБ ХМЛ по 4 основным разделам: 1) демография; диагностика, терапия и мониторинг ХМЛ; 2) беременность и роды; 3) характеристика новорожденных. Проверке и внесение информации в базу данных on-line, а также разработке отчетных форм и описание результатов выполняли в ФГБУ ГНЦ МЗ РФ.

Результаты. За 2 года (01.02.2014–01.02.2016) собрана информация о 114 случаях беременности у 86 женщин, больных ХМЛ из России и стран СНГ: 69 (60%) случаев – ретроспективно, 45(40%) – проспективно. Из 114 беременностей 68(60%) завершились родами, 10 (9%) случаев еще не завершены. Живы 84 (98%) больных. Дети здоровы, у 1 ребенка отмечена гипоспадия (терапии ингибиторами тирозинкиназ в период беременности не было).

Диагноз ХМЛ установлен во время беременности у 17 (20%) из 86 женщин. У 24(28%) до ХМЛ уже были дети. На момент установления медиана возраста больных 29 (19–43) лет. Семейное положение: 63(73%) в браке, 14(16%) не замужем, у 9(11%) нет данных. Образование: высшее 49(57%), среднее 26(30%), нет данных 11(13%). Занятость: полная 35(41%), частичная 9(11%), не работает 21(24%), учится 2(2%), нет данных 19(22%).

Фазы ХМЛ на момент диагноза: 83(97%) – хроническая фаза (ХФ), 1(1%) – фаза акселерации, 2(2%) нет данных. Распределение по группам риска Sokal у 83 больных с ХФ низкий (65%)/промежуточный (13%)/высокий риск составило (16%), по группам риска EUTOS низкий (93%)/высокий риск (1%). У 5(6%) больных нет данных для расчета группы риска. Сопутствующие заболевания отмечены у 40(46%) больных, преобладают заболевания мочеполовой системы (38%) и пищеварительного тракта (25%).

Заключение. Демографические характеристики молодых больных ХМЛ важны для понимания перспектив социальной адаптации и планирования семьи. Прогностически благоприятные клинические характеристики большинства больных (ХФ, низкая группа риска), а также накопленный опыт позволяют обсуждать возможность сохранения беременности при ХМЛ. Выявление беременности при диагностике ХМЛ у значительной части больных диктует необходимость разработки тактики ведения в таких случаях.

Чельшева Е.Ю., Туркина А.Г., Шуваев В.А., Гусарова Г.А., Быкова А.В., Шухов О.А., Вахрушева М.В.,
Фоминих М.С., Абдуллаев А.О., Судариков А.Б., Мартынкевич И.С., Абдулкадыров К.М.

РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ БЕЗ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ С ГЛУБОКИМ МОЛЕКУЛЯРНЫМ ОТВЕТОМ

¹ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ²ФГБУ «Российский
научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, 193024, г. Санкт-
Петербург, Россия

В связи с длительной выживаемостью больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) и значительной частотой глубокого молекулярного ответа (МО) актуален вопрос возможности ведения больных в ремиссии без терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК).

Цель работы. Оценить возможность наблюдения без терапии ИТК у больных ХМЛ с глубоким МО.

Материалы и методы. В анализ включены 55 больных ХМЛ. Отмену ИТК выполняли при глубоком МО – МО4 (BCR-ABL менее 0,01%). Терапию возобновляли при потере большого молекулярного ответа (БМО) – BCR-ABL более 0,1%. Уровень экспрессии BCR-ABL оценивали методом количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) по международной шкале (IS).

Причины отмены ИТК: нежелательные явления (НЯ) ($n = 25$), самостоятельное решение больных/отсутствие ИТК ($n = 14$), беременность ($n = 16$). ИТК перед остановкой лечения: иматиниб (38), ИТК2 (18), До ИТК интерферон получали 20(36%) больных. В первых двух группах длительность МО4 более 2 лет была у 32 (82%) из 39 больных, в группе беременных – у 6 (38%) из 16. Медиана наблюдения от отмены ИТК до даты последнего контакта 31 мес (4–120 мес).

Оценивали выживаемость без потери БМО, частоту, сроки и уровень BCR-ABL при потере БМО.

Результаты и обсуждение. Вероятность 5-летней выживаемости без потери БМО 47,8% (в группе беременных 36%), гематологических рецидивов не было. Кумулятивная частота потери БМО 51,3%. Ме сроки потери БМО после отмены ИТК составила 5 мес (1–22 мес): у 19 из 27 больных потеря БМО до 6 мес, у 5 – до 12 мес, 3 – на сроках 13,2 и 22 мес. После 2 лет без терапии потери БМО не было. На момент потери БМО уровень BCR-ABL составлял 0,1–13%, у 6 из 28 больных ИТК возобновлены по решению врача без потери БМО при уровне BCR-ABL 0–0,082%. Два пациента с глубоким МО умерли из-за сопутствующей патологии. Живы и продолжают наблюдаться без ИТК 20 (36%) пациентов.

Заключение. Наблюдение без потери БМО после отмены ИТК у больных ХМЛ возможно примерно в половине случаев. Частота потери БМО наибольшая в первые 6 мес. При МО4 более 2 лет потеря БМО наблюдалась реже. Безопасное наблюдение без ИТК возможно только при тщательном контроле уровня BCR-ABL.

Чечеткин А.В., Макеев А.Б., Киселева Е.А., Касьянов А.Д., Матвеева Т.А.

ОБЕСПЕЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ И КАЧЕСТВА ТРОМБОЦИТНОГО КОНЦЕНТРАТА ДЛЯ ТРАНСФУЗИЙ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России,
193024, г. Санкт-Петербург, Россия

Современная тактика трансфузионной терапии у онкогематологических больных предусматривает повышенные требования к безопасности и качеству компонентов крови, в частности к тромбоцитному концентрату (ТК). Для этого в трансфузиологических подразделениях гематологических клиник при заготовке тромбоцитов внедряются новые технологии тестирования, обработки и контроля качества компонентов крови.

Цель работы. Исследовать показатели безопасности и качества ТК, предназначенного для проведения трансфузионной терапии у онкогематологических больных.

Материалы и методы. Были проанализированы результаты деятельности учреждения по заготовке и обеспечению безопасности и качества ТК, предназначенного для трансфузий онкогематологическим больным. Исследованы особенности выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций у доноров, показатели состава и биологических свойств ТК, частота реакций и осложнений после тромбоцитотерапии у онкогематологических больных.

Результаты и обсуждение. Установлено, что одним из основных направлений обеспечения безопасности ТК являлось совершенствование отбора и комплектования доноров крови и ее компонентов с акцентом на максимальное привлечение регулярных доноров. Вследствие

этого частота выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций у доноров была ниже показателей, зарегистрированных у доноров в учреждениях Северо-Западного федерального округа: вируса гепатита С – в 2,6 раза, вируса гепатита В – в 2 раза, возбудителя сифилиса – в 1,3 раз, ВИЧ-инфекции – в 1,6 раз. Наряду с применением тромбоцитов, полученных методом афереза, апробирован метод автоматизированной заготовки ТК из лейкотромбоцитарного слоя с использованием сепаратора TACS1. Внедрена система контроля качества ТК, включающая определенную периодичность и перечень лабораторных методов исследования. Выявлено, что использование метода для неинвазивного измерения рН ТК обеспечивает возможность точного и надежного контроля качества ТК при любом сроке хранения. Анализ результатов клинического использования ТК у онкогематологических больных не выявил развития осложнений после тромбоцитотерапии.

Заключение. Обеспечение качества и безопасности тромбоцитов, предназначенных для трансфузии онкогематологическим больным, основывается на развитии регулярного донорства, внедрении современных технологий заготовки и лабораторного тестирования ТК, совершенствовании методов контроля качества в процессе хранения.

Чумак А.А., Лебедева Л.Л., Пухликова Т.В., Зинкин В.Ю., Майорова О.А.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ HLA И KIR ДОНОРОВ БАНКА ПУПОВИННОЙ КРОВИ ГБУЗ «СТАНЦИИ ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ Г. МОСКВЫ»

ГБУЗ «Станция переливания крови Департамента здравоохранения г. Москвы», 125284, г. Москва, Россия

Изучение особенностей иммуногенетического профиля донорских регистров костного мозга и банков пуповинной крови (ПК) имеет большое значение для поиска HLA-совместимого донора. Исследование KIR-генотипа донора также является актуальным для оценки эффективности трансплантации ГСК.

Цель работы. Охарактеризовать генетический профиль HLA и KIR среди донорских образцов банка пуповинной крови СПК ДЗМ.

Материалы и методы. Было исследовано 2000 образцов ПК условно здоровых новорожденных доноров, типированных по HLA методами PCR-SSP и PCR-SSO. Статистическую обработку результатов HLA-типирования проводили по локусам HLA-A, HLA-B и HLA-DRB1. Частоты встречаемости групп аллелей HLA и их гаплотипов определяли методом максимального правдоподобия с использованием программы Arlequin 3.1. Кроме того, было проведено KIR-типирование 188 образцов ПК методом PCR-SSO. Частоту встречаемости KIR-генов и генотипов определяли прямым подсчетом.

Результаты и обсуждение. У доноров банка пуповинной крови СПК ДЗМ были выявлены часто встречаемые HLA-A*02,*03,*01, HLA-B*07,*35,*44 и HLA-DRB1 *11,*07,*13,*15,*01. Редко встречались HLA-A*74,*69,*66, HLA-B *73,*42,*53,*46 и HLA-DRB1 *09,*10,*14. При анализе A/B/DRB1 гаплотипов

самым распространенным был A*01/B*08/DRB1*03. В целом профиль HLA-гаплотипов соответствует таковому в славянской популяции. Однако гаплотип A*02/B*41/DRB1*13 у доноров ПК московского региона встречается значительно чаще (2,6%), чем в других популяциях мира (0,0–0,42%). При анализе генов KIR ингибирующие гены встречались с частотой: *KIR2DL1* (98,9%), *KIR2DL2* (79%), *KIR2DL3* (87,2%) и *KIR3DL1* (88,3%). Структурные ингибирующие гены *KIR3DL2*, *KIR3DL3* и псевдогены *KIR2DP1* и *KIR3DP1* присутствовали во всех 188 образцах ПК. Активирующие KIR-гены встречались с частотой: *KIR2DS4* (96,8%), *KIR2DS2* (60%), *KIR2DS1* (46,8%), *KIR2DS3* (37,2%), *KIR3DS1* (38,8%). Наименьшая частота встречаемости была обнаружена у гена *KIR2DS5* (33,6%). При анализе KIR-генотипов доноров ПК у 23,4% был выявлен AA-генотип (ID1). Среди Vx-генотипов (76,5%) наиболее часто встречались ID4 (8%), ID5 (9%), ID6 (10%), ID8 (7%), ID71 (6%).

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют, что распределение частот встречаемости HLA-аллелей и гаплотипов, а также KIR-генов и KIR-генотипов в банке пуповинной крови СПК имеет как общие черты с популяциями восточно-европейских славян, так и свои характерные особенности. Полученные данные представлены в международной базе Allele Frequencies Net Database (<http://www.allelefreqencies.net>).

Шакирова А.И., Бархатов И.М., Гудожникова Я.В., Романюк Д.С., Поттер А.Я., Евдокимов А.В., Бондаренко С.Н., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В.

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ *WT1*, *BAALC*, *PRAME*, *EV11* И *PRAME* В ОЦЕНКЕ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННЫХ РЕЦИДИВОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия;

До 50% случаев острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) не имеют информативных генетических маркеров. Достаточно актуальной является задача поиска универсальных маркеров, позволяющих проводить адекватную терапию в посттрансплантационном периоде.

Цель работы. Оценить возможность использования панели экспрессионных маркеров в оценке вероятности развития рецидива после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Материалы и методы. В исследование включены 63 больных ОМЛ в возрасте от 1 до 60 лет, которым была выполнена алло-ТГСК. Оценку уровня экспрессии генов *WT1*, *BAALC*, *EV11*, *PRAME*, а также химерных транскриптов проводили методом ПЦР-РВ с нормализацией на экспрессию гена *ABL*.

Результаты и обсуждение. По данным экспрессии генов у здоровых доноров мы рассматривали в качестве порогового уровень экспрессии (экспр. ген/ABL × 100) значения для *WT1* – 250, *EV11* – 10, *BAALC* – 20, *PRAME* – 200. У больных, которым была выполнена трансплантация в рецидиве мы отметили наличие гиперэкспрессии генов *EV11* ($p = 0,006$), *WT1* ($p < 0,001$),

BAALC ($p < 0,001$). Сходная тенденция наблюдалась и в отношении гена *PRAME* ($p = 0,08$). При этом наличие гиперэкспрессии гена *EV11* наблюдалось у 6 (33%), *WT1* – у 13 (72%), *BAALC* – у 10 (55%), *PRAME* – у 4 (22%) больных. При сопоставлении данных экспрессии генов и уровня химерных транскриптов PML-RARa и RUNX1-RUNX1T1 была выявлена корреляционная зависимость ($p < 0,05$). В то же время, мы не обнаружили данной зависимости при сопоставлении с данными экспрессии химерного гена *CBFB-MYH11*. При анализе специфичности исследования было выявлено, что при наличии химерного транскрипта менее чем в 2% клеток, позитивные ранее значения экспрессионных маркеров приобретают значения, сопоставимые с уровнем базальной экспрессии.

Заключение. Оценка экспрессии генов *WT1*, *BAALC*, *EV11*, *PRAME* у больных ОМЛ является перспективным подходом в оценке вероятности развития рецидива после алло-ТГСК. Вместе с тем, оценка минимальной остаточной болезни с использованием экспрессионных маркеров представляется проблематичной в силу наличия их базальной экспрессии в неопухолевых клетках.

Ярославцева Н.Г., Романова Т.Ю., Игнатова Е.Н., Овчинникова Е.Н., Тихомиров Д.С., Николаева Л.И., Гришечкин А.Е., Лейбман Е.А., Тихонова О.А., Туполева Т.А., Гапонова Т.В.

НИЗКИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ РНК ВГС В ОБРАЗЦАХ КРОВИ С НЕОПРЕДЕЛЕННЫМ РЕЗУЛЬТАТОМ ПО АНТИ-ВГС («СЕРАЯ ЗОНА»)

¹ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ²ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва, Россия

Сохраняется актуальность проблемы передачи парентеральных инфекций через кровь и ее компоненты. В связи с этим для обнаружения маркеров вируса гепатита С (ВГС) используются высокочувствительные тест-системы. По данным литературы у 60% лиц со скрытой формой ВГС-инфекции в сыворотке крови обнаруживают РНК вируса в низкой концентрации (10–15 МЕ/мл). Таким образом, при скрытой форме инфекции концентрация РНК ВГС и противовирусных антител может находиться за пределами чувствительности тест-систем.

Цель работы. Показать инфекционную опасность образцов крови с неопределенным результатом по анти-ВГС («серая зона»).

Материалы и методы. Исследовано 12 763 образца крови потенциальных доноров на наличие анти-ВГС методом иммунохемилюминесценции на приборе Architect с помощью наборов anti-HCV фирмы “Abbott”. Образцы с неопределенным результатом, попавшим в «серую зону» ($N = 33$), были дополнительно протестированы с помощью следующих тестов: Бест анти-ВГС спектр ($N = 33$),

ВГС core-антиген-ИФА-Бест и РеалБест РНК ВГС ($N = 4$) ЗАО «Вектор-Бест», иммуноблот INNO-LIA HCV Score “Fujirebio” ($N = 26$), АмплиСенс-HCV-FL ООО «Интер-ЛабСервис» ($N = 28$).

Результаты и обсуждение. Частота обнаружения образцов крови, попадающих по анти-ВГС в «серую» зону составила 0,26% (33 из 12 763). При исследовании 26 из 33 образцов в иммуноблоте в 5 случаях был получен неопределенный результат, поскольку были выявлены антитела либо к E2-, либо к NS3-белку вируса. Выявить core-антиген и РНК ВГС в тесте с чувствительностью 100 МЕ/мл, не удалось. Для ПЦР-исследования в тесте с чувствительностью 15 МЕ/мл было доступно 4 образца, 2 из которых оказались РНК-ВГС-положительными.

Заключение. Компоненты крови, заготовленные от доноров с результатами скрининга на анти-ВГС, попавшими в «серую зону», могут представлять инфекционную опасность из-за возможного присутствия вирусного генома.

ТЕЗИСЫ III КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ

Абрамова Т.В., Обухова Т.Н., Гребенюк Л.А., Покровская О.С., Вотякова О.М., Нарейко М.В., Менделеева Л.П.

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия

Множественная миелома (ММ) – заболевание с много-ступенчатым механизмом опухолевой трансформации на генетическом и клиническом уровнях. Первичными хромосомными нарушениями являются t(14q32)/IgH с локусами генов, регулирующих циклины группы Д, и множественные трисомии с увеличением количества копий потенциальных онкогенов. К вторичным, связанным с трансформацией опухоли, относят del13q14, amp1q21, del17p13/p53, t(8q24)/сMYC.

Цель работы. Оценить спектр и частоту встречаемости генетических аномалий у первичных больных ММ.

Материалы и методы. С 10.2009 г. по 08.2015 г. 101 больному (55 мужчинам и 46 женщинам), в возрасте 30–78 (медиана 58) лет, до начала лечения выполнен FISH-анализ мононуклеаров и CD138⁺-клеток костного мозга для выявления tIgH: t(11;14), t(4;14), t(14;16), t(14;20), t(6;14), del13q14, del17p13/TP53, amp(1q21), t(8q24)/сMYC, трисомий хромосом 5,9,15. Стадия заболевания по системе D-S: I стадия – у 5 (4,9%), II стадия – у 43 (32,7%), III стадия – у 63 (62,4%) больных. У 36 больных диагностирована подстадия В. По шкале ISS: I стадия – у 17 (16,8%), II – у 23 (22,8%), III – у 61 (60,4%) больных. Преобладающим иммунохимическим вариантом болезни был тип G – 52 (51,4%), парапротеин А выявлен у 21 пациента (20,9%), в 1-м случае – биклональная секреция Gk+Gλ и у

1-го пациента – Mk+Vλ. Миелома Бенс-Джонса диагностирована у 26 (25,9%) больных.

Результаты и обсуждения. Транслокации IgH выявлены у 42(41,6%), трисомии – у 63(62,4 %) больных. Частота встречаемости отдельных t(14q32) составила: t(11;14) – 19%; t(4;14) – 8%; t(14;16) – 5%; t(14;20) – 2%; t(6;14) не выявлена ни у одного больного, хромосомный партнер не установлен в 7% случаев. Del13q14 обнаружена у 37(36,6%); del17p13 – у 11(10,9%); t(8q24) – у 15(14,8%) больных, у 1 больного – amp(8q24)/сMYC. Amp1q21 выявлена у 43(42,5%). У 38 больных (37,6%) выявлено 1 вторичное хромосомное нарушение, у 25(24,7%) – 2 хромосомных нарушения, у 7 (6,9%) больных – 3 нарушения. Группа пациентов с транслокациями с вовлечением локуса гена IgH/14q32 наиболее часто сочеталась с делецией хромосомы 13 и dup/amp1q21: 22 (21,8%) и 20 (19,8%) больных соответственно. В группе с множественными трисомиями не было преобладания какого-либо вторичного хромосомного нарушения.

Заключение. Полученные результаты характеризуют частоту встречаемости первичных и вторичных хромосомных нарушений при ММ.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 15-04-02568).

Аль-Ради Л.С.¹, Моисеева Т.Н.¹, Смирнова С.Ю.¹, Шутов С.А.¹, Данишян К.И.¹, Шмаков Р.Г.²

ЛЕЧЕНИЕ ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНОГО ЛЕЙКОЗА У БЕРЕМЕННОЙ ПАЦИЕНТКИ

¹ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ²ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва, Россия

Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) – редкое хроническое лимфопролиферативное заболевание, чаще возникающее у мужчин старшего возраста. Тем не менее, до 25% случаев ВКЛ диагностируется у больных моложе 45 лет, в том числе у женщин детородного возраста. Стандартного подхода к ведению ВКЛ при беременности не разработано в связи с малым числом наблюдений.

Цель работы. Описание клинического случая дебюта волосатоклеточного лейкоза на фоне беременности сроком 17–18 нед.

Материалы и методы. У пациентки 32 лет во время I беременности на сроке 17–18 нед выявлен ВКЛ с симптомной панцитопенией (Hb 100г/л, тромбоциты 34×10^9 /л, лейкоциты $1,2 \times 10^9$ /л), лимфоцитозом 80% (большая часть – ворсинчатые), спленомегалией 19×8 см. Диагноз ВКЛ подтвержден фенотипированием лимфоцитов (CD19k⁺, CD20⁺⁺, CD22⁺⁺, CD25⁺, CD103⁺, CD11c⁺), наличием тартрат-устойчивой кислой фосфатазы, мутации BRAFV600E.

Результаты и обсуждение. Течение ВКЛ было осложнено кожным геморрагическим синдромом, абсцессом правого бедра, купированным хирургическим пособием и антибактериальной терапией. Учитывая имеющиеся показания к проведению лечения, со срока

беременности 20 нед была начата терапия интерфероном-альфа (ИФНа) по 3 млн ед. 3 раза в неделю подкожно. Выбор тактики лечения ИФНа обусловлен данными о безопасности его применения при беременности. В результате лечения ко времени родов достигнута нормализация Hb, лейкоцитарной формулы, прирост количества тромбоцитов до безопасного уровня 100×10^9 /л, лейкоцитов до $3,6 \times 10^9$ /л, сокращение размеров селезенки до 14×5 см. Больную также наблюдал гинеколог, течение беременности и состояние плода без отклонений от нормы. Терапия ИФНа отменена за 2 нед до родов, на сроке 40 нед произошло родоразрешение через естественные родовые пути, ребенок здоров (8–9 по шкале Апгар). После родов в течение 3 мес больная наблюдалась без терапии (в связи с грудным вскармливанием), отмечено нарастание цитопении и лимфоцитоза, на 2 мес была возобновлена терапия ИФНа, затем проведен 1 курс терапии аналогом пурина кладрибином в дозе 0,14 мг/кг в сутки курсом 5 инъекций подкожно – достигнута ремиссия заболевания.

Заключение. При выявлении ВКЛ с показаниями к лечению во время беременности применение ИФНа является методом выбора в связи с отсутствием токсичности для матери и плода.

Анисимова Е.В., Донсков С.И.

ОПЫТ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ТЕСТОВОГО РЕАГЕНТА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИГЕНА KEL2 (CELLANO) УПРОЩЕННЫМ МЕТОДОМ НА ПЛОСКОСТИ

Кафедра производственной и клинической трансфузиологии ДПО ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

Факт структурного (био-физико-химического) многообразия гетерогридомных моноклональных антител (ГМКАТ) к минорным трансфузионно опасным антигенам эритроцитов широко известен. В частности, большинство ГМКАТ анти-к (Cellano) в силу своих особенностей не могут быть непосредственно использованы для определения этого антигена, поскольку они, как правило, недостаточно активны, не агглютинируют эритроциты в обычных условиях (в солевой среде на плоскости при комнатной температуре), в связи с этим они остаются не востребуемыми для целей производства диагностических реагентов.

Цель работы. Подобрать оптимальные условия, при которых анти-к-антитела приобретают способность агглютинировать к-положительные эритроциты на плоскости при комнатной температуре путем добавления коллоидных и кристаллоидных растворов в ГМКАТ анти-к.

Материалы и методы. Использовали 4 серии ГМКАТ анти-к, которые концентрировали и затем разводили в 2–20 раз коллоидными и/или кристаллоидными растворами различной

ионной силы, буферными растворами с рН 4–9. Использовали желатин 1–5%, декстраны 40–80 кДа, поливинилпирролидон 40–60 кДа и другие коллоиды. Результат оценивали по времени появления и выраженности агглютинации эритроцитов на плоскости при комнатной температуре. В качестве контроля использовали реагенты для экспресс-определения антигена KEL2 (Cellano) зарубежного производителя.

Результаты и обсуждение. Наилучшие результаты (время появления агглютинации до 20 с, выраженность агглютинации не менее 2+) получены при концентрации коллоидных компонентов в конечном реагенте 2–10%, кристаллоидных 1–8%, при рН 6–8.

Заключение. Предложена технология, позволяющая приготовить реагенты для экспресс-определения антигена KEL2 (Cellano) эритроцитов человека, не уступающие по своим свойствам зарубежным аналогам. Искомый результат достигается посредством комбинации гетерогридомных моноклональных анти-к-антител с коллоидными и кристаллоидными растворами и солевыми добавками.

Антипова А.С., Баранова О.Ю., Френкель М.А.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ПРОГНОЗ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ СО СМЕШАНЫМ ФЕНОТИПОМ

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия

Острые лейкозы со смешанным фенотипом (СФОЛ) являются редкими вариантами острых лейкозов (ОЛ). В классификации ВОЗ (2008) опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей они включены в категорию острых лейкозов неоднозначной линейности (acute leukaemias of ambiguous lineage).

Цель работы. Изучение клинико-лабораторных особенностей и прогноза при СФОЛ.

Материалы и методы. Среди 161 больных, обследованных в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» с 2000 по 2014 гг., диагноз СФОЛ был установлен у 5 (3,1%). В целом группу анализа составили 13 больных СФОЛ: пациенты, находившиеся на лечении в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» ($n = 5$), а также в четырех других гематологических стационарах г. Москвы ($n = 8$). Диагноз устанавливали в соответствии с критериями классификации ВОЗ (2008). Средний возраст составил 48 лет (20–75).

Результаты и обсуждение. Специфических клинических характеристик при СФОЛ не обнаружено. Экстрамедуллярные проявления были крайне редкими. У большинства ($n = 11$) пациентов был установлен М/В-иммуновариант заболевания и только у 2 – М/Т. Уровень экспрессии антигена CD34 был высоким почти у всех больных (12 из 13) и составил в среднем 75,2%. При цитогенетическом и/или молекулярно-генетическом

исследованиях t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL были выявлены у 8 из 9 обследованных больных. Таким образом, диагноз Ph+СФОЛ был установлен в 88,9%. При этом в равном соотношении обнаруживались транскрипты p190 и p210. Выбор лечения определялся молекулярно-цитогенетическим профилем заболевания. В группе Ph+СФОЛ больные получали иматиниб в комбинации со схемами полихимиотерапии, разработанными для ОЛЛ ($n = 8$). В группе Ph-СФОЛ индукция ремиссии проводилась по схемам, разработанным для ОМЛ или комбинированным схемам, включающим цитостатические агенты для лечения как ОМЛ, так и ОЛЛ ($n = 4$). Частота достижения ПР составила 66,7%, ранняя летальность – 8,3%. При этом, в группе Ph+СФОЛ полные ремиссии были достигнуты у всех больных. Показатели 3-летней ОВ составили 20,4% (Me 28 мес), 3-летней БРВ – 15% (Me 16 мес).

Заключение. При Ph-положительном варианте СФОЛ обязательным компонентом терапии являются ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) 1-го или 2-го поколений. Важное значение имеет мониторинг молекулярного и цитогенетического ответов на ИТК. Проблема терапии пациентов с Ph-негативными СФОЛ остается нерешенной. Требуется проведение дальнейших исследований по изучению молекулярно-цитогенетического профиля этой категории острых лейкозов с целью разработки оптимальных режимов лечения.

Аршанская Е.Г.^{1,2}, Иванова В.Л.¹, Птушкин В.В.^{1,2}

ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ НОЧНАЯ ГЕМОГЛОБИУРИЯ: ДАННЫЕ МОСКОВСКОГО РЕГИСТРА

¹ГБУЗ г.Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» ДЗ, г. Москва; ²ФГБУ «ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) является редким клональным заболеванием, в основе которого лежит приобретенная мутация гена PIG-A. Характеризуется хроническим внутрисосудистым гемолизом, имеет полиморфную клиническую картину. Первым таргетным препаратом для лечения ПНГ является экулизумаб.

Цель работы – анализ демографических данных и оценка эффективности терапии экулизумабом у московской когорты пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией.

Материалы и методы. По состоянию на январь 2016 г. в московский регистр внесены данные о 32 пациентах. Медиана возраста на момент постановки диагноза 31,5 года, соотношение мужчин и женщин 1:1. Максимальная длительность анамнеза 234 мес. Наибольший уровень клона ПНГ по всей группе выявлен на эритроцитах (медиана 88%). Получают терапию экулизумабом 15 больных, среди них 75% имеют классическую форму заболевания, 25% с апластической анемией в анамнезе. В подавляющем большинстве случаев экулизумаб назначали пациентам с большим размером клона, более 50%. Медиана

длительности терапии 7,1 мес. Основной причиной для назначения экулизумаба являлись тромботические осложнения и трансфузионная зависимость. Препарат назначали в дозе 900 мг в/в 1 раз в неделю в течение 5 нед и в последующем 600 мг 2 раза в месяц в качестве поддерживающей терапии.

Результаты и обсуждение. Терапия экулизумабом привела к значимому снижению уровня гемолиза у всех пациентов (медиана уровня ЛДГ до лечения 3253 ЕД/л против 316 ЕД/л через 1 год терапии). Медиана уровня гемоглобина через 12 мес таргетного лечения составила 107 г/л против 87 г/л только на симптоматической терапии. Тромботических событий любой локализации за весь период лечения не выявлено. Трансфузионная поддержка проводилась 2 (13%) пациентам только в первые 14 дней терапии, 1 (7%) больная продолжает гемозаместительную терапию. Среди пациентов получавших экулизумаб летальных исходов зафиксировано не было.

Заключение. Экулизумаб является высокоэффективным препаратом в лечении пациентов с ПНГ. Препарат существенно снижает уровень гемолиза и трансфузионную зависимость.

Бадмажапова Д.С., Чернова Н.Г., Синицына М.Н., Обухова Т.Н., Никулина Е.Е., Звонков Е.Е.

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ НОДАЛЬНОЙ ЛИМФОМЫ ИЗ КЛЕТОК МАРГИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны (НЛКМЗ) составляет 1,5% от всех неходжкинских лимфом, характеризуется неблагоприятным клиническим течением. Вовлечение костного мозга наблюдается в 50% случаев. Оптимальная тактика лечения больных НЛКМЗ в настоящее время не разработана.

Цель работы. Представляем случай успешного лечения НЛКМЗ с распространенным опухолевым поражением.

Материалы и методы. Пациентка, 37 лет с диагнозом НЛКМЗ. Проведено лечение 5 курсов R-ЕРОСН/R-НМА, последовательная высокодозная химиотерапия (ВХТ), включающая 2 курса R-DHAP, R-HdCy, R-HdMTX, R-HdVp-16, BeEAM (с бендамустином) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Результаты и обсуждение. При осмотре выявлена периферическая лимфоаденопатия. По данным КТ и УЗИ обнаружено увеличение размеров всех групп висцеральных лимфатических узлов, селезенки до 15 × 5 см; двусторонний плеврит. В гемограмме отмечен лейкоцитоз до $17 \times 10^9/\text{л}$ за счет лимфоцитоза до 75%. Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови выявило популяцию клеток с фенотипом CD19⁺, CD5⁻, CD23⁻, CD20⁺, CD43⁻, CD38⁺, CD10⁻, CD200⁺, CD103⁻, CD11c⁺, LAIR-1⁻, CD25⁻. Морфологическое исследование биоптатов костного мозга и лимфатического узла обнаружило специфическую инфильтрацию костного мозга и вовлечение ткани

лимфатического узла. Цитогенетическое исследование лимфатического узла выявило добавочный хромосомный материал в локусе (14q32). При FISH исследовании в 75% ядер выявлена транслокация с вовлечением IGH (14q32). Молекулярное исследование образцов костного мозга, периферической крови, лимфатического узла продемонстрировало клональную реаранжировку генов тяжелой цепи иммуноглобулина. Учитывая вариант лимфомы, молодой возраст больной, поражение костного мозга и лейкомизацию опухолевого процесса, выбрана следующая тактика лечения: индукционная терапия с целью редукции массы опухоли и консолидация в виде последовательной ВХТ с ауто-ТГСК на заключительном этапе. В результате проведенных 5 курсов R-ЕРОСН/R-НМА регрессировали В-симптомы, нормализовались размеры периферических и висцеральных лимфатических узлов. Однако сохранялось специфическое поражение костного мозга. С целью эскалации противоопухолевого воздействия была применена последовательная ВХТ, включающая 2 курса R-DHAP, R-HdCy, R-HdMTX, R-HdVp-16, BeEAM с ауто-ТГСК. Молекулярная ремиссия была достигнута после R-Hd циклофосфана. Впоследствии начата поддерживающая терапия ритуксимабом. Срок наблюдения после ауто-ТГСК составляет 5 мес, сохраняется полная ремиссия заболевания.

Заключение. В представленном случае выбранная тактика лечения НЛКМЗ продемонстрировала свою эффективность. Планируется продолжение этого протокола для лечения молодых больных НЛКМЗ.

Бадмажапова Д.С., Чернова Н.Г., Ахмерзаева З.Х., Синицына М.Н., Рыжикова Н.В.,
Двирнык В.Н., Звонков Е.Е.

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОРЕЦИДИВА Т-ЛИМФОБЛАСТНОЙ ЛИМФОМЫ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Развитие нейролейкемии (НЛ) до применения интратекальных введений цитостатических препаратов отмечалось у 30–50% взрослых и у 70% детей, больных острым лейкозом. С введением обязательной ранней профилактики НЛ, частота ее снизилась до 5–10%. Развитие нейрорецидива (НР) является неблагоприятным прогностическим фактором. По данным клинического протокола ОЛЛ 2009 ФГБУ ГНЦ, включающего 314 пациентов, НР был диагностирован у 6 (1,9%) больных, только в 3 (50%) случаях была достигнута полная ремиссия.

Цель работы. Представляем случай успешного лечения нейрорецидива Т-лимфобластной лимфомы (Т-ЛБЛ).

Материалы и методы. Больной Н., 45 лет с НР Т-ЛБЛ. Лечение по протоколу ОЛЛ 2009.

В 2010 г. по месту жительства была выявлена опухоль средостения с вовлечением перикарда, медиастинальной плевры, щитовидной железы, передней грудной стенки.

Результаты и обсуждение. Морфологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследования биоптата опухоли верифицировали периферическую Т-клеточную лимфому, неспецифицированную. Опухолевые клетки экспрессировали CD45RO⁺, CD3ε⁺, CD4⁺, были негативны по CD5, CD30. Уровень Ki-67 – 80%. После 6 курсов по программе СНОЕР-14 была достигнута ремиссия заболевания, которая была консолидирована аутологичной трансплантацией гемопоэтических клеток с кондиционированием BEAM. Далее проведена

лучевая терапия на область средостения в СОД 36 Гр. Через полгода у больного появилась неврологическая симптоматика: слабость в конечностях, онемение лица, anosmia, дизгезия, миопия. МРТ-исследование в ФГБУ ГНЦ выявило признаки инфильтрации V нерва слева и корешков конского хвоста. Цитологическое исследование спинномозговой жидкости (СМЖ) выявило цитоз 4164/3 за счет опухолевых клеток. Иммунофенотипическое исследование СМЖ выявило популяцию лимфоидных клеток с фенотипом CD1a⁺CD4⁺CDm3⁻CDcy3⁺TdT⁺. Проведенное в ПАО ГНЦ ИГХ исследование исходного биоптата опухоли средостения позволило верифицировать диагноз Т-ЛБЛ. Гистологическое исследование биоптата костного мозга не выявило признаков поражения. При молекулярном исследовании образцов костного мозга, СМЖ и опухоли средостения выявлена клональная реаранжировка генов γ-цепи Т-клеточного рецептора. Противорецидивная терапия предполагала проведение протокола ОЛЛ 2009. После I фазы индукции была констатирована полная ремиссия Т-ЛБЛ. Лечение по протоколу ОЛЛ 2009 было выполнено в полном объеме. Продолжительность ремиссии составляет 54 мес.

Заключение. Назначение неадекватной противоопухолевой терапии Т-ЛБЛ вследствие диагностических ошибок привело к развитию нейрорецидива. Применение протокола ОЛЛ 2009 позволило достигнуть продолжительной полной ремиссии.

Байбулатова А.Ф., Бакиров Б.А.

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, Россия

Пациенты с заболеваниями системы крови получающие высокодозную химиотерапию, часто на фоне угнетения иммунной системы переводятся с признаками полиорганной недостаточности в палату интенсивной терапии.

Цель работы. Определение прогностических факторов ассоциированных с неблагоприятным исходом, позволит выявить как можно раньше пациентов нуждающихся в проведении интенсивной терапии с коррекцией тактики дальнейшей терапии. Все это позволит уменьшить частоту осложнений проводимой терапии, повысить выживаемость и снизить расходы на проведение сопроводительной терапии.

Материалы и методы. Нами был проведен ретроспективный анализ взрослых пациентов с онкогематологическими заболеваниями ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова» г. Уфа. В исследование были включены 138 больных различными злокачественными заболеваниями системы крови, из них ОМЛ – 88 (63,8%), ОЛЛ – 34 (24,6%), 16 (11,6%) больных другими заболеваниями системы крови. Средний возраст больных 28,7 года. Прединдикторы смертности для всех пациентов были рассчитаны по методу Knaus, et al. С учетом исхода заболевания пребывания в ПИТ пациенты были разделены на две группы.

Результаты и обсуждение. Средняя продолжительность терапии до перевода в палату интенсивной терапии составила 7 дней. Среднее пребывание в ПИТ составила 15,5 дней. В 1-ю группу были включены 47 (34,1%) больных с летальным исходом. В этой группе ИВЛ проводили 6 (12,8%) больных, у 11 (23,4%) была нейтропения, инотропная поддержка – у 14 (29,8%), грибковая инфекция – у 8 пациентов (17,0%), у 13 подтвержденный сепсис (27,7%) и тромбоциты менее $50 \times 10^9/\text{л}$ у 35 пациентов (74,5%). Количество пораженных органов более 2 – у 35 (25,4%). Во 2-й группе с исходом терапии – перевод из ПИТ с улучшением – 91 (65,9%) больной, у 17 (18,7%) зарегистрирована нейтропения, у 4 (4,4%) – грибковая инфекция, у 26 (28,6%) – тромбоциты

менее $50 \times 10^9/\text{л}$, у 18 (19,8%) – сепсис. Пораженных более 2 органов – у 31 (22,5%). Анализ в 1-й и 2-й группе средний балл по шкале APACHE II – 32 и 12 соответственно, по шкале SAPS II – 76 и 34, SOFA – 20 и 5, LODS – 4,05 и 6,4, ODIN – 1,1 и 1,49.

Заключение. На основании полученных данных, можно заключить о возможном развитии летального исхода больных переведенных в блок интенсивной терапии, при наличии полиорганной недостаточности, а также продленной ИВЛ. Другие критерии, ранее указываемые в литературе, такие как возраст, нейтропения и данные шкал оценки физиологических расстройств необходимо расценивать как вспомогательные, но не абсолютные факторы прогноза исхода проводимой интенсивной терапии.

Барламов П.Н.¹, Голубева М.Е.², Митин А.А.¹, Янчина С.Е.¹

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РОМИПЛОСТИМА (ПРЕПРАТ ЭНПЛЕЙТ) У БОЛЬНЫХ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ

¹ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»;

²ГБУЗ «Клиническая медико-санитарная часть №1», г. Пермь, Россия

Согласно отечественным рекомендациям агонисты рецепторов тромбопоэтина (аТПО) могут применяться в качестве II и III линий терапии иммунной тромбоцитопении (ИТП).

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность применения препарата энплейт при лечении больных хронической ИТП.

Материалы и методы. Терапия энплейтом проведена 10 больным ИТП (5 женщин и 5 мужчин) в возрасте от 30 до 73 лет. До назначения энплейта концентрация тромбоцитов (Тр) была от 0 до 28 тыс. Давность заболевания была от 1 до 16 лет. Результат лечения энплейтом оценивали как полный (ПО) при отсутствии геморрагического синдрома (ГС) и Тр более 100 тыс, объективный (ОО) – при отсутствии ГС и Тр более 30 тыс, отсутствующий (НО) – при наличии ГС и Тр менее 30 тыс.

Результаты и обсуждение. У 4 больных получен ПО при назначении энплейтом в качестве подготовки к спленэктомии с отменой препарата. Из них 3 больных сохранили ПО после спленэктомии, у 1 количество тромбоцитов упало с 139×10^9 на энплейте до 20×10^9 после спленэктомии. В связи с чем лечение энплейтом у него возобновлено с ПО по сей день. У 2 больных с впервые выявленной ИТП и

противопоказанием к назначению глюкокортикостероидов (сахарный диабет) ПО на терапию достигнуто на 2-е сутки от начала лечения у обоих пациентов с содержанием тромбоцитов более 400×10^9 с последующей успешной отменой энплейта. Трое больных принимали энплейт более 12 мес с ОО, который сохраняется и сейчас. У 1 больной ответа не было несмотря на максимальную дозу энплейта 5,5 мкг/кг в связи с чем ей рекомендована спленэктомия. У 100% пациентов отмечена хорошая переносимость препарата, побочных эффектов не выявлено.

Заключение. Ромипластим (препарат энплейт) является эффективным препаратом у подавляющего большинства пациентов в III линии терапии. Продемонстрирована возможность длительного (более 8 мес) сохранения лечебного эффекта после отмены энплейта. В связи с этим можно обсуждать возможность применения его в качестве I линии у больных с противопоказаниями к препаратам I линии терапии. Эффект от лечения у большинства пациентов сохраняется после отмены препарата. Энплейт можно рассматривать в ряду подготовки к спленэктомии. Наш скромный опыт свидетельствует об отсутствии нежелательных явлений при использовании энплейта.

Бархатов И.М., Евдокимов А.В., Шакирова А.И., Романюк Д.С., Козлов А.В., Бондаренко С.Н.,
Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В.

ИССЛЕДОВАНИЕ КИНЕТИКИ ДОНОРСКОГО ХИМЕРИЗМА С ЦЕЛЬЮ ОЦЕНКИ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВА ПОСЛЕ АЛЛО-ТГСК У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава
России, 197376, г. Санкт-Петербург, Россия

При проведении аллогенной трансплантации не у всех пациентов удается выявить молекулярный маркер минимальной остаточной болезни (МОБ), позволяющий оценить эффективность терапии в посттрансплантационном периоде. Таким образом, представляется актуальным исследование оценки роли донорского химеризма в качестве маркера рецидива заболевания после трансплантации аллогенных ГСК (алло-ТГСК).

Цель работы. Оценить возможность использования определения донорского химеризма в оценке вероятности развития рецидива в посттрансплантационном периоде.

Материалы и методы. Проанализирован материал пациентов после 440 алло-ТГСК у пациентов с разными онкогематологическими заболеваниями. Для мониторинга донорского химеризма были использованы панели из ДНК-маркеров на основе повторов STR. Исследование выполнялось на 15, 30, 45, 60 и 100-й дни после трансплантации.

Результаты и обсуждение. Достижение полного донорского химеризма (более 95%) на 60-й день после ТГСК существенно увеличивает 5-летнюю выживаемость

($p = 0,001$) и уменьшает вероятность развития рецидива основного заболевания ($p = 0,01$). В группе пациентов со смешанным химеризмом наибольшее значение имеет стабильность уровня донорского химеризма, которая обуславливает лучшую выживаемость ($p = 0,09$) и более низкую вероятность развития рецидива ($p = 0,013$). При этом у пациентов со стабильным смешанным химеризмом выявление молекулярных маркеров МОБ не оказывает существенного влияния ни на общую выживаемость, ни на вероятность развития рецидива ($p = 0,55$ и $p = 0,34$ соответственно). Между тем, мы выявили обратную корреляционную зависимость между уровнем донорского химеризма и экспрессией молекулярных маркеров рецидива заболевания – WT1 ($p = 0,0001$), EVI1 ($p = 0,03$), BCR-ABL ($p = 0,0001$), MLL-AF4 ($p = 0,003$), TEL-AML1 ($p = 0,003$).

Заключение. Мониторинг донорского химеризма после алло-ТГСК адекватно отражает динамику приживления донорских клеток и может служить адекватным методом прогнозирования развития рецидива, но в то же время не может быть использован в качестве единственного метода при анализе МОБ.

Бархатов И.М., Смыкова О.Г., Шакирова А.И., Бондаренко С.Н., Романюк Д.С.,
Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МИКРОХИМЕРИЗМА В РАЗВИТИИ ОСТРОЙ РТПХ ПОСЛЕ ГАПЛО-ТГСК

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава
России, 197376, г. Санкт-Петербург, Россия

Одним из возможных подходов у пациентов при отсутствии HLA-совместимого донора является гаплоидентичная трансплантация (гапло-ТГСК). Тем не менее, одним из основных осложнений при данном виде трансплантации является высокая вероятность развития РТПХ. В настоящее время имеются данные о связи между материнским микрохимеризмом (обнаружение материнской ДНК в крови реципиента-ребенка) и увеличением вероятности РТПХ. В то же время, влияние фетального микрохимеризма на вероятность развития РТПХ противоречивы и требуют дальнейших исследований.

Цель работы. Изучить влияние материнского и фетального микрохимеризма на вероятность развития оРТПХ при гапло-ТГСК.

Материалы и методы. Определение микрохимеризма проводили с помощью аллель-специфичной ПЦР в детекцией продуктов в режиме реального времени. Для анализа использовали 20 InDel маркеров, расположенных в разных хромосомах. Оценку чувствительности ПЦР проводили с использованием метода серийных разведений ДНК клеточных линий (HL60, K562, 293T, MOLT3, 549). Образцы были проанализированы с 20 пар донор-реципиент. Возраст больных колебался от 2 до 27 лет.

Результаты и обсуждение. Чувствительность разработанной InDel тест-системы колебалась в диапазоне от 10^{-4} до 10^{-5} . Мы выявили, что наличие фетального микрохимеризма (клеток реципиента) в организме донора ассоциировано с низкой вероятностью развития острой РТПХ и со степенью ее проявления ($p = 0,01$). Помимо этого, мы наблюдали тенденцию к повышению сроков приживления и снижения вероятности достижения полного донорского химеризма в случае выявления фетального микрохимеризма ($p = 0,12$). Вместе с тем, у пациентов, которым было выполнена гапло-ТКМ от доноров с в определяемым фетальным микрохимеризмом, была выявлена тенденция к повышению общей выживаемости ($p = 0,14$). Тем не менее мы не наблюдали какую-либо значимую связь между уровнем микрохимеризма (фетального и материнского) и вероятностью развития хронической РТПХ, а также различий в течении посттрансплантационного периода у реципиентов с обнаруживаемым материнским микрохимеризмом.

Заключение. Оценка фетального микрохимеризма может быть рассмотрена в качестве одного из факторов при выборе гаплоидентичного донора и подборе оптимального способа профилактики острой РТПХ.

Бархатов И.М., Цветков Н.Ю., Шакирова А.И., Романюк Д.С., Смыкова О.Г., Чухловин А.Б.,
G. Wagemaker, Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В.

РОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА РЕЦИПИЕНТА В ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОЙ РЕКОНСТИТУЦИИ ГЕМОПОЭЗА

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава
России, 197376, г. Санкт-Петербург, Россия

Наблюдаемая в ряде случаев гиподифференциация трансплантата обуславливает необходимость разработки функциональных тестов исследования клеток стромы с целью обоснования показаний к совместной трансплантации гемопоэтических и стромальных клеток костного мозга (СККМ).

Цель работы – изучение роли стромальных клеток костного мозга в процессе приживления донорского костного мозга и их значения в развитии осложнений после ТГСК.

Материалы и методы. В исследовании проводили анализ течения посттрансплантационного периода у 10 больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) и 7 здоровых доноров. За 2 нед до проведения ТКМ проводили анализ гемостимулирующей активности колоний фибробласт-подобных клеток (КОЕ-Ф), способности к дифференцировке, анализ относительной экспрессии генов *SELECTIN* и *CXCR4*.

Результаты и обсуждение. При сравнении функциональных характеристик СККМ здоровых доноров и больных ОМЛ было отмечено у последних увеличение гемостимулирующей активности, выражающейся в увеличении больших и малых КОЕ-ГМ ($p < 0,02$). Помимо этого, было отмечено увеличение способности к ортодоксаль-

ной дифференцировке у больных ОМЛ ($p = 0,03$), причем количество КОЕ-Ф, способных к адипогенной дифференцировке находилось в обратной корреляционной зависимости к срокам восстановления тромбоцитов ($p = 0,05$). Напротив, на фоне увеличения колоний, способных к остеогенной дифференцировке, отмечается увеличение сроков приживления клеток лейкоцитарного пулла ($p = 0,05$). При анализе экспрессии ряда генов в популяции стромальных клеток, ассоциированных с их функциональными характеристиками было выявлено снижение экспрессии гена *CXCR4*, обуславливающего хоуминг-эффект, в зависимости от возраста пациента ($p = 0,05$). Также выявлено, что в группе пациентов в популяции СККМ отмечается существенно более высокая экспрессия гена *SELECTIN*, чем в группе здоровых доноров.

Заключение. СККМ пациентов перед ТКМ в сравнении с группой здоровых доноров характеризуются более высокой пролиферативной активностью и экспрессией молекул, опосредующих хоуминг ГСК. СККМ пациентов перед ТКМ в сравнении с группой здоровых доноров характеризуются более выраженной способностью к остеогенной и адипогенной дифференцировке. Увеличение активности адипогенной дифференцировки ассоциировано с укорочением сроков восстановления кроветворения.

Басхаева Г.А., Троицкая В.В., Сидорова А.А., Галстян Г.М., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.

СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ГЕПАРИНИНДУЦИРОВАННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ У БОЛЬНОЙ ОСТРЫМ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) характеризуется глубокими нарушениями свертывания крови, что требует комплексной терапии как геморрагических, так и тромботических осложнений. При терапии гепарином в 3% случаев развивается гепарининдуцированная тромбоцитопения (ГИТ), ассоциированная с тромбозами, что в условиях лечения ОПЛ может значительно утяжелять течение заболевания и усложнять диагностический поиск.

Цель работы. Представлен клинический случай развития тромботических осложнений у больной ОПЛ и ГИТ.

Материалы и методы. Пациентке, 62 лет, был установлен диагноз ОПЛ, группа высокого риска, t(15;17), тип *bcg-3*. В общем анализе крови гемоглобин 99 г/л, тромбоциты 17×10^9 /л, лейкоциты 60×10^9 /л (бласты 92%). До начала лечения в коагулограмме АЧТВ 40 с, ПТИ 50%, фибриноген 0,7 г/л. В тромбоэластограмме (R 7,2 мин; angle 15,6 deg; MA 9 мм, PMA 1, G d/sc 0,5, EPL 0%, LY30 0%) значительные гипокоагуляционные изменения. При магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ ГМ) диагностировано острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в затылочной области левого полушария (ЛП) и в лобно-теменно-височной области правого полушария (ПП).

Результаты. Больной начали химиотерапию (ХТ) по протоколу AIDA. С целью коррекции нарушений гемостаза проводили массивную трансфузионную терапию тромбоцитарным концентратом, криопреципитатом, свежезамороженной плазмой. На фоне трансфузий удавалось

поддерживать концентрацию тромбоцитов от 30 до 60×10^9 /л. На 10-й день курса ХТ развился необтурирующий тромбоз правой внутренней яремной вены (ПВЯВ) в области стояния центрального венозного катетера. Учитывая тромботические осложнения, был назначен гепарин в дозе 500 ЕД/ч. На 24-й день курса ХТ появились интенсивные головные боли: при МРТ ГМ обнаружено выраженное увеличение в размерах ранее описанных очагов. Сохранялась тромбоцитопения от 30 до 50×10^9 /л. При дообследовании было выявлено повышение уровня ГИТ-антител до 1,5 ЕД/мл (норма до 1 ЕД/мл). Маркеры тромбофилии не обнаружены. Было предположено, что отсутствие эффекта от гепаринотерапии и прогрессия тромботических осложнений были ассоциированы с ГИТ. Гепарин был отменен, назначен селективный ингибитор фактора Ха – Фондапаринкус натрия (Арикстра) в дозе 10 мг п/к. Через 2 нед терапии при МРТ ГМ наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения очагов в теменно-затылочной области ЛП до 37×24 мм (прежде 58×51 мм); в затылочной доле ПП до 43×28 мм (прежде 47×33 мм), в теменной доле до 11×8 мм (прежде 17×8 мм). При ультразвуковом ангиосканировании брахиоцефальных вен отмечалась полная реканализация ПВЯВ.

Заключение. Тромбогеморрагические осложнения у больных ОПЛ относятся к ведущим клиническим проявлениям заболевания. Поскольку гепарин является наиболее часто используемым антикоагулянтом, необходимо помнить о возможном развитии синдрома ГИТ.

Бахтина В.И.^{1,3}, Кравченко С.К.⁴, Демко И.В.³, Виноградова Е.Ю.¹, Москов В.И.¹, Ольховик Т.И.²

АНАЛИЗ ЛЕТАЛЬНОСТИ БОЛЬНЫХ В-КЛЕТОЧНЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ

¹КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; ²КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7»; ³кафедра внутренних болезней №2 с курсом ПОГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»; ⁴ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

В настоящее время, целью терапии ХЛЛ является увеличение общей (ОВ) и беспрогрессивной выживаемости (БПВ). Средний возраст пациентов с впервые диагностированным заболеванием составляет 69 лет. Летальные исходы регистрируются в среднем в 79 лет.

Цель работы. Выявление наиболее значимых факторов, влияющих на течение и исход ХЛЛ.

Материалы и методы. Данная работа посвящена анализу летальности больных В-ХЛЛ, проходивших лечение в стационарах Красноярского края в период с 2008 по 2014 гг. Количество летальных исходов составило 45. Статистический анализ проведен на основании данных амбулаторных карт, историй болезней, протоколов патологоанатомических вскрытий. Пациенты были разделены на две группы: группа А до 60 лет, группа В – 60 лет и старше.

Результаты и обсуждение. В группе А – 22 (48,89%) пациента, медиана возраста 52,5 (46–59) года, в группе В – 23 (51,1%), медиана возраста 64 (60–82) года. Все пациенты, отличались друг от друга течением заболевания, выбором терапии первой и последующих линий, ответом на лечение. Исследование терапии первой линии показало, использование в группах разнообразных режимов лечения на разных стадиях заболевания. На-

более значимым показателем, влияющим на ОВ и БПВ, оказался ответ на терапию первой линии. В случае, если после первой линии терапии достигнута полная ремиссия (ПР) или частичная (ЧР), ОВ составила 44 мес, БПВ – 18 мес. В данной группе преобладали пациенты с В стадией по Binet, возраст у всех больных менее 60 лет. В группе больных, у которых после первой линии терапии наблюдалась прогрессия заболевания или стабилизация (Сб) – БПВ составила 4 мес, ОВ – 10. Пациенты данной группы имели преимущественно стадию В и С по Binet. При изучении влияния коморбидности на ОВ и БПВ не было выявлено значительной взаимосвязи. Средний возраст умерших больных составил 63 года, медиана возраста 61 год (49–83).

Заключение. Длительность ОВ и БПВ зависела, помимо стадии заболевания, от эффективности терапии первой линии. Увеличение ОВ и БПВ статистически значимо было в группе больных моложе 60 лет, у которых в результате терапии первой линии достигнута ремиссия заболевания. Отсутствие негативного влияния коморбидности на ОВ и БПВ было статистически незначимо из-за малого количества случаев. По данным нашего регистра возраст умерших пациентов оказался меньшим в сравнении с данными литературы.

Беликов Н.Е.¹, Грибкова И.В.², Синауридзе Е.И.³, Варфоломеев С.Д.¹, Ходонов А.А.¹, Демина О.В.¹

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АНТАГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРА ТРОМБОКСАНА А2 – 5-ЗАМЕЩЕННЫХ 3-ПИРИДИЛИЗОКСАЗОЛОВ С РЕЦЕПТОРАМИ МЕМБРАНЫ ТРОМБОЦИТА

¹ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН, г. Москва, Россия; ²ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ³ФГБУ «Федеральный научно-клинический центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия;

Исследование взаимодействия потенциальных синтетических антиагрегантов с тромбоцитами необходимо для изучения их действия на сигнальные пути тромбоцитов и определения фармакофорного фрагмента молекул. К перспективным направлениям относят изучение влияния антагонистов тромбоксана А2 на рецепторы мембраны тромбоцитов и клеток эндотелия, приводящего к различным клеточным ответам.

Цель работы – изучение влияния новых соединений класса 5-замещенных 3-пиридилизоксазолов на рецепторы мембраны тромбоцита.

Материалы и методы. Методы: турбидиметрический метод, реакция [3+2] циклоприсоединения пиридилнитрилоксидов к терминальным алкинам или алкенам, методика измерения кинетики ингибирования тромбина с использованием хромогенного субстрата СТН, методика измерения эндогенного тромбинового потенциала. Тестирование веществ проводили на лазерном агрегометре «Биола» (Россия) в образцах плазмы крови человека, обогащенной тромбоцитами, и суспензий отмытых тромбоцитов, приготовленных из образцов крови здоровых доноров под действием ряда природных индукторов агрегации [О.В. Демина и др., 2011].

Результаты и обсуждение. Из 4 серий 5-замещенных 3-пиридилизоксазолов и их 4,5-дигидропроизводных, предварительно протестированных на антиагрегационную активность [О.В. Демина и др., 2014], были отобраны 5 соединений для изучения взаимодействия с рецепторами тромбоцита. Показано, что они подавляют агрегацию тромбоцитов, вызванную арахидоновой кислотой, фактором активации тромбоцитов (PAF) и U46619 полностью, но не влияют на первые волны агрегации, инициированной АДФ или адреналином, в образцах плазмы крови человека, обогащенной тромбоцитами, и в суспензиях отмытых тромбоцитов. Наиболее активными являются соединения, содержащие в положении 5 алкильный фрагмент [Демина О.В. и др., Патент РФ № 2565754 (2015)].

Заключение. Изучены кинетические закономерности взаимодействия новых антагонистов тромбоксана А2 с рецепторами ТхА2, PAF, тромбина при сравнении с GR32191В. Данные вещества не являются селективными антагонистами рецепторов PAF, тромбина, АДФ и адреналина.

Данная работа частично была поддержана грантом РФФИ № 14-04-01701.

Березина О.В.¹, Поспелова Т.И.¹, Филипенко М.Л.²

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ

¹ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск, Россия; ²«Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН, г. Новосибирск, Россия

В исследованиях Е.Н. Воропаевой и соавт. была показана роль редких аллелей ряда полиморфных локусов генов системы репарации ДНК, апоптоза, хемокиновых рецепторов в развитии неходжкинских злокачественных лимфом (НХЗЛ) у жителей г. Новосибирска. Дополнительными маркерами также могут являться гены фолатного цикла и системы биотрансформации ксенобиотиков.

Цель работы. Изучить полиморфные локусы C677T и A1298C гена *MTHFR*, A2756G гена *MTR*, A66G гена *MTRR*, G1958A гена *MTHFD1*, C1420T гена *SHMT1*, T833C/844ins68 гена *CBS*, глутатион-S-трансфераз T1 и M1 (*GSTT1* и *GSTM1*) у больных НХЗЛ и установить их связь с риском развития заболевания.

Материалы и методы. Обследованы 146 больных НХЗЛ. Контрольную группу составили 549 доноров Новосибирского центра крови. Определение полиморфных вариантов генов *MTHFD1* и *CBS* проводили методом ПЦП-ПДРФ; генов *MTHFR*, *MTRR*, *MTR*, *SHMT1*, *GSTM1* и *GSTT1* - методом ПЦП в режиме реального времени. Для оценки величины относительного риска использовали отношение шансов (OR) с его доверительным интервалом (С.И.) при уровне доверия 95%.

Результаты и обсуждение. Для аллелей и генотипов полиморфных локусов генов *MTHFR*, *MTRR*, *MTR*, *MTHFD1*, *CBS*, *SHMT1*, *GSTT1* не обнаружено стати-

стически значимых различий в частотах встречаемости между больными индолентными НХЗЛ и контролем.

Анализ частот генотипов *GSTM1* и *GSTT1* показал, что делеционный (редкий) генотип *GSTM1* обуславливает повышение риска развития фолликулярной лимфомы в 3 раза ($OR = 3,06$, С.И. 1,01–9,32; $p < 0,039$). Подобные результаты получены S. Hohaus et al., 2007, которые продемонстрировали, помимо увеличения риска развития фолликулярных лимфом, что делеционный генотип *GSTM1* может модифицировать факторы, входящие в прогностический индекс FLIPI, приводя к более плохим результатам лечения у пациентов именно низкой группы риска. Для ряда опухолей характерно увеличение частоты мутаций в гене апоптоза p53 у носителей делеции в генах глутатион-S-трансфераз, а при фолликулярных лимфомах мутации в гене p53 встречаются несколько чаще по сравнению с другими вариантами НХЗЛ и составляют до 16%. Вышесказанное может объяснять большую частоту делеционного генотипа *GSTM1* именно у больных фолликулярной лимфомой.

Заключение. Полиморфные варианты гена *GSTM1* могут рассматриваться как возможные молекулярные маркеры для формирования групп риска по развитию фолликулярной лимфомы и требуют дальнейшего изучения для более точной оценки их вклада в возникновение НХЗЛ.

Бидерман Б.В., Степанова Е.А., Рехтина И.Г., Соловьев М. В., Судариков А.Б.

МУТАЦИИ В ГЕНЕ УРОМОДУЛИНА У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Главной причиной почечной недостаточности у больных множественной миеломой (ММ) является каст-нефропатия (КН). В патогенезе КН основное значение имеет связывание в почечных канальцах моноклональных легких цепей с уромодулином (UMOD), а именно его участком, кодируемым 4-м и 5-м экзонами гена *UMOD*.

Цель работы. Исследовать мутации в 4-м и 5-м экзонах гена *UMOD* и определить их значение в развитии КН при ММ.

Материалы и методы. В исследование были включены 20 больных ММ с экскрецией с мочой белка Бенс-Джонса более 2 г в сутки. В основную группу вошли 13 больных с КН (4 мужчин, 9 женщин, возраст 54–80 лет, медиана возраста 62 года), группу сравнения составили 7 больных ММ с нормальной функцией почек (4 женщины, 3 мужчин, возраст 35–74 года, медиана 55 лет). Мутации в гене *UMOD* изучали в мононуклеарах периферической крови. Амплификацию 4-го и 5-го экзона гена *UMOD* проводили с помощью праймеров Umod45_{for} 5'-CT-GAAGCTGGGCTTTTCTGT-3' и Umod45_{rev} 5'-CT-CACAGGGGAGGAATGTGT-3'. Определение нуклеотидной последовательности проводили методом

Сэнгера на автоматическом секвенаторе ABI3130 (ThermoFisher Scientific, Foster City, США).

Результаты и обсуждение. У 20 больных ММ были определены нуклеотидные последовательности 4-го и 5-го экзонов гена *UMOD*. Всего было выделено 6 типов мутаций: 4600 C>CT 277 C>C/C; 4870 G>GA 367 V>V/V; 4503 G>GA 245 R>R/G; 4918 C>CT 383 P>P/P; 5068 G>GA 398 G>G/G; 6979 G>GA 398 G>GA (NCBI Reference Sequence: NT_010393). Только одна из этих мутаций (4503 G>GA 245 R>R/G), обнаруженная у пациента с КН, приводит к аминокислотной замене. Информация о ней в базах данных отсутствует. Остальные мутации являются широко распространенными полиморфизмами (до 40% в европейской популяции), достоверные данные об их влиянии на течение каких-либо заболеваний отсутствуют. Эти мутации встречались с одинаковой частотой у пациентов обеих групп.

Заключение. Таким образом, связи между наличием мутаций в гене *UMOD* и развитием КН при ММ не установлено. Полиморфизмы в гене *UMOD* одинаково часто встречались в обеих подгруппах, что указывает на отсутствие их влияния на развитие КН.

Богатырева Т.И., Неприна Г.С., Данилова М.А., Хаит С.Е., Павлов В.В.

ОСОБЕННОСТИ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА С АБСОЛЮТНОЙ ЛИМФОЦИТОПЕНИЕЙ В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. П.А. Герцена» Минздрава России

Лимфоцитопения входит в факторы риска Международного прогностического индекса для больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) III–IV стадий. Наш анализ лечения 580 больных ЛХ I–IV стадий по схемам ABVD и BEACOPP показал неблагоприятную прогностическую значимость абсолютной лимфоцитопении (АЛ) в дебюте заболевания при всех стадиях ЛХ. В частности, АЛ ассоциировалась с неудачами применения схемы ABVD у больных ЛХ I–II стадий.

Цель работы – изучение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у больных лимфомой Ходжкина с абсолютной лимфоцитопенией до начала лечения.

Материалы и методы. Базу исследования составили 820 больных с I–IV стадиями ЛХ, пролеченные с 1998 по 2015 гг.; у 124 (15%) абсолютное содержание лимфоцитов периферической крови составляло менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$. Иммунофенотипирование клеток периферической крови выполнили у 68 больных с использованием проточного цитофлуориметра FACScan фирмы “Becton Dickinson”. В основную группу (1-я группа) вошли 43 больных ЛХ, у которых содержание лимфоцитов было сниженным ($0,3\text{--}0,99$, медиана $0,78 \times 10^9/\text{л}$); у больных группы сравнения (2-я группа) оно колебалось от 1,1 до $4,5 \times 10^9/\text{л}$ (медиана $1,53 \times 10^9/\text{л}$).

Результаты и обсуждение. В 1-й группе оказалось несколько больше пациентов с

неблагоприятным морфологическим вариантом (44% против 24%), наличием В-симптомов (65% против 40%) и продвинутых стадий (88% против 72%). При сравнении с данными здоровых лиц, обе группы больных ЛХ отличались высокой частотой (58% и 56%) случаев снижения процентного содержания В-лимфоцитов ($\text{CD}19^+$); при этом абсолютное количество В-клеток было уменьшенным, соответственно, у 73% и 20% больных 1-й и 2-й групп ($p = 0,000$). Снижение процента Т-лимфоцитов ($\text{CD}3^+$) наблюдалось только у 5% больных из 1-й группы, и в большей мере затрагивало Т-хелперы ($\text{CD}4^+$); снижение абсолютного содержания $\text{CD}3^+$, $\text{CD}4^+$ и $\text{CD}8^+$ отмечено у больных 1-й группы, в 76%, 62% и 73% случаев соответственно, а у пациентов 2-й группы в 4%, 8% и 24%; $p = 0,000$. Вклад в лимфоцитопению вносило также уменьшение абсолютного количества лимфоцитов, экспрессирующих $\text{CD}5^+$ (100% случаев в 1-й группе против 21% во 2-й группе). Процент НК-клеток ($\text{CD}16^+\text{CD}56^+\text{CD}3^-$) был повышен у небольшой доли (7–8%) пациентов обеих групп, тогда как абсолютное количество НК-клеток было увеличенным у 17% больных 1-й группе и 38% во 2-й группе.

Заключение. Абсолютная лимфоцитопения в дебюте лимфомы Ходжкина отражает дефицит В- и Т-лимфоцитов, не затрагивая субпопуляции НК-клеток.

Бойченко Э.Г.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИОННОГО И МЕТОДОЛОГИЧЕСКОГО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ В УСЛОВИЯХ МЕГАПОЛИСА

ГБУЗ «Детская городская больница №1», г. Санкт-Петербурга

Качество гематологической и онкогематологической помощи детям в условиях мегаполиса может быть обеспечено во многом только при обеспечении организационной преемственности и единстве методологических подходов на всех этапах диагностики и лечения.

Цель работы. На основании анализа состояния в 2014 г. гематологической помощи детям в условиях мегаполиса (на примере Санкт-Петербурга) разработать пути организационного и методологического совершенствования гематологической и онкогематологической помощи детям.

Материалы и методы. Изучено состояние гематологической детской службы мегаполиса (Санкт-Петербурга), включающей 2 амбулаторных специализированных центра, 3 стационарных

отделения с амбулаторно-консультативными кабинетами, обеспечивающими оказание специализированной и высоко технологичной помощи детям.

Результаты и обсуждение. Выявлено, что в мегаполисе с населением более 5 млн человек формируется высокая потребность гематологической помощи значительному пулу детей: 337 пациентов с онкогематологической патологией наблюдаются и лечатся в стационарах, 679 пациентов стационара с гематологической патологией, 627 пациентов наблюдается с наследственными коагулопатиями, 3292 пациента с гематологической патологией получили амбулаторную специализированную помощь. Онкогематологическая патология подлежит куриации по единым протоколам. Особо

следует отметить сохранение актуальности трансфузионного обеспечения гематологической помощи: во всех стационарах широко применяются трансфузии эритроцит ной массы, аферезного тромбоконцентрата, карантинизированной плазмы. В одном стационаре использовался полированный тромбоконцентрат. Для онкогематологических пациентов на пост стационарном этапе остается чрезвычайно актуальной организация под единым методическим руководством реабилитационного и паллиативного лечения (хосписа). Для пациентов с наследственными коагулопатиями необходимо организационно-методическое обеспечение

введения концентратов факторов свертывания в амбулаторно-поликлинических условиях для реализации профилактического и раннего домашнего лечения. Отмечена необходимость разработки и внедрения региональных стандартов выявления, постановки на учет, наблюдения и снятия с учета гематолога при доброкачественных заболеваниях крови.

Заключение. Поддержание качества всех видов гематологической помощи детям в условиях мегаполиса обеспечивается организационной и методологической преемственностью на всех этапах диагностики лечения.

Боровкова А.С., Паина О.В., Разумова С.В., Кожокарь П.В., Екушов К.А., Семенова Е.В.,
Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В.

СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК С ВВЕДЕНИЕМ ЦИКЛОФОСФАНА У ПАЦИЕНТА С БОЛЕЗНЬЮ ФАРБЕРА

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия

Болезнь Фарбера (БФ) – чрезвычайно редкое (ультра-орфанное) метаболическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное дефицитом фермента кислой церамидазы, что приводит к накоплению липидов в различных органах и тканях. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) – единственный эффективный метод лечения пациентов с БФ 2/3-типа с преимущественным поражением суставов без вовлечения ЦНС. Всего несколько случаев успешной алло-ТГСК при БФ были описаны в литературе.

Цель работы. Представление клинического случая успешной повторной алло-ТГСК у ребенка с БФ 2/3 типа.

Материалы и методы. С 6 мес – контрактуры суставов, с 2 лет – осиплость голоса, гранулемы на языке, в подкожной клетчатке, прогрессирование поражения суставов, формирование периартикулярных конгломератов, фиброзного анкилоза, множественного артроза, с полной потерей функции суставов верхних и нижних конечностей. В 12 лет заподозрена БФ, выявлена мутация в гене *ASAH1*. В возрасте 13 лет выполнена алло-ТГСК от неродственного донора (с различием в локусе DRB1) с режимом кондиционирования сниженной токсичности (треосульфат, флюдарабин, АТГ). Профилактика оРТПХ-циклоспорин А, метотрексат. На Д +23 после алло-ТГСК зафиксировано приживление трансплантата, смешанный химеризм (70–79% донорских клеток). На фоне эскалации иммуносупрессивной терапии –

кратковременное повышение донорского химеризма до 90–97%, регрессия подкожных гранулем, болевого синдрома, параклинической активности. Однако к дню +80 после алло-ТГСК появился выраженный болевой синдром в суставах, зафиксировано отторжение трансплантата. На Д +111 после первой алло-ТГСК выполнена повторная алло-ТГСК ПСКК от того же донора с режимом кондиционирования сниженной интенсивности доз (РИК) (флюдарабин, мелфалан, тиотепа, АТГ, ритуксимаб). С целью профилактики оРТПХ использовали циклофосфан 50 мг/кг на день +3, +4 после алло-ТГСК (ПТЦф), такролимус и сиролимус с дня +5. На день +23 после повторной алло-ТГСК зафиксировано приживление трансплантата, полный донорский химеризм. В дальнейшем наблюдалась полная регрессия подкожных гранулем, значительное увеличение подвижности суставов. 17 месяцев спустя пациент жив с полным донорским химеризмом без признаков РТПХ.

Заключение. Во всех ранее опубликованных случаях алло-ТГСК при БФ использовали миелоаблативный режим кондиционирования (МАК). В нашем случае мы наблюдали отторжение трансплантата после МАК со сниженной токсичностью. Данный случай демонстрирует успешное приживление трансплантата и стабильный донорский химеризм после РИК с модифицированной иммуносупрессивной терапией (ПТЦф, такролимус, сиролимус). Возможно, в данном случае успешное приживление трансплантата после РИК стало возможным благодаря более интенсивной иммуносупрессивной терапии.

Будник И.А.

РАЗЛИЧНЫЙ ЭФФЕКТ ПРЕПАРАТОВ ФАКТОРА ФОН ВИЛЛЕБРАНДА И ФИБРИНОГЕНА НА АДГЕЗИЮ ТРОМБОЦИТОВ И ФОРМИРОВАНИЕ КРОВЯНОГО СГУСТКА ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия

Интенсивность кровотечений у пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией (ИТП) варьирует от незначительных кровоизлияний до массивных кровопотерь. В то же время возможности экстренной коррекции гемостатического потенциала крови при данной патологии достаточно ограничены.

Цель работы. Изучить влияние препаратов фактора фон Виллебранда (ФФВ) и фибриногена на адгезию тромбоцитов и формирование кровяного сгустка у пациентов с ИТП.

Материалы и методы. Исследование выполнено на цельной крови 12 взрослых пациентов с ИТП, подписавших информированное согласие. Препарат ФФВ (Haemate P) добавляли в кровь в конечной концентрации 2 ЕД/мл, препарат фибриногена (Haemoscompletan P) – 3 мг/мл. Адгезию тромбоцитов исследовали с помощью анализатора Intract-R («DiaMed», Швейцария) при скорости сдвига 1800/с; оценивали площадь покрытия поверхности адгезированными частицами (SC, в %) и средний размер адгезированных частиц (AS, в мкм²). Формирование кровяного сгустка исследовали с помощью тромбозластометра ROTEM («Pentapharm», Германия), тест FIBTEM; оценивали время свертывания (СТ, с) и максимальную плотность сгустка (MCF, мм). Результаты представлены в виде $M \pm SD$.

Результаты и обсуждение. Содержание тромбоцитов в периферической крови пациентов составило

$2-74 \times 10^6$ /мл. Установлена корреляция между концентрацией тромбоцитов и величиной SC ($r = 0,81$; $p = 0,015$), а также величиной AS ($r = 0,61$; $p = 0,037$). В среднем SC составила $4,0 \pm 3,4$, AS – 37 ± 7 . Добавление фибриногена не оказывало существенного влияния ни на один из этих показателей, тогда как добавление ФФВ увеличивало их значения на $3,1 \pm 1,7$ ($p < 0,001$) и 13 ± 11 ($p = 0,001$) соответственно. Добавление ФФВ одновременно с фибриногеном не вызывало дальнейшего увеличения SC и AS. Корреляция между концентрацией тромбоцитов и показателями тромбозластометрии не выявлено. СТ в интактной крови составило 92 ± 31 . Добавление фибриногена и/или ФФВ не оказывало влияния на данный показатель. MCF в интактной крови составила 10 ± 3 . Добавление фибриногена увеличивало MCF на 12 ± 2 ($p = 0,001$), тогда как добавление ФФВ не имело заметного эффекта. Добавление фибриногена одновременно с ФФВ не вызывало дальнейшего увеличения MCF.

Заключение. Препарат ФФВ увеличивает адгезию тромбоцитов, но не влияет на формирование кровяного сгустка. Препарат фибриногена улучшает механические свойства сгустка, но не влияет на адгезию тромбоцитов. Полученные данные могут служить экспериментальным обоснованием возможности сочетанного применения данных препаратов для экстренной коррекции гемостатического потенциала крови у пациентов с ИТП.

Буланова Ю.К.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ЛЕЙКОЦИТОВ ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ

ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта», 236016, г. Калининград; ГБУЗ КО «Центральная городская клиническая больница», г. Калининград

Острые лейкозы представляют собой гетерогенную группу опухолевых заболеваний крови, характеризующихся поражением костного мозга blastными клетками. Наиболее характерным признаком острого лейкоза является увеличенное количество лейкоцитов в крови с повышением содержания бластов 20% и более. Несмотря на несомненные успехи в последние десятилетия в диагностике и терапии лейкозов, это заболевание остается одним из грозных, ведущих к ранней инвалидности и летальному исходу.

Цель работы. Оценить влияние количества лейкоцитов на прогноз жизни больных острым лейкозом.

Материалы и методы. В научную оценку включена группа из 28 больных, получающих стационарное лечение в гематологическом отделении ЦГКБ г. Калининград, в возрасте 20–64 лет, медиана возраста 44 года. Соотношение мужчин и женщин 53 и 47% соответственно.

Результаты и обсуждение. На момент первичной диагностики острого лейкоза у 70% больных основными клиническими проявлениями были субфебрильная лихорадка, общая слабость. У 25% больных отмечался геморрагический синдром, в виде кровотечений из носа и десен, анемический синдром у 36% больных. По количеству лейкоцитов были выделены: лейкозы с гиперлейкоцитозом – 31%, сублейкемический вариант – 48%, лейкопенический – 21%. Blastных клеток в миелограмме: 50–65% наблюдалось у 31% больных,

65–75% – у 23% больных, 75–85% – у 23% больных, 85–90% – у 23%. При этом острый лимфобластный лейкоз был выявлен у 52%, острый миелоидный лейкоз – в 48% случаев. Всем пациентам проводилась программная полихимиотерапия по протоколам соответствующим варианту лейкоза: острый миелоидный лейкоз – протокол «7+3», острый лимфобластный лейкоз – протокол «ALL-2009». Пациентам с гиперлейкоцитозом перед программной химиотерапией проводилась предфаза в виде назначения гидроксимочевины для снижения лейкоцитов до субнормальных цифр. После первого курса удалось добиться ремиссии у 65% больных, а у 35% ремиссия не достигнута. Из группы больных, находящихся в ремиссии: 63% – лейкопенический вариант, 27% – сублейкемический, 10% – гиперлейкоцитоз. В группе больных, где ремиссия не достигнута: 60% – гиперлейкоцитоз, 40% – лейкопенический. В группе у пациентов с гиперлейкоцитозом развились следующие осложнения: инфекционные заболевания (пневмония, плевриты) – 12%, геморрагические осложнения – 36%, токсический гепатит – 16%.

Заключение. Установлено, что прогноз для жизни у больных острым лейкозом, протекающим с гиперлейкоцитозом хуже, чем при лейкопеническом и сублейкемическом вариантах. Количество лейкоцитов в дебюте заболевания имеет значение при выборе терапии, что влияет на продолжительность лечения и на качество жизни.

Бутина Е.В., Никитин Д.А., Синцова Н.В., Зайцева Г.А.

ДИАГНОСТИКА АЛЛОИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ НОВОРОЖДЕННЫХ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, 610027, г. Киров, Россия; ГБУЗ КО «Кировский областной клинический перинатальный центр»

Неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения (НАИТ) является наиболее частой причиной изолированной тромбоцитопении у новорожденных. НАИТ является результатом аллоиммунизации матери к специфическим антигенам тромбоцитов плода, унаследованных им от отца. Частота встречаемости НАИТ среди европейцев – 1 случай на 800–1000 новорожденных. Наиболее опасным осложнением тяжелой НАИТ является внутричерепное кровоизлияние. Инвалидность составляет 20% от описанных случаев, смертность – 15%.

Цель работы. Разработка, внедрение и анализ результатов комплексной лабораторной диагностики НАИТ.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 38 пациентов перинатального центра: из них 19 новорожденных с числом тромбоцитов в периферической крови менее $150 \times 10^9/\text{л}$ ($37\text{--}135 \times 10^9/\text{л}$, медиана – $55 \times 10^9/\text{л}$) и 19 матерей. Диагноз НАИТ устанавливали на основании клинической картины, данных акушерского анамнеза, состоянии здоровья матери, результатов лабораторных исследований. Алгоритм диагностики иммунной тромбоцитопении новорожденного состоял из следующих этапов: типирование матери и ребенка по генам системы НРА (Human Platelet Antigens) с определением генетической несовместимости и установлением риска развития НАИТ; выявление в сыворотке крови матери антител к тромбоцитам ребенка; исследование у матери антитромбоцитарных

аутоантител. Типирование генов системы НРА проводили методом полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени с помощью наборов реагентов ТромбоГенТест (Россия). Исследование антитромбоцитарных алло- и аутоантител в сыворотке крови матери осуществляли методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител соответствующей специфичности.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного НРА-типирования установлена несовместимость матери и ребенка по локусу НРА-1 в двух случаях (генотип матери – НРА-1bb ребенка НРА-1ab), по локусу НРА-5 в 4 случаях (генотип матери – НРА-5aa, ребенка – НРА-5ab). Антитела к тромбоцитам ребенка выявлены у 3 матерей. Наличие антитромбоцитарных аутоантител установлено у 4 женщин. Таким образом, аллоиммунный генез тромбоцитопении выявлен у 15,7% новорожденных, трансиммунный, вследствие действия на тромбоциты ребенка аутоантител матери, – у 21,1% новорожденных. В остальных случаях данных за иммунную тромбоцитопению не получено.

Заключение. Представленный алгоритм лабораторных исследований может быть использован в клинической практике при диагностике причин тромбоцитопении новорожденных, что необходимо для назначения своевременной терапии, определения прогноза для жизни и здоровья ребенка, установления риска развития подобной патологии у сибсов.

Васильев С.А., Колосова Л.Ю., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Двирник В.Н., Зозуля Н.И., Лихачева Е.А., Бурячковская Л.И., Сафонова Т.И., Горгидзе Л.А., Кумскова М.А., Лаврова П.С., Мазуров А.В.

ДИАГНОСТИКА АНОМАЛИИ МЕЯ–ХЕГГЛИНА (2 КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЯ)

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, 121552, Москва, Россия

Аномалия Мея–Хегглина (АМ-Х) – редкая наследственная патология, характеризующаяся изменениями лейкоцитов и тромбоцитов с нарушениями цитоскелета и выраженной тромбоцитопенией. АМ-Х передается по аутосомно-доминантному типу, описана May (1909) и Hegglin (1945).

Цель работы. Изучение особенностей аномалии АМ-Х на примере 2 клинических наблюдений.

Материалы и методы. Пациентка Ч., 33 лет, со стойкой тромбоцитопенией $20\text{--}35 \times 10^9/\text{л}$ без геморрагического синдрома. Пациентка Б., 36 лет, с тромбоцитопенией $45\text{--}55 \times 10^9/\text{л}$ и геморрагическим синдромом (кожный, меноррагии). У родственников Б. также снижен уровень тромбоцитов до $80\text{--}90 \times 10^9/\text{л}$. Проведено рутинное обследование, детальное изучение морфологии и функции тромбоцитов, морфология костного мозга.

Результаты и обсуждение. У обеих пациенток не выявлено патологии внутренних органов, но отмечено выраженное искривление зубов. У пациентки Б. отмечен синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта. В обоих случаях тромбоциты были гигантского размера – от 4 до 6 мкл; с диффузным распределением альфа-гранул. У больной Б. многие тромбоциты имели вид гигантских элипсов. При сканирующей электронной микроскопии цельной крови у пациентки Ч. только 36,3% тромбоцитов были

дисковидной формы, отсутствовали протромбоциты. Большинство тромбоцитов было сферической формы. До 23% пула составляли атипичные макротромбоциты размером от 4 до 6 мкр. Макротромбоциты имели неровную поверхность и множественные инвагинации мембраны; встречались как в одиночном состоянии, так и в составе микроагрегатов (не более 10 клеток). Выявлены лейкоцитарно-тромбоцитарные и эритроцитарно-тромбоцитарные агрегаты. У обеих пациенток отсутствовала спонтанная агрегация тромбоцитов и агрегация в ответ на низкие дозы АДФ $0,1\ \mu\text{M}$. При дозе АДФ $5\ \mu\text{M}$, и при стимуляции ристоцетином и коллагеном агрегация была нормальна. В цитоплазме нейтрофильных лейкоцитов и их предшественников обнаружены округлые голубоватые включения – тельца Деле (Döhle bodies). В гистологических препаратах костного мозга гемопоэз, как и число и размер мегакариоцитов были нормальны, но в некоторых имелись ядерные эпителиоидно-клеточные включения (эпителиоподобные мегакариоциты).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что при аномалии АМ-Х нарушение возникает на высоком уровне предшественников тромбоцитарного и лейкоцитарного гемопоэза. Спонтанное образование агрегатов тромбоцитов может создавать предрасположенность к тромбозу.

Васильева В.А., Паровичникова Е.Н., Кузьмина Л.А., Дроков М.Ю., Михальцова Е.Д.,
Королева О.М., Дубняк Д.С., Савченко В.Г.

АНАЛИЗ КЛЕТОЧНЫХ СУБПОПУЛЯЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛО-ТГСК ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АЛЬТЕРНАТИВНОЙ ВЕТВИ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Данных по реконституцию клеточных субпопуляций при использовании ЦФ после алло-ТГСК представлено недостаточно.

Цель работы. Исследование популяций Т-клетки памяти ($CD4^+CD45R0^+$) и $CD34^+$ предшественников у пациентов после ТГСК с различными режимами ИСТ: стандартный (циклопорин А + мофетилмиклофенат/метотрекат) – 1-я группа и альтернативный (ЦФ на +3,4-й день после ТГСК) – 2-я группа.

Материалы и методы. Обследованы 29 больных гемобластозами (16 мужчин и 13 женщин) после алло-ТГСК (2013—2014 гг.). Медиана возраста 36 (24–60) лет. У 19 больных ТГСК выполнена от неродственного донора, у 10 – от родственного донора, после различных режимов кондиционирования. В 1-й группе (23 пациента) в качестве источника трансплантата использованы периферические СКК – у 12 больных, у 10 – КМ. 1 пациенту проведена трансфузия как СКК, так и КМ. Во 2-й группе трансфузия СКК выполнена 3 пациентам, КМ – 3. В 1-й группе у 17 больных алло-ТГСК выполнена в 1 ремиссии заболевания, у 6 – во 2-й и более ремиссии. Во 2-й группе у 4 пациентов перед алло-ТГСК был рецидив или прогрессия заболевания и у 2 достигнута 2-я ремиссия перед алло-ТГСК. Неприживание трансплантата было у 1 больного

ХМПЗ из 2-й группы. В день приживления – Ме 20 день (14–35), день +30, +60, +90-й мы исследовали Т-клетки памяти и $CD34^+$ предшественники из ПК больных. Для подсчета $CD34^+$ предшественников использовали стандартный ISHAGE протокол. С целью определения Т-клеток памяти выполняли поверхностное окрашивание с антителами anti- $CD4^+$ APC-Cy7 и anti- $CD45R0^+$ FITC (“Becton Dickinson”, США), после выделения мононуклеарного слоя. В связи с цитопенией проводили анализ 1 000 000 событий на цитометре FACS Canto II BD.

Результаты и обсуждение. Были выявлены статистически значимые различия в доле Т-клеток памяти у пациентов в 1-й группе ($49,4 \pm 6,7\%$) и 2-й группе ($74,3\% \pm 5,1\%$; $p = 0,048^*$) в день приживления. Также в день приживления процент $CD34^+$ предшественников был достоверно ниже ($0,019 \pm 0,00754\%$; $p = 0,047^*$) во 2-й группе, чем у пациентов из 1-й группы ($0,119 \pm 0,0265\%$).

Заключение. Таким образом, восстановление клеточных популяций после применения ЦФ отличается от такового при использовании стандартного подхода. Так доля Т-клеток памяти после введения ЦФ на +3, +4-й дни, в день восстановления значимо больше, в то время как количество $CD34^+$ предшественников достоверно меньше.

Васкина Е.А., Данилова Е.В., Татаурова И.П., Целоусова О.М., Минаева Н.В., Зорина Н.А., Бутина Е.В.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОГРАММНОЙ ТЕРАПИИ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, 610027, г. Киров, Россия

Приобретенная апластическая анемия (ПАА) – заболевание, характеризующееся панцитопенией (редко-бицитопенией) периферической крови различной степени тяжести, сниженной клеточностью костного мозга и замещением на жировую ткань без признаков опухолевого процесса. Встречается с частотой 2–6 случаев на 1 млн детского населения в год. Трансплантация костного мозга позволяет добиться выздоровления большинства больных апластической анемией, но для пациентов, не имеющих донора, терапией выбора является комбинированная иммуносупрессивная терапия.

Цель работы – оценка результатов лечения 21 больного с приобретенной апластической анемией, наблюдавшихся в детском отделении с 2005 по 2015 гг.

Материалы и методы. Возраст больных составил от 3 до 18 лет (медиана 11), соотношение девочек и мальчиков – 10/11. Из Кировской области 8 пациентов, Чувашской республики – 5, Удмуртской – 2, Пермского края – 3, Марий-Эл – 3.

Результаты и обсуждение. Согласно критериям тяжести 10 детей – со сверхтяжелой апластической анемией, 8 – с тяжелой и у 3 – нетяжелая форма

заболевания. Выраженный геморрагический синдром в виде маточных, носовых и почечных кровотечений отмечался у 25% больных. В связи с отсутствием идентичного родственного донора на момент диагностики заболевания, все больные получали комбинированную иммуносупрессивную терапию (ИСТ). Одна больная умерла через 1 месяц от начала ИСТ, причина смерти – сепсис и тяжелый геморрагический синдром. Одной больной выполнена фенотипичная трансплантация костного мозга от матери через 8 мес ИСТ. Не ответили на терапию 5 (23%) больных со сверхтяжелой формой апластической анемии; им был проведен 2-й курс АПГАМА, с последующим проведением 2 пациентам из этой группы неродственной алло-ТКМ, 1 – гаплоидентичной. Рецидив заболевания диагностирован у 3 больных тяжелой АА (2 ранних и 1 поздний); проведение 2 курса ИСТ позволило получить полный гематологический ответ.

Заключение. На январь 2016 г. в полной клинико-гематологической ремиссии находится 15 (71,4%) больных, 4 продолжают терапию сандиммуно, статус 1 больного, проживающего в другом регионе, не известен.

Вернюк М.А., Тюрина Н.Г., Червонцева А.М.

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОЙ ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ ЖЕЛУДКА

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Среди первичных экстранодальных неходжкинских лимфом, число которых прогрессивно увеличивается, наиболее часто встречаются лимфомы пищеварительного тракта – до 24%, при этом в 55–70% первично поражается желудок. По морфологическому строению и прогнозу это достаточно гетерогенная группа. В большинстве случаев заболевание диагностируют уже в генерализованной стадии, поэтому основным методом лечения является химиотерапия (ХТ). Лучевая терапия в виде самостоятельного метода лечения при лимфомах данной локализации применяется не часто. Показания к оперативному лечению еще более ограничены, в основном его применяют при развитии угрожающих жизни состояний.

Клинический случай комбинированного лечения первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы желудка.

В сентябре 2009 г. в МНИОИ им. П.А. Герцена обратился пациент Н., 55 лет, с жалобами на дискомфорт в эпигастрии и тошноту, периодически – рвоту съеденной пищей, нарастающую слабость и прогрессирующее снижение массы тела (15 кг за 3 мес). При обследовании выявлено тотальное опухолевое поражение желудка с выходом за его пределы, вовлечением двенадцатиперстной кишки, вращением в левую долю печени, тотальной инфильтрацией большого и малого сальников, подрастанием к париетальной брюшине, распространением в забрюшинное пространство, массивным вовлечением тела и хвоста поджелудочной железы, левого надпочечника, внутрибрюшных лимфоузлов. Линейные размеры опухолевых изменений составили более 20 см. На основании гистологического и иммуногистохимического исследований биоптатов опухоли желудка и печени была диагностирована В-крупноклеточная лим-

фома с высокой пролиферативной активностью (Ki-67⁺ в 85% клеток опухоли). По МПИ больной отнесен к группе высокого риска раннего прогрессирования заболевания. 28.10–28.12.10 проведено 4 курса «R-СНОЕР». После 2-го курса достигнута частичная ремиссия, затем отмечено замедление нарастания эффекта. Лечение было интенсифицировано: 18.01–24.01.11 проведен курс «R-Mini-BEAM» с последующей заготовкой гемопоэтических стволовых клеток. С целью консолидации 09.04–14.04.11 проведен курс «R-BEAM» и 15.04.11 выполнена трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. После проведенного лекарственного противоопухолевого лечения отмечена полная регрессия опухолевой инфильтрации двенадцатиперстной кишки, печени, большого сальника, забрюшинного пространства, поджелудочной железы и левого надпочечника, однако, в желудке определялась инфильтрация с формированием в антральном отделе субкомпенсированного прогрессирующего стеноза и визуализировались инфильтративные изменения малого сальника. Принято решение выполнить чрезбрюшинную гастрэктомию. Оперативное вмешательство проведено 31.05.11. При гистологическом исследовании операционного материала выявлен лечебный патоморфоз 3–4-й степени. В последующем проводилась поддерживающая монотерапия ритуксимабом. До настоящего времени сохраняется полная ремиссия заболевания.

Заключение. Стандарты лечения пациентов с первичными лимфомами пищеварительного тракта из группы неблагоприятного прогноза до конца не разработаны. Применение высокодозной ХТ, возможно в комбинации с другими методами лечения, позволяет излечить пациентов.

Войцеховский В.В., Есенина Т.В., Филатова Е.А.

ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ГЕМАТОГЕННЫХ ТРОМБОФИЛИЯХ

Амурская государственная медицинская академия; Амурская областная клиническая больница, г. Благовещенск, Россия

Под наследственной гематогенной тромбофилией, согласно рекомендациям ВОЗ и ISTH (1995) понимают необычную склонность к тромбозу с ранним возрастным началом, отягощенностью семейного анамнеза, степенью тяжести тромбоза, непропорциональной известному причинному фактору и эпизодами рецидива тромбозов.

Цель работы. Изучить эффективность препарата дабигатрана для профилактики тромбообразования при гематогенной тромбофилии.

Материалы и методы. В Амурской области препарат дабигатрана (Прадакса), для профилактики тромбообразования назначен 30 больным с гематогенной тромбофилией в возрасте от 20 до 50 лет. У всех имелось сочетание нескольких тромбогенных факторов. В анамнезе диагностированы: у 18 пациентов – ТЭЛА (у 12 случаях рецидивирующая), у 4 – ишемический инсульт, у 2 – инфаркт миокарда, у 26 – патология сосудов нижних конечностей. Препарат не назначали при антифосфолипидном синдроме. При установлении диагноза тромбофилии использовали рекомендации Американской коллегии торакальных врачей по антитромботической и тромболитической терапии (2008) определившие тромбофилию как наличие одного или более признаков: дефицит антитромбина, протеинов С и S, резистентность к активированному протеину С, мутация фактор V Лейден, мутация протромбина G20210A,

гипергомоцистеинемия, гомозиготное носительство термолабильного варианта MTHFR, антифосфолипидных антител, увеличение активности фактора VIII или сниженный уровень протеина Z.

Результаты и обсуждение. Длительность приема дабигатрана от 5 лет до нескольких месяцев. Доза препарата подбиралась индивидуально от 150 до 220 мг в сутки. У 6 пациентов, где кроме вышеперечисленных факторов, была выявлена гиперагрегация тромбоцитов, терапию комбинировали с препаратами ацетилсалициловой кислоты. Препараты протеина С и антитромбина III при их врожденном дефиците использовали по показаниям. После назначения дабигатрана ни у одного пациента не зарегистрировано рецидивов угрожающих жизни тромботических осложнений. Не диагностировано геморрагических и других возможных осложнений. При этом 12 пациентов проживали в отдаленных районах и не могли регулярно контролировать коагулограмму.

Заключение. Дабигатран является эффективным средством профилактики тромбообразования при гематогенных тромбофилиях, с минимальным риском осложнений. При его использовании нет необходимости частого лабораторного контроля, следовательно, появляется возможность проведения антитромботической терапии у пациентов, проживающих в отдалении от крупных медицинских учреждений.

Волкова С.А.

В-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ: СТРУКТУРА И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ В НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2008–2015 ГГ. ПО ДАННЫМ ФЕДЕРАЛЬНОГО РЕГИСТРА ПРОГРАММЫ 7 НОЗОЛОГИЙ

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, 603005, г. Нижний Новгород, Россия

Программа 7 нозологий с 2008 по 2015 гг. дала возможность стабильного лечения пациентов с В-клеточными лимфомами препаратами ритуксимаб и флударабин.

Цель работы. Анализ регионального сегмента регистра программы 7 нозологий для получения демографических данных и сведений об эффективности терапии на основе оценки общей выживаемости методом Каплана–Мейера.

Материалы и методы. С 2008 по 2015 гг. выделено 2094 человека, в анализ включено 2051 (98%): с диагнозами С82 (фолликулярные лимфомы) – 103 (5%), С83.0 – лимфомы из малых лимфоцитов, клеток маргинальной зоны, лимфоплазмоцитарные (исключая макроглобулинемию Вальденстрема) – 183 (9%), С83.1 (лимфома зоны мантии) – 46 (2%), С83.3 (диффузные В-крупноклеточные лимфомы) – 532 (26%), С91.1 (хронический лимфолейкоз) – 578 (28%), С90 (миелома) – 609 (30%). Умерли с известной датой смерти 713 (35%), другие цензурированы на дату последних сведений в регистр. Определена общая выживаемость пациентов с момента включения в программу 7 нозологий. В нозологических группах определена выживаемость в зависимости от пола, возрастной группы с ходом в 10 лет, от года включения в программу 7 нозологий. Анализ осуществлен с использованием программ Excel и Statistica 9.

Результаты и обсуждение. Вероятность общего выживания с момента включения в регистр в течение

12 мес у пациентов с диагнозом С82 составляет 87%, С83.0 – 84%, С83.1 – 67%, С83.3 – 77%; С91.1 – 86%. Вероятность дожития у пациентов с диагнозом С82 до 96 мес – 72%, С83.0 до 93 мес – 29%, С83.1 34 мес – 59%, С83.3 96 мес – 61%, С91.1 96 мес – 45% ($\chi^2 = 23,2$; $p = 0,0001$). В группах за исключением С91.1 преобладали женщины, различий выживаемости по полу не получено. В группе С91.1 преобладали мужчины (315 и 154), медиана выживаемости у Ж. не достигнута, у М. – 62 мес ($p < 0,003$). В зависимости от возраста с шагом в 10 лет ни в одной нозологической группе не получено статистически значимых различий в выживаемости. Максимальное количество пациентов с С82, С83.1, С83.3, С91.1 пришлось на возраст 60–69 лет, с С83.0 – на возраст 50–59 лет. Только пациенты с С83.3 зарегистрированы во всех возрастных группах. За период 2009–2015 гг. количество включенных в регистр в год с диагнозами С82 составило от 7 до 24, в среднем 13, С83.0 – от 16 до 27, в среднем 21, С83.1 от 1 до 15, в среднем 9, С83.3 – от 32 до 96, в среднем 68, С91.1 – от 30 до 83, в среднем 63. В каждой нозологической группе различий выживаемости в зависимости от года включения в программу 7 нозологий не получено.

Заключение. Регистр, сопряженный с действующим механизмом лекарственного обеспечения, является эффективным ресурсом, позволяющим иметь демографические сведения и данные об эффективности лечения В-клеточных лимфом в обычной врачебной практике.

Волкова С.А.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЛАЗМОКЛЕТОЧНОЙ МИЕЛОМЫ В НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ В ОБЫЧНОЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ ПО ДАННЫМ СЕГМЕНТА ФЕДЕРАЛЬНОГО РЕГИСТРА ПРОГРАММЫ 7 НОЗОЛОГИЙ

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, 603005, г. Нижний Новгород, Россия

Федеральная программа 7 нозологий с 2008 г. дала возможность стабильного лечения всех нуждающихся пациентов с плазмноклеточной миеломой (ПМ) ингибитором протеасом – бортезомибом.

Цель работы. Анализ регионального сегмента регистра больных ПМ, жителей Нижегородской области, для получения демографических данных и сведений об эффективности терапии в обычной врачебной практике на основе оценки общей выживаемости методом Каплана–Мейера.

Материалы и методы. Численность населения Нижегородской области в 2008 г. – 3 359,8 тыс. и в 2015 г. – 3 164,2 тыс. человек. Из общего регистра с 2008 по 2015 г. по коду заболевания выделено 628

человек. В анализ включены 609 человек: 281 (46%) завершивших наблюдения с известной датой смерти и 328 (54%) цензурированных: мужчин (М) – 232 в возрасте от 33 до 86 лет, медиана 61 год, цензурированных 118 (51%); женщин (Ж) 377 в возрасте от 36 до 87 лет, медиана 63 года, цензурированных 210 (56%). При анализе использованы программы Excel и Statistica 9.

Результаты и обсуждение. Вероятность выживания пациентов с ПМ в течение 12 мес с момента включения в регистр составила 77% в целом, 75% у М., 78% у Ж. Медиана выживаемости 34 мес в целом, 28 мес у М. и 42 мес у Ж. ($p < 0,03$). Анализ выживаемости в зависимости от возраста с шагом

в 10 лет различий не выявил ($\chi^2 = 8,22$; $p = 0,14$). У лиц моложе 60 лет вероятность выживания 12 мес составила 81%, медиана – 45 мес, в группе 60 лет и старше – 75% и 29 мес ($p < 0,03$). Общая выживаемость пациентов в зависимости от года включения в регистр 2008–2015: 152 (включая диагностированных и до 2008 г), 63, 61, 59, 68, 53, 75, 78 человек, – различий не имела ($\chi^2 = 3,98$; $p = 0,78$). Анализ выживаемости пациентов в зависимости от кумулятивной дозы бортезомиба проведен на примере 380 пациентов, цензурированных 204 (54%), включенных в регистр с 2009 по 2014 гг. Различия выживаемости оказались высоко достоверными ($\chi^2 = 148,5$; $p = 0,00$). Медиана выживаемости у пациентов не получавших лечение бортезомибом

($n = 29$) или получивших до 8 введений ($n = 35$) была 4 и 5 мес, в группах до 24 введений ($n = 59$) – 16 мес, до 32 ($n = 45$) – 28 мес и более 32 введений ($n = 197$) – 55 мес. Эти данные свидетельствуют о наличии дополнительных факторов, обуславливающих короткую выживаемость, не позволяющую реализовать терапевтическую эффективность бортезомиба. В случаях применения его в курсовой дозе можно говорить о результатах сопоставимых с данными мирового опыта применения препарата.

Заключение. Регистр, сопряженный с действующим механизмом лекарственного обеспечения, является эффективным ресурсом, позволяющим иметь демографические сведения и данные об эффективности лечения ПМ в обычной врачебной практике.

Воронина Е.И., Агеева Т.А.

СТРУКТУРА И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРВИЧНЫХ ЛИМФОМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В Г. НОВОСИБИРСКЕ ЗА 2013–2015 ГГ.

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630087, г. Новосибирск, Россия; АНО Региональный центр высоких медицинских технологий

Первичные лимфомы центральной нервной системы (ПЛЦНС) – редко встречающиеся опухоли, среди лимфом экстракраниальной локализации занимают 2-е место после лимфом ЖКТ и составляют менее 1% от всех неходжкинских лимфом, а от всех опухолей ЦНС их доля 3–4%. Несмотря на то, что в литературе имеются статистические данные по клинико-морфологическим особенностям ПЛЦНС, редкость данной патологии и разрозненность пациентов между специалистами разного профиля представляют значительные трудности в диагностике и лечении пациентов данной группы.

Цель работы. Клинико-морфологическая характеристика ПЛЦНС в г. Новосибирске за период 2013–2015 гг.

Материалы и методы. Определяли гистологический тип удаленной внутримозговой опухоли, проводили иммуногистохимическое (ИГХ) исследование для дифференциального диагноза между метастатическим поражением, нейроэктодермальными опухолями и ПЛЦНС.

Результаты и обсуждение. В структуре оперированных опухолей ЦНС в период с 2013 по 2015 гг. (3640 случаев) ПЛЦНС была диагностирована у 27 пациентов, что составило 0,7% от всех опухолей ЦНС за данный срок наблюдения. Возраст пациентов от 26 до 78 лет, с преобладанием пациентов в возрастной группе 55–65 лет. Пациентов мужского пола было 11 (41%), женского – 16 (59%). Опухоль локализовалась преимущественно супратенториально (21 пациент),

реже субтенториально (2 человека), поражение спинного мозга с окружающими костными тканями было у 4 пациентов, у одного пациента наблюдали мультифокальный рост опухоли с суб- и супратенториальным поражением. По результатам микроскопического и ИГХ исследования опухоль у всех пациентов была идентифицирована как первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома ЦНС, ICD-O code 9680/3, с фенотипом: CD20⁺ и CD79a⁺ у всех пациентов, CD30⁺ у 11%, CD10⁺ у 7% и MUM1⁺ у 78% пациентов, GFAP⁻, МЦК⁻, ЭМА⁻. Уровень маркера пролиферации Ki-67 был высоким во всех опухолях (от 30 до 95%), с максимальными его значениями в CD30-позитивных опухолях.

Заключение. Лимфомы ЦНС представляют интерес в связи с редкостью встречаемости, сложной для первичной диагностики морфологической картиной, требующей проведения дифференциального диагноза с другими недифференцированными опухолями со схожей морфологией. Учитывая их локализацию за гематоэнцефалическим барьером и частую ассоциацию с иммуносупрессивным состоянием требуется накопление и обобщение данных об особенностях патогенеза ПЛЦНС для разработки эффективных программ терапии. Диагностика опухолей данной нозологии должна проводиться при комплексной оценке данных клинических исследований, морфологической картины, проведения расширенного иммуногистохимического исследования.

Высоцкая Л.Л., Голенков А.К., Трифонова Е.В., Черных Ю.Б., Митина Т.А., Катаева Е.В., Клинушкина Е.Ф.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИЛОТИНИБА В ТЕРАПИИ РЕЦИДИВНОГО/РЕЗИСТЕНТНОГО ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

ГБУЗ МО МОНИКИ им.М.Ф. Владимирского

Смена ингибитора тирозинкиназ (ИТК) 1-й линии (иматиниба) (ИМ) на 2-ю линию (ИТК) – (нилотиниб) (НЛ) является эффективным методом терапии у пациентов с рецидивным/резистентным (Р/Р) хроническим миелолейкозом (ХМЛ).

Цель работы. Проанализировать эффективность лечения ИТК 2-й линии НЛ пациентов с Р/Р ХМЛ по непосредственным результатам.

Материалы и методы. В научный анализ включено 44 пациента ХМЛ, получающих НЛ в суточной дозе 800 мг, из них в хронической фазе (ХФ) – 33 (75%) пациента, в фазе акселерации (ФА) – 11 (25%) пациентов, мужчин – 17, женщин – 27. Медиана возраста составила 50 лет (26–73 лет). Медиана длительности заболевания до начала лечения ИТК 1-й линии ИМ была 13,8 мес (1,5–61 мес), медиана предшествующего лечения ИМ – 44,3 мес (6–103 мес). Основная часть (69,2%) пациентов – с гематологическим рецидивом и цитогенетической резистентностью (58,3%) к ИМ. С цитогенетическим рецидивом на фоне лечения ИМ – 30,8%, с отсутствием молекулярного ответа (МО) при полном цитогенетическом ответе (ПЦО) в течение 84 мес лечения ИМ – 3,8%, с отсутствием полного гематологического ответа (ПГО) в течение первых 3 мес лечения ИМ – 11,5% пациентов. Медиана длительности лечения НЛ составила 40,4 мес (3–90,6 мес). Мы проанализировали непосредственные

результаты лечения НЛ – ПГО, ПЦО, частичный цитогенетический ответ (ЧЦО), МО.

Результаты и обсуждение. Через 3 мес от начала лечения НЛ 800 мг/сут ПГО достигнут у 83% пациентов с Р/Р ХМЛ, у 31 (70,5%) больных достигнут большой цитогенетический ответ (БЦО): ПЦО – у 9 (20,5%) больных, ЧЦО – у 22 (50%). К 12 мес ПЦО составил 64% у 28 пациентов, к 18 мес – 90% у 39 пациентов, к 24 мес – 100%. Большой МО к 12 мес терапии получен у 3 (6,8%) больных, к 18 мес – у 33 (75%), к 24 мес – у 44 (100%) больных. Полный МО (ПМО) получен к 24 мес у 11 (25%) пациентов. На фоне лечения НЛ прогрессии заболевания до ФА, бластного криза не наблюдалось. У 1 пациентки в ХФ отмечалась первичная цитогенетическая и молекулярная резистентность к НЛ, у 5 (11,4%) больных – гематологическая токсичность 3 ст., у 3 – негематологическая токсичность 2–3 ст. (у 1 пациента – развитие диффузного узлового зоба, у 1 – повышение уровня липазы, у 1 – повышение уровня печеночных ферментов), в связи с чем терапия НЛ отменена.

Заключение. Наше исследование показало высокую эффективность ИТК 2-й линии (НЛ) в терапии рецидивного/резистентного ХМЛ. После 18 мес лечения уровень ПЦО варьирует от 90 до 100%, большого (полного) МО – от 75 до 100%.

Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Соловьев М.В., Капранов Н.М., Соболева Н.П., Покровская О.С., Урнова Е.С., Кузьмина Л.А., Менделеева Л.П.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОФЕНОТИПИРОВАНИЯ КОСТНОГО МОЗГА НА НАЛИЧИЕ МИНИМАЛЬНОЙ РЕЗИДУАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ И ИММУНОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Одним из методов, подтверждающим полноту ремиссии множественной миеломы (ММ), является иммунофенотипирование (ИФТ) костного мозга.

Цель работы. Анализ результатов ИФТ и иммунохимического исследований (ИХИ) у больных ММ до и после трансплантации аутологичных стволовых клеток крови (ауто-ТСКК).

Материалы и методы. С июня по декабрь 2015 г. в исследование включены 113 пациентов (51 мужчина и 62 женщины), в возрасте 24–78 лет (Me 55 лет) с секреторной формой ММ, из них у 4 выявлялись мягкотканые компоненты, подтвержденные компьютерной или магнитно-резонансной томографией. Проведено 118 исследований костного мозга с целью выявления aberrантных плазматических клеток (ПК) и в эти же дни в сыворотке крови определялась секреция моноклональных парапротеинов (МП). Детекцию миеломных ПК проводили методом 6-цветной проточной цитометрии (BD FACSCantoII) с помощью моноклональных антител к антигенам CD138, CD38, CD45, CD19, CD56 и CD28. Результат считался положительным (МРБ+), если определялось 30 и более aberrантных ПК. ИХИ включало электрофоретическое исследование белков с иммунофиксацией и количественное определение свободных легких цепей методом Freelite.

Результаты. Перед ауто-ТСКК обследовано 24 больных. МРБ не выявлялась у 3 (12,5%), МП – у 11 (45,8%) больных. При сопоставлении данных выявлено: МРБ-/МП- – у 2 (8,3%), МРБ-/МП (следы) – у 1 (4,2%), МРБ+/МП- – у 9 (37,5%), МРБ+/МП+ (0,1–10 г/л) – у 8 (33,3%), МРБ+/МП (следы) – у 4 (16,7%) пациентов. После ауто-ТСКК обследованы 94 пациента, МРБ не выявлялась у 45 (47,9%), МП – у 62 (66%). При сопоставлении данных выявлено: МРБ-/МП- было у 42 (44,7%), МРБ-/МП(следы) – у 3 (3,2%), МРБ+/МП- – у 20 (21,3%), МРБ+/МП+ (0,1–10 г/л) – у 18 (19,1%), МРБ+/МП(следы) – у 11 (11,7%) пациентов. Следовую секрецию МП при отсутствии МРБ в костном мозге обнаружили у 4 больных (у 1 до ауто-ТСКК, у 3 после ауто-ТСКК) с сохраняющимися мягкоткаными компонентами после проведенной терапии.

Заключение. У 42 из 94 пациентов после ауто-ТСКК МРБ-/МП-, что подтверждает достижение полной строгой ремиссии. Вероятно, сохраняющиеся мягкотканые компоненты при полной костно-мозговой ремиссии обеспечивают следовую секрецию МП. В результате анализа данных выявлено совпадение ИФТ и ИХИ у 81 (71,7%) пациента на этапах до и после ауто-ТСКК.

Гарифуллин А.Д., Мартынкевич И.С., Волошин С.В., Клеина Е.В., Кувшинов А.Ю.,
Мартыненко Л.С., Абдулкадыров К.М.

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ АНОМАЛИЙ У БОЛЬНЫХ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И РЕЦИДИВЕ/ПРОГРЕССИРОВАНИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России,
193024, г. Санкт-Петербург, Россия

Флюоресцентная *in situ* гибридизация и проточная цитометрия используются для определения клональности ПлК. Генетические аномалии (ГА) приводят к появлению злокачественных ПлК, обладающих определенным фенотипом. Вопрос о потенциальных взаимоотношениях между ГА и иммунофенотипическими особенностями ПлК мало изучен.

Цель работы. Оценить частоту встречаемости ГА у больных множественной миеломой (ММ).

Материалы и методы. Обследованы 174 больных ММ в возрасте от 26 до 93 лет (медиана возраста 62 года, соотношение м/ж – 1,0:1,49). Цитогенетическое исследование костного мозга проводили по стандартному GTD-методу. Метафазный FISH анализ использовали с ДНК пробамии: LSI 13(*RBI*)13q14, *IGH/CCND1*, *IGH/FGFR3*, LSI *TP53*(17q13.1), LSI *IGH*, *CKS1B*, *CDKN2C*. 8-цветная проточная цитометрия применялась с антителами к CD45, CD38, CD138, CD56, CD19, CD20, CD27, CD117 антигенам.

Результаты. На момент диагностики ММ ($n = 133$) ГА методом метафазной цитогенетики были выявлены у 8(6,1%) из 133 пациентов: гиподиплоидия – у 2,3%, гипердиплоидия – у 3,1%, *del*(13q) – у 0,7%. Транслокация *t*(11;14) выявлена у 26/114 (22,8%) пациентов, *del*(13q) – 24/117 (20,5%), *t*(4;14) – 9/114 (6,3%), *del*(17p) – 6/90 (6,6%), аномалии 1 хромосомы – 7/18 (38,9%). При этом

у 5,9% пациентов аномалии носили сочетанный (2 ГА) характер; у 1,7% – комплексный (3 и более ГА). При рецидиве/прогрессировании ММ ($n = 41$) ГА методом цитогенетики выявлены у 7,3% (3/38) пациентов (гиподиплоидия – 4,8%, гипердиплоидия – 2,3%). Транслокация *t*(11;14) выявлена у 9/41 (21,9%) пациентов, *del*(13q) – 7/41 (17,1%), *t*(4;14) – 2/40 (5,0%), *del*(17p) – 4/25(16,0%), аномалии 1 хромосомы – 2/3 (66,7%). При этом у 4,9% аномалии носили сочетанный характер; у 2,4% – выявлен комплексный кариотип. Фенотип, характерный для клональных ПлК (CD38⁺CD138⁺CD45⁻), выявлен у 100% пациентов. Экспрессия CD56⁺ выявлена у 42/56 (71,2%) пациентов, CD19⁺ у 26/64 (40,6%), CD117⁺ у 6/28 (21,4%), CD27⁺ у 6/29 (20,7%), CD20⁺ у 3/29 (10,3%). Частота выявления ГА составила 71,4% (4/7) при CD117⁺, 47,1% (8/17) – CD20⁺, 41,1% (7/17) – CD27⁺, 36,8% (7/19) – CD19⁺, 33,3% (1/3) – CD20⁺, 33,3% (1/3) – CD27⁺, 32,1% (9/28) – CD56⁺, 31,8% (7/22) – CD19⁺, 29,4% (5/17) – CD117⁺, 11,8% (2/17) – CD56⁺ фенотипе.

Заключение. Проведение FISH анализа улучшает выявление ГА. Неблагоприятные ГА (*del*(17p) и аномалии 1 хромосомы) встречаются чаще при прогрессировании/рецидиве ММ. Комплексное определение фенотипических особенностей и ГА и дальнейшее изучение их взаимоотношений сможет улучшить стратификацию больных ММ в группы риска.

Гладыш В.В., Робу М.В., Пласкевич И.А., Киу М.И., Мунтяну В.Г., Дурбайлова Г.С.

ЧАСТОТА И ХАРАКТЕРИСТИКА СИНДРОМА ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

Институт Онкологии, г. Кишинев, Республика Молдова

С 1986 г. острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) является наиболее курабельной формой острых лейкозов в связи с применением all-транс-ретиноевой кислоты (АТРА) и полихимиотерапии (ПХТ). Полная ремиссия при данной терапии у больных ОПЛ составляет 85–90%. В период индукции ремиссии основными причинами смертности являются геморрагический синдром, инфекционные осложнения и наиболее опасным синдром дифференцировки (СД). Он может развиваться в 2–27% случаев. Представляет интерес изучение частоты и характеристики СД в различных возрастных группах.

Цель работы. Изучение частоты и характеристики СД в период индукции ремиссии у больных ОПЛ в разных возрастных группах.

Материалы и методы. Частота и клиническая характеристика СД была изучена в период индукции ремиссии у 99 больных ОПЛ в возрасте от 3 до 72 лет (средний возраст 37,9 года). В зависимости от возраста больные были разделены на 4 группы: 3–18 лет, 19–40 лет, 41–60 лет и старше 60 лет. У всех больных проводилось лечение АТРА в комбинации с курсами ПХТ по схемам «7+3», «5+2».

Результаты и обсуждение. Полная ремиссия была получена у 77 (77,8%) больных. В период индукции

ремиссии СД диагностирован у 35 (35,4%). СД чаще наблюдался у больных в возрасте старше 60 лет (57,1%), приблизительно с одинаковой частотой у пациентов в возрасте 19–40 и 41–60 лет (39,5 и 35,4% соответственно). Редко СД был выявлен у детей (17,6%). Тяжелая форма СД была констатирована у 10 (28,6%) больных, СД средней тяжести – у 25 (71,4%). У 65,7% больных СД развился в поздний период, через 7 дней после начала индукции ремиссии. СД средней тяжести преимущественно развивался в первые 2 недели индукции ремиссии ОПЛ. Тяжелая форма СД в большинстве случаев выявлялась на 3–4-й неделе лечения ОПЛ и была чаще зарегистрирована у больных в возрастной группе 41–60 лет (36,4%). В период индукции ремиссии ОПЛ от СД умерли 10 (28,6%) больных, у большинства из них определялась тяжелая форма СД (80%).

Заключение. Частота развития СД в период индукции ремиссии составила 35,4%. СД чаще развивается у больных в возрасте старше 60 лет (57,6%). Тяжелая форма СД в 80% случаев выявляется в поздний период индукции ремиссии и у 36,4% больных в возрасте 41–60 лет. Развитие тяжелой формы СД в период индукции ремиссии представляет высокий риск смертности у больных ОПЛ.

стимуляции гемопоэза, а именно тромбопоэза, и число клеток в периферической крови увеличивается на $30\text{--}80 \times 10^9/\text{л}$ (в среднем, на 56). У 6 доноров (8,1%) наблюдалось незначительное снижение количества клеток (на $10\text{--}13 \times 10^9/\text{л}$). Однако стоит отметить, что при увеличении интервала между донациями с 14 дней до 30, число клеток возвращалось к исходным значениям. И у 3 (4%) человек наблюдалось более выраженное снижение тромбоцитов – на $23\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$, но не ниже $180 \times 10^9/\text{л}$.

Эти доноры были отведены от тромбоцитафереза на 60 дней и к следующей донации число клеток также возвращалось к исходным показателям.

Заключение. Проведенный анализ показал, что тромбоцитаферез в большинстве случаев не вызывает существенного снижения тромбоцитов в периферической крови донора. При снижении показателей увеличение интервала между кроводачами позволяет поддерживать число клеток на оптимальном для донорства уровне.

Грачёв А.Е., Грибанова Е.О., Накастоев И.М., Клодзинский А.А., Рыжко В.В.

СОЧЕТАНИЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ И МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНОГО СИНДРОМА

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия;

Множественная миелома (ММ), Ph-отрицательные хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) и хронический миелолейкоз – наиболее частые гемобластозы. Встречаются случаи развития синхронных и метахронных опухолей системы крови. Кроме сочетания ММ с ХМЛ и другими миелопролиферативными заболеваниями, возможны реактивные изменения гемопоэза, лейкомоидные реакции, обусловленные индуцированным стромальным микроокружением или гиперпродукцией опухолью цитокинов.

Цель работы. Отразить особенности течения и диагностики редких сочетаний ММ с ХМПЗ и реактивными изменениями гемопоэза.

Материалы и методы. Анализ случаев ММ протекающей с нейтрофильной лейкомоидной реакцией, эритропоэтин зависимым эритроцитозом и случай сочетания ММ и ХМЛ.

Результаты и обсуждение. Пациентка 46 лет, Диагноз ММ G λ +BJ λ III B стадия по D-S, II стадия по ISS, с мягкотканым компонентом переднего отростка 4-го ребра справа. Особенности: гепатоспленомегалия; реактивный нейтрофильный лейкоцитоз – 100 тыс/мкл. Отмечена прямая зависимость между эффективностью терапии ММ и проявлениями миелопролиферативного синдрома: при достижении ремиссии ММ – исчезали признаки лейкомоидной реакции, а при рецидиве – возвращались лейкоцитоз и спленомегалия. В этом случае уровень парапротеи-

на и динамика симптомов миелопролиферации, служили и критериями эффективности терапии ММ и ранними критериями прогрессии.

Пациентка 73 лет, диагноз ММ G I III B стадия по D-S, III по ISS, компрессионный перелом Th12. Особенности: эритропоэтинзависимый эритроцитоз. В 2005 г. установлен диагноз эритремии, маскировавшей течение ММ в течение 8 лет, терапия эритремии была не эффективна. Повышение концентрации общего белка до 101 г/л, стало поводом для детального обследования и установления диагноза ММ. Отмечена прямая зависимость между уменьшением количества парапротеина в ответ на ХТ и снижением концентрации Hb, эритроцитов и эритропоэтина.

Пациентка 73 лет, диагноз ХМЛ, ММ- Gk+BJk II B стадия по D-S, II по ISS. Особенности: сочетание двух гемобластозов, течение которых имело волнообразный характер. Лечение как ХМЛ, так и ММ проводили с перерывами в зависимости от агрессивности клинических проявлений. Пациентка умерла от прогрессии ММ.

Заключение. Необычная клиническая картина этих случаев может маскировать течение ММ, затруднять своевременное установление диагноза, отдалять сроки начала терапии, осложнять течение ММ, требовать модификации сопутствующей терапии. При синхронных ММ и ХМЛ необходимо лечить оба заболевания.

Грачёва М.А.¹, Жарков П.А.¹, Серегина Е.А.¹, Полетаев А.В.¹, Пшонкин А.В.¹, Ершов Н.М.¹, Вуймо Т.А.¹, Атауллаханов Ф.И.¹⁻⁵

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ В ОЦЕНКЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ ТРОМБОЗА У ДЕТЕЙ С СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ И ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия; ²ООО «Гематологическая корпорация»; ³Московский физико-технический институт, факультет медицинской и биологической физики; ⁴Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; ⁵Физический факультет Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, г. Москва, Россия

Факторами, провоцирующими возникновение тромбозов глубоких вен, являются злокачественные заболевания, агрессивная терапия, длительное стояние ЦВК. В последнее время участились бессимптомные тромбозы.

Цель работы. Исследовать состояние системы гемостаза у детей, страдающих: а) солидными опухолями (СО) и б) злокачественными заболеваниями крови (ЗКК) – с выявленными асимптоматическими тромбозами с целью оценки изменений в свертывающей системе.

Материалы и методы. В исследование включен 51 ребенок (25 девочек и 26 мальчиков) в возрасте от 3 мес до 17 лет (медиана 5 лет), получавший терапию злокачественных новообразований (ЗН) в условиях стационара ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева. 28 детей получали терапию в связи с СО и 23 ребенка, больных ЗКК. В день выявления тромбоза проводили исследование активного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), концентрации D-димеров, и стационарной скорости роста фибринового сгустка (Vst) методом Тромбодинамики.

Результаты и обсуждение. Концентрация D-димеров была повышена у 21 ребенка с СО и у 6 детей с ЗКК. Мы

выделили каждой группы на подгруппы: А) D-димеры в норме, Б) D-димеры повышены. У детей с СО в подгруппе А (7 пациентов) Vst была повышена у 57% детей, АЧТВ было в норме у всех детей этой подгруппы; в подгруппе Б Vst была повышена у 67% детей, АЧТВ в норме за исключением 2 случаев укорочения и 1 случае удлинения. У детей с ЗКК в подгруппе А (17 пациентов) Vst была повышена в 71% случаев, АЧТВ в основном в норме, укорочено у 2 (12%) детей, удлинено – у 5 (29%); в подгруппа Б Vst была повышена в 50%, снижена – в 33%, АЧТВ было укорочено у 1 ребенка, удлинено – у 1, в норме – у 4 (67%) детей.

Заключение. D-димер имеет большое значение в оценке состояния при СО в сочетании Vst, и менее информативен в группе ЗКК. Параметр ТД Vst отражает изменения состояния системы гемостаза в обеих группах. Полученные данные показали повышение Vst в большинстве случаев, и это может быть маркером асимптоматического тромбоза у детей с СО и ЗКК. Для подтверждения данных выводов необходим добор контрольной группы и проведение проспективного исследования.

Грицаев С.В., Кострома И.И., Тиранова С.А., Мартынкевич И.С., Иванова М.П., Зенина М.Н., Семенова Н.Ю., Потихонова Н.А., Абдулкадыров К.М.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АТИПИЧНОГО ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, 193024, г. Санкт-Петербург, Россия

Атипичный хронический миелолейкоз (аХМЛ) – редкий вариант смешанных миелоидных неоплазий, особенности развития и течения которого мало изучены, что препятствует разработке алгоритма лечения, и, в частности, определению показаний к трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Цель работы. Выявить клинико-гематологические признаки, сопряженные с неблагоприятным течением и риском трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов обследования, лечения и наблюдения за 11 больными аХМЛ (6 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 28 до 80 лет; медиана возраста 68 лет. Использованы стандартные морфологические, молекулярно-генетические и гистологические методы исследования.

Результаты. Первичный аХМЛ диагностирован у 8 (72,7%) больных; у 3 больных (27,3%) в анамнезе было указание на предшествующий миелодиспластический синдром. Присоединение признаков миелопрлиферации, включая гепато- и/или спленомегалию, нейтрофильный лейкоцитоз и редукцию эритропоэза, зафиксировано через 14, 20 и 38 месяцев. Одновременно констатировано нарастание бластоза. При этом дополнительных молекулярно-генетических aberrаций не обнаружено.

При диагностике аХМЛ имели место следующие лабораторные показатели. Периферическая кровь: гемоглобин 52–125 г/л (Ме 80 г/л), лейкоциты $10,8\text{--}93,8 \times 10^9/\text{л}$ (Ме $18,8 \times 10^9/\text{л}$), тромбоциты $27\text{--}353 \times 10^9/\text{л}$ (Ме $64 \times 10^9/\text{л}$), бластные клетки 0–17% (Ме 7%). Миелограмма: бластные клетки 3,4–18,8% (Ме 10,4%), клетки эритроидного ряда 3,0–19,2% (Ме 4,4%). Повреждения кариотипа выявлены у 8 (72,7%) больных, включая моносомный кариотип в 2 случаях. Из 8 больных, получавших гидроксимочевину, гематологический ответ отмечен у 1 (12,5%) больного. Интерферон был эффективен у 1 из 2 больных. Полной ремиссии после курсов малых доз цитарабина (6 больных) и «7+3» (1 больной) не получено. Прогрессия в ОМЛ зафиксирована у 5 (45,5%) больных. Медиана общей выживаемости составила 23,4 мес. Характеристика больных с прогрессией в ОМЛ: лейкоцитоз от 16,9 до $93,8 \times 10^9/\text{л}$ (Ме $18,8 \times 10^9/\text{л}$), бластемия от 3 до 10% (Ме 15%), бластоз в костном мозге от 8,4 до 18,8% (Ме 13%), хромосомные aberrации, включая комплексный и моносомный варианты кариотипа.

Заключение. Неэффективность терапии в сочетании с нарастанием уровня бластов и нарушениями кариотипа – показания к решению вопроса о целесообразности проведения алло-ТГСК больным аХМЛ.

Грицай Л.Н., Шебуняева Я.Ю., Нечунаева И.Н., Поспелова Т.И.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМАМИ ПЕРВИЧНОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630087, г. Новосибирск, Россия; Городской гематологический центр, 630051, г. Новосибирск, Россия

Первичная иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) характеризуется изолированной тромбоцитопенией менее $100 \times 10^9/\text{л}$ с геморрагическим синдромом различной степени выраженности. Для оценки эффективности различных линий терапии, толерантности больного к лечению и выживаемости огромное прогностическое значение имеет исследование качества жизни (КЖ).

Цель работы. Изучить КЖ больных, госпитализированных в Городской гематологический центр г. Новосибирска с впервые выявленной и хронической первичной ИТП.

Материалы и методы. Проанкетировано 33 пациента с впервые выявленной и хронической формами первичной ИТП за период 2014–2015 гг. Средний возраст больных – $53,4 \pm 3,78$ года. Пациентам проводили терапию 1-й линии (ГКС), 2-й линии (ритуксимаб) и 3-й линии (агонисты ТПО-рецепторов). Группу контроля составили 33 человека со средним возрастом $46,4 \pm 4,6$ года. Для оценки КЖ использовали унифицированный международный опросник SF-36.

Результаты. У больных первичной ИТП было выявлено снижение всех показателей КЖ в сравнении с группой контроля, за исключением шкал жизнеспособности (В) и психического здоровья (ПЗ) (В – $60,15 \pm 3,1$ балла в группе больных и $58,4 \pm 3,83$ балла в контроле, $p < 0,0001$, ПЗ – $65,11 \pm 2,78$ балла в группе больных и $59,5 \pm 3,41$

балла в контрольной группе; $p < 0,001$). Существенное снижение показателей КЖ регистрировалось по шкалам ролевого физического (РФФ) и эмоционального функционирования (РЭФ): РФФ – $35,61 \pm 8,21$ балла в группе больных и $64,5 \pm 6,25$ балла в группе контроля; $p < 0,0001$; РЭФ – $25,24 \pm 7,54$ балла в группе пациентов и $53,7 \pm 7,17$ балла в контроле; $p < 0,001$. Низкие значения у больных первичной ИТП были выявлены и по шкале физического функционирования (ФФ) – $60,64 \pm 4,75$ балла в группе пациентов с первичной ИТП по сравнению с $88,6 \pm 6,11$ баллами соответственно; $p < 0,0001$. Также, показатели КЖ у пациентов по шкалам боли (Б), общего здоровья (ОЗ) и социального функционирования (СФ) были статистически значимо ниже, чем в группе контроля: Б – $54,94 \pm 4,61$ балла в группе больных первичной ИТП и $67,8 \pm 4,41$ балла в контроле; $p < 0,0001$; ОЗ – $48,39 \pm 3,04$ балла и $56,7 \pm 3,11$ балла в группе контроля; $p < 0,0001$; СФ – $69,81 \pm 4,18$ балла по сравнению с $71,8 \pm 4,53$ баллами соответственно; $p < 0,0001$.

Заключение. Отмечено снижение показателей КЖ больных первичной ИТП с впервые выявленной и хронической формами, как в физической, так и в эмоциональной сферах, что требует обязательного проведения реабилитационных программ у этих пациентов, а также разработка и внедрение программ психологической адаптации во время проведения лечения и в отдаленном периоде.

Гриценко Т.А. Давыдкин И.Л. Осадчук А.М.

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, г. Самара, Россия

Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в популяции достигает 10–20%. Доказывается, что проведение полихимиотерапии (ПХТ) способствует развитию ГЭРБ. Повреждение слизистой оболочки дистального отдела пищевода кислым содержимым желудка и/или желчью сопровождается изменением экспрессии различных молекул, ответственных за клеточный гомеостаз, таких как PCNA, p53, Vcl-2, Nf-Kb, нейромедиаторов, индуцирующих воспаление и нарушение перистальтики пищевода (тахикинины). Их роль в развитии и прогрессировании различных форм ГЭРБ на фоне применения ПХТ не исследовалась. В свою очередь, определение новых механизмов развития данного заболевания позволит повысить качество его прогнозирования.

Цель работы. Определить роль экспрессии молекул PCNA, Vcl-2, Nf-Kb и тахикининов в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у пациентов, получающих полихимиотерапию (ПХТ).

Материалы и методы. Обследованы 60 пациентов с ГЭРБ, получающих ПХТ по поводу гемобластозов в стандартной дозе, в течение не менее 1 года. В 1-ю группу включили 30 пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ (НЭГЭРБ), во 2-ю группу – 30 пациентов с эрозивной формой ГЭРБ (ЭФГЭРБ). В группах сравнения находились больные с ГЭРБ без сопутствующей патологии. Проводили эндоскопическое, морфологическое и иммуногистохимическое исследования слизистой

оболочки пищевода (СОП) с определением экспрессии молекул PCNA, Vcl-2, нейрокина А, субстанции Р и фактора Nf-Kb. У пациентов с рефрактерной формой ГЭРБ к терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП), дополнительно назначали урсodeоксихолевую кислоту.

Результаты и обсуждение. У 20 (33,3%) пациентов с НЭГЭРБ формируется рефрактерная к ИПП форма заболевания, при ЭФГЭРБ рефрактерность верифицируется у 28 (46,7%) больных, что ассоциируется с замедлением пролиферации эпителиоцитов СОП, обусловленной пониженной экспрессией PCNA. Сниженная экспрессия нейрокина А у больных, получающих ПХТ ассоциируется с меньшей степенью активности и интенсивности воспаления СОП. На фоне проведения ПХТ наблюдается высокая степень экспрессии Vcl-2 и фактора Nf-Kb. Назначение урсodeоксихолевой кислоты в комплексной терапии ГЭРБ позволяет преодолеть резистентность к ИПП и улучшить показатели клеточного обновления.

Заключение. У пациентов, страдающих заболеваниями, требующими проведения длительных курсов ПХТ, часто формируются рефрактерные к ИПП формы ГЭРБ, требующие назначения цитопротективной терапии, в качестве которой может быть использована урсodeоксихолевая кислота. ПХТ сопровождается высокой степенью экспрессии Vcl-2 и фактора Nf-Kb, развитием атрофических и метапластических изменений СОП.

Гусарова Г.А., Быкова А.В., Воронцова А.В., Кузнецов С.В., Шухов О.А., Чельшева Е.Ю.,
Лазарева О.В., Горячева С.Р., Иванова Т.В., Туркина А.Г.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ДАЗАТИНИБОМ И АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ ПЛЕВРАЛЬНОГО ВЫПОТА У БОЛЬНЫХ В ПОЗДНЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА ПОСЛЕ НЕУДАЧИ ЛЕЧЕНИЯ ИМАТИНИБОМ

¹ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ²ГБУ Городская поликлиника №218 Департамента здравоохранения города г. Москвы; ³ГБУ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы

Плевральный выпот (ПВ) является одним из серьезных нежелательных явлений при лечении хронического миелолейкоза (ХМЛ) дазатинибом. Единой тактики ведения больных с рецидивирующими ПВ не выработано, что делает эту проблему актуальной.

Цель работы. Оценить особенности ПВ у больных в поздней хронической фазе (ХФ) ХМЛ длительно получающих терапию дазатинибом и представить тактику их ведения при рецидивирующем течении.

Материалы и методы. Анализируемая группа – 23 больных ХМЛ в поздней ХФ, получавших терапию дазатинибом после неудачи терапии иматинибом (ИМ). Причиной перехода на терапию дазатинибом была резистентность к ИМ: у 17 – цитогенетическая, у 6 – гематологическая. Соотношение муж/жен 7:16. Медиана (Ме) возраста на момент начала лечения дазатинибом составила 48 (26–68) лет.

Результаты и обсуждение. Ме длительности приема дазатиниба 40 (10–107) мес. Живы 13 (56,3%) пациентов, умерли 10 (43,5%). Прекратили лечение 19 (82,6%) пациентов. Причины прекращения лечения дазатинибом: бластный криз – 6 (26,1%), гематологическая резистентность – 3 (13,1%), цитогенетическая резистентность – 5 (21,7%), ПВ – 5 (21,7%). ПВ наблюдался у 11 (47,8%) больных, из них

у 8 (72,7%) он был рецидивирующим. Продолжают лечение дазатинибом 4 больных. Ме длительности приема дазатиниба у этих больных составляет 8,8 (8,7–8,9) года. При развитии ПВ прием дазатиниба временно прекращался, назначались диуретики. 6 (54,5%) больных вместе с диуретиками получали кортикостероиды внутрь сроком от 5 до 30 дней. 5 больным (45,6%) потребовалось проведение лечебного торакоцентеза. У больных с ПВ частота достижения ответов была не ниже, чем у больных без ПВ. Значительная частота развития ПВ (48%) была связана с высокой исходной дозой дазатиниба (более 100 мг в сутки) и двукратным его приемом. Длительные перерывы в лечении и снижение дозы могут привести к потере достигнутых ответов. Продолжение приема дазатиниба после возникновения ПВ требует постоянного приема диуретиков у большинства больных. Назначение кортикостероидов не предотвращает развития рецидивов ПВ.

Заключение. Больных с рецидивирующими ПВ, развившимися при лечении дазатинибом и с наличием большой массы опухоли следует переводить на другой ингибитор тирозинкиназы, тогда как больным с глубоким молекулярным ответом возможна отмена лечения с тщательным мониторингом молекулярного ответа.

Давыдкин И.Л.¹, Козлова Н.С.¹, Ройтман Е.В.², Колесникова И.М.³

ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ПРОЦЕССОВ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИЕЙ, СОПРОВОЖДАВШЕЙСЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

¹ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, г. Самара, Россия; ² ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», 117997, г. Москва, Россия; ³ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия

В практике врача-гематолога проблема нарушений процессов микроциркуляции у больных истинной полицитемией (ИП) остается малоизученной. Возникающие осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы занимают первое место в структуре причин летальных исходов. Ранняя диагностика нарушений процессов микроциркуляции и их своевременная коррекция – один из подходов к предотвращению развития возможных осложнений течения ИП.

Цель работы. Изучить особенности процессов микроциркуляции у больных ИП, сопровождавшейся артериальной гипертензией, с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии.

Материалы и методы. Обследованы 40 пациентов, из них 22 больных ИП и артериальной гипертензией 1–2-й степени (1-я группа) и 18 больных с артериальной гипертензией 1–2-й степени (2-я группа) в возрасте от 38 до 70 лет, проходившие обследование и лечение в клиниках СамГМУ.

Контрольную группу составили 18 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Исследование микроциркуляции проводили методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на аппарате ЛАКК-ОП (НПП «Лазма», Россия, г. Москва).

Результаты и обсуждение. У больных ИП в сочетании с артериальной гипертензией в ходе проведенного исследования был выявлен преимущественно спастический тип микроциркуляции, характеризующийся уменьшением среднего арифметического значения перфузии (показатель средней перфузии составил $15,84 \pm 0,79$ пф.ед., что статистически значимо ($p < 0,001$) ниже данного показателя в группе контроля – $20,28 \pm 0,29$ пф.ед.) и увеличением показателя резерва кровотока – статистически значимое увеличение резерва кровотока у пациентов 1-й группы в

сравнении с 2-й группой пациентов на 16,5% ($p < 0,05$) и в сравнении с группой контроля ($p < 0,01$) на 20%. Было установлено повышение активности процессов микроциркуляции, сопровождающееся увеличением коэффициента вариации. Анализ механизмов регуляции микрососудов в группе больных ИП выявил преобладающий эндотелиальный тип.

Заключение. Выявленные особенности процессов микроциркуляции свидетельствуют о риске развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у наблюдаемых пациентов. Используемая неинвазивная методика, позволяющая выявлять нарушения микроциркуляции на ранних стадиях и осуществлять динамический мониторинг, может быть использована для своевременного определения риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ИП, сопровождающейся артериальной гипертензией.

Даминов Т.А., Рахматуллаева Ш.Б.

ЗАВИСИМОСТЬ СТЕПЕНИ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ ОТ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И ВИРУСОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

Ташкентская медицинская академия, 100109, г. Ташкент, Узбекистан

Одним из факторов, способствующих прогрессированию ВИЧ-инфекции, являются нарушения, развивающиеся в системе кроветворения у ВИЧ-инфицированных больных. Спектр этих изменений довольно многообразен и касается всех звеньев гемопоэза – как периферической крови, так и костно-мозгового кроветворения. Довольно частым проявлением гематологических изменений у ВИЧ-инфицированных может быть тромбоцитопения.

Цель работы. Изучить зависимость степени тромбоцитопении от вирусологических (уровень вирусной нагрузки) и иммунологических (показатель CD4-лимфоцитов) у ВИЧ-инфицированных детей.

Материалы и методы. Объектом исследования явилась популяция ВИЧ-инфицированных детей, г. Ташкент. На этапе анализа заболеваемости тромбоцитопенией проанализировано 140 карт пациентов; на этапе оценки качества жизни в зависимости от наличия тромбоцитопении – 26 больных (10 пациента с тромбоцитопенией и 16 – без тромбоцитопении); на этапе клинико-лабораторной характеристики тромбоцитопении при ВИЧ-инфекции – 10 пациентов. 60% обследованных составили мальчики, 40% – девочки.

Результаты и обсуждение. При анализе клинико-лабораторных данных пациентов установлено, что практически равное количество пациентов

находилось во II и III клинических стадиях по классификации ВОЗ (2012). У подавляющего большинства пациентов (70%) исследуемой группы установлена тромбоцитопения 1-й степени, тромбоцитопения 2-й и 3-й степеней установлена у 20 и 10% пациентов соответственно. Проведен корреляционный анализ для оценки возможной связи тяжести тромбоцитопении с уровнями иммуносупрессии и вирусной нагрузки. Установлены статистически значимые положительные корреляционные связи уровня CD4-лимфоцитов с содержанием тромбоцитов ($r = 0,363$; $p = 0,0006$) и отрицательная корреляционная связь уровня РНК ВИЧ с показателем тромбоцита ($r = -0,237$; $p = 0,028$). При проведении следующего этапа статистической обработки результаты предварительного корреляционного анализа были подтверждены лишь частично. Не выявлено статистически значимых различий концентрации тромбоцитов у пациентов с различными степенями иммуносупрессии ($p = 0,16$). Тем не менее, была подтверждена разница показателей тромбоцитов между группами пациентов с высоким и низким уровнями вирусной нагрузки.

Заключение. Высокая вирусная нагрузка, в отличие от иммуносупрессии, является фактором, негативно влияющим на тяжесть тромбоцитопении ($r = -0,237$; $p = 0,028$).

Данила А.Н.

ХАРАКТЕР РЕЦИДИВОВ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА I–II СТАДИИ

Институт онкологии, г. Кишинев, Республика Молдова

Лимфома Ходжкина является одним из немногих онкологических заболеваний которое можно считать потенциально излечимым. В настоящее время благодаря внедрению эффективных режимов химиотерапии в комбинации с лучевым лечением показатели 10-летней выживаемости в ранних стадиях лимфомы Ходжкина превышают 90%. Однако, несмотря на достигнутые успехи, у 10–15% больных после достижения полной ремиссии рано или поздно возникают рецидивы. Развитие рецидивов несомненно оказывает отрицательное влияние на прогноз заболевания и продолжительность жизни больных с лимфомой Ходжкина. В этой связи исследования в плане определения характера рецидивов и выявления факторов риска их развития являются актуальными.

Цель работы. Изучение характера рецидивов после комбинированного лечения лимфомы Ходжкина I–II стадии.

Материалы и методы. Изучены клинические проявления рецидивов, развившихся у 57 больных в I–II стадиях лимфомы Ходжкина с полными ремиссиями достигнутыми после комбинированного химио-лучевого лечения. Возраст больных колебался от 14 до 68 лет.

Результаты и обсуждение. Рецидивы чаще были выявлены у лиц в возрасте 20–40 лет (57,9%). У большинства пациентов (74,4%) развились поздние рецидивы. Ранние рецидивы были зарегистрированы

только в 24,6% случаях. Независимо от периода их выявления преобладала генерализация опухолевого поражения, которая имело место у 33 (57,8%) больных. Местные рецидивы диагностированы у 12 (21,1%) пациентов. В 12 (21,1%) случаях одновременно были выявлены и местные и появление новых очагов болезни. У больных со II стадией заболевания рецидивы наблюдались значительно чаще (84,2%), чем в I (15,8%). Процент рецидивов был выше при первичной локализации опухоли в средостении (31,2%). Следует отметить что частота рецидивов зависела от этапа лечения на котором была получена полная ремиссия. Наименьшее число рецидивов наблюдалось у больных с полной ремиссии после I курса полихимиотерапии (3,5%). В случаях полной ремиссии после II–III курсов полихимиотерапии рецидивы составили 14,3 и 31,5% соответственно. Наиболее часто рецидивы зарегистрированы при достижении полной ремиссии на этапе лучевого лечения (50,7%).

Заключение. Таким образом, по нашим наблюдениям проведение комбинированного химио-лучевого лечения не предотвратило развития как местных рецидивов так и появление генерализации опухолевого процесса. В то же время возникновение рецидивов всецело зависело от стадии болезни и этапа лечения на фоне которого была достигнута полная ремиссия.

Данилина А.М., Двирнык В.Н., Дрокова Д.Г., Костина И.Э., Баграмян А.Ю., Грибанова Е.О., Рыжко В.В., Менделеева Л.П.

ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ У ПЕРВИЧНЫХ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Механизмы разрушения костной ткани при множественной миеломе (ММ) изучены не полностью. Миеломные клетки секретируют цитокины, вызывающие дисбаланс между резорбцией и образованием кости, в результате чего развиваются остеодеструкции. Так, цитокиновая система, состоящая из рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANK), его лиганда (RANKL) и рецептора для RANKL – остеопротегерина (OPG) является одним из механизмов разрушения костной ткани. При ММ равновесие в системе RANKL/OPG сдвигается в сторону RANKL.

Цель работы. Изучить показатели костного метаболизма у первичных больных ММ.

Материалы и методы. В исследование включены 23 пациента с впервые выявленной ММ (12 женщин и 11 мужчин) в возрасте 38–85 лет (медиана возраста 56 лет). Диагноз устанавливали в соответствии с критериями Международной рабочей группы по изучению ММ 2014 г. Исследовались биохимические показатели минерального обмена (общий кальций, неорганический фосфор), маркеры костной резорбции (sRANKL, С-телопептиды распада коллагена I типа) и формирования новой кости (OPG, остеокальцин) методом иммуноферментного анализа, костный изофермент щелочной фосфатазы хемилюминесцентным иммунным анализом с использованием парамагнитных частиц.

Результаты и обсуждение. У 10 (43,5%) пациентов выявлены нормальные показатели метаболизма костной ткани. Нарушение костного метаболизма обнаружено у 13 (56,5%) больных. Нарушение минерального обмена наблюдалось у всех 13 пациентов. Гиперкальциемия определялась у 8 (61,5%), гиперфосфатемия у 9 (69,2%) (однако у 4 из них она могла быть связана с терминальной стадией почечной недостаточности), увеличение маркеров резорбции у 4 (30,7%) и маркеров образования новой кости у 3 (23%) пациентов. При оценке распространенности остеодеструктивного процесса у 9 (90%) с нормальным и у 8 (61,5%) пациентов с нарушенным костным метаболизмом обнаруживались очаги остеолитического процесса с наличием внутрикостных плазмочитов, разрушавших корковый слой и выходящих за пределы кости, размерами до 50 мм и в количестве от 1 до 5. Нарушение метаболизма костной ткани отмечено у пациентов с большей опухолевой массой. Так, у этих больных выявлено в среднем 34,3% плазматических клеток в миелограмме, анемия 87 г/л. В то время как у больных с нормальным метаболизмом указанные показатели равнялись 12,6% и 99 г/л соответственно.

Заключение. В нашем исследовании не выявлена зависимость нарушения метаболизма костной ткани от степени распространенности остеодеструктивного процесса, в то время как определена тенденция к ухудшению показателей костного метаболизма при большой массе опухоли.

Данилина А.М., Менделеева Л.П., Костина И.Э., Грибанова Е.О., Рыжко В.В., Багрямян А.Ю., Грачев А.Е., Накастоев И.М., Соркина О.М., Соловьев М.В., Фирсова М.В.

ДИАГНОСТИКА ОСТЕОДЕСТРУКЦИЙ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ МЕТОДОМ НИЗКОДОЗНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ВСЕГО СКЕЛЕТА

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия;

Точность и частота обнаружения остеодеструкций при множественной миеломе (ММ) определяет тактику ведения пациентов и показания к началу лечению. Для выявления костных поражений при ММ в рутинной клинической практике используется рентгенография. Однако, компьютерная томография (КТ) обладает большей чувствительностью обнаружения остеолита, более точно определяет риск возникновения переломов и наличие внутрикостных мягкотканых плазмоцитом. Доза облучения, играющая существенную роль в выборе метода визуализации, при КТ в 1,3–2,9 раз выше, чем при стандартной рентгенографии. В ГНЦ с 2014 г. в программу диагностических мероприятий при ММ включена методика низкодозной КТ всего скелета.

Цель работы. Изучить частоту и локализацию остеодеструкций у первичных больных ММ методом низкодозной КТ всего скелета.

Материалы и методы. В исследование включены 31 пациент с впервые выявленной ММ (15 женщин и 16 мужчин) в возрасте 38–85 лет (медиана возраста 58 лет). Диагноз устанавливали в соответствии с критериями Международной рабочей группы по изучению ММ 2014 г. Поражение костной ткани исследовали методом низкодозной КТ всего скелета в положении пациента лежа на спине, верхние конечности прижаты к телу. Толщина сканируемого слоя 5 мм. Напряженность тока трубки 120 кВ.

Результаты и обсуждение. У всех пациентов выявлен диффузный остеопороз. Отсутствие очагов остеолита зафиксировано у 2 (6,4%) пациентов. Наиболее частой локализацией остеодеструкций оказались кости верхнего плечевого пояса (83,8%), затем грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника (80,6%), кости таза (74,1%). Одинаково часто выявлено поражение шейного отдела позвоночника и костей черепа (70,9%). Крупные очаги остеолита (более 10 мм) чаще выявлялись в костях верхнего плечевого пояса (58,6%), костях таза (55,1%), грудном (37,9%), пояснично-крестцовом (31%) отделах позвоночника, реже в черепе (24,1%) и шейном отделе позвоночника (17,2%). Патологические компрессионные переломы тел позвонков нижегрудного и поясничного отделов позвоночника отмечены у 9 (29%) и 8 (25,8%) пациентов соответственно. У 18 (58%) больных обнаружены внутрикостные мягкотканые плазмоцитомы, разрушавшие корковый слой и выходящие за пределы кости.

Заключение. Метод низкодозной КТ обладает высокой чувствительностью для оценки степени распространенности остеодеструктивного процесса, наличия компрессионных переломов, выявления внутрикостных мягкотканых плазмоцитом. Представленная методика может использоваться как при диагностике, так и мониторинге ММ.

Данилова Е.В., Целоусова О.М., Васкина Е.А., Татаурова И.П.

ИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ДО 1 ГОДА

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, 610027, г. Киров, Россия

Среди геморрагических диатезов тромбоцитопения у детей занимает 1-е место. За последние годы возросло число детей с тромбоцитопенией в возрасте до 1 года.

Цель работы. Проанализировать течение заболевания у детей с иммунной тромбоцитопенией в возрасте до 1 года.

Материалы и методы. В исследование включены 47 пациентов в возрасте до 1 года (27 мальчиков и 20 девочек), наблюдавшихся в детском отделении КНИИГиПК с 01.01.2003 по 31.12.2015. По гендерному соотношению. Медиана возраста составила 5,3 мес, с рождения до 11 мес. В возрасте до 1 мес было 4 пациента, до 6 мес – 32, до 12 мес – 11. Вторичная тромбоцитопения выявлена у 2 девочек: на фоне СМV-инфекции и «синего» порока сердца. У 11 больных дебют тромбоцитопении возник после вакцинации (АКДС/полиомиелит, гепатит В, вакцина против вируса папилломы человека), у 1 больного – трансиммунная тромбоцитопения, у 6 – на соматически отягощенном фоне (паратрофия, обструктивный бронхит, аллергический дерматит), у 27 не выявлено очевидной причины.

Результаты и обсуждение. Проведена оценка выраженности геморрагического синдрома в дебюте заболевания, что определило выбор тактики лечения. Геморрагический синдром в виде геморрагий на

коже и слизистых полости рта выявлен у 38 больных, рецидивирующие носовые кровотечения – у 2 пациентов, желудочно-кишечное кровотечение – у 5, почечное кровотечение – у 2. Тромбоцитопения менее 10 тыс. отмечена у 20 больных, менее 20 тыс. – у 18, в интервале 20–30 тыс. – у 7, 30–50 тыс. – у 2. Всем больным проводили гемостатическую терапию первой линии: ГКС, ВВИГ 1 г/кг в сутки 2 дня, а также ГКС в сочетании с ВВИГ. Больным с вторичной тромбоцитопенией терапию не проводили. Полный гематологический ответ получена у 40 (88,8%) из 45 пациентов: из них при использовании ГКС – у 16 (40%), ВВИГ – у 6 (15%), ГКС+ВВИГ у 6 (15%), симптоматическая терапия (дицинон, 5% ε-аминокапроновая кислота, пре- и пробиотики, лечение дерматита, обструктивного бронхита) – у 12 (30%) пациентов. Частичный гематологический ответ получен у 3 (6,66%) детей при терапии ГКС и ВВИГ, у 2 пациентов сформировалась хроническая тромбоцитопения и продолжается терапия реафероном.

Заключение. Эффективность терапии первой линии достаточно высокая. Дети первого года жизни нуждаются в корректной вакцинации с исследованием общего анализа крови, правильной оценке преморбидного фона, выявлением и санацией очагов инфекции.

Данишян К.И., Карагюлян С.Р., Соболева О.А.

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ СПЛЕНЭКТОМИЯ У БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ И ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРОЙ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Лапароскопическая спленэктомия (ЛСЭ) признана эффективной в хирургическом лечении иммунной тромбоцитопенической пурпуры (ИТП) и апластической анемии (АА). В первые годы применения этого доступа главным критерием для прогнозирования хороших результатов служили размеры удаляемой селезенки. Однако, спустя два десятилетия можно с уверенностью отметить, что размеры селезенки являются необходимым, но недостаточным условием в прогнозировании частоты конверсий, интраоперационной кровопотери и других осложнений этого вмешательства.

Цель работы. Сравнение результатов ЛСЭ у больных ИТП и АА, разработка принципов подготовки больных к операции и профилактики интраоперационных осложнений.

Материалы и методы. С 1999 г. по настоящее время в отделении проведено 696 ЛСЭ. При АА 152, при ИТП 145. ЛСЭ проводили по стандартным методикам. Возраст больных колебался при АА от 16 до 70 лет, при ИТП от 14 до 71 года. Размеры селезенки в обеих группах были нормальными (6–14 см).

Результаты и обсуждение. При АА ЛСЭ выполняли на фоне анемии, тромбоцитопении ($30\text{--}40 \times 10^9/\text{л}$), лейкопении. Интраоперационно проводили трансфузии тромбоцитной массы. Средняя продолжительность операции составила 113 мин, средняя кровопотеря – 242,5 мл. Конверсий 6 (3,9%). Причинами конверсий послужили ожирение у 4 больных, близкое расположение хвоста поджелудочной же-

лезы у 3. Послеоперационный период осложнился внутрибрюшным кровотечением у 2 больных. При ИТП показанием к ЛСЭ служили рецидивирующие формы ИТП и неэффективность терапии преднизолоном. Средняя продолжительность операции – 134 мин, средняя кровопотеря – 361,8 мл (в 1,5 раз больше чем при АА). Конверсий – 15, что в 2,6 раз чаще, чем при АА. Причинами конверсий явились ожирение (15), повышенная хрупкость сосудов (9), близость хвоста поджелудочной железы (6). Осложнения отмечены у 5 пациентов: внутрибрюшное кровотечение 3, ранение диафрагмы 1, абсцесс малого таза 1. Предшествующая терапия преднизолоном является главной причиной большинства осложнений. Изменения в тканях тем более выражены, чем длительнее проводилось лечение глюкокортикостероидами. В процессе накопления опыта, частота конверсий значительно снизилась. На фоне изменений иммунного статуса больных, после и на фоне терапии глюкокортикостероидами, ранняя активизация больных является наилучшей профилактикой наиболее частого послеоперационного осложнения – пневмонии.

Заключение. При одинаковых размерах селезенки у больных ИТП и АА, частота осложнений больше у больных ИТП. Размеры селезенки, показатели крови не являются решающими факторами, определяющими частоту осложнений. Накопление опыта ведения этой категории больных приводит к уменьшению частоты осложнений и конверсий, что делает ЛСЭ достаточно безопасным вмешательством.

Данишян К.И., Карагюлян С.Р., Гржимоловский А.В., Шутов С.А., Щербакова О.В.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ СПЛЕНЭКТОМИИ ПРИ СПЛЕНОМЕГАЛИИ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Выбор доступа к СЭ зависит в большей степени от предпочтений хирурга и от его владения техникой ЛСЭ (лапароскопические спленэктомии). В то же время высказываются сомнения о преимуществах ЛСЭ при значительной спленомегалии. При отсутствии данных крупных рандомизированных контролируемых исследований по сравнению открытой и лапароскопической спленэктомии, исследования типа случай-контроль являются единственным средством получения полезной информации для оценки этих доступов.

Цель работы. Определить объективные критерии целесообразности лапароскопического доступа при выраженных спленомегалиях.

Материалы и методы. С 1999 г. выполнено 1027 ЛСЭ. По мере накопления опыта размеры селезенки перестали играть решающую роль. Из 1027 больных, которым была выполнена ЛСЭ, у 506 размер

селезенки составляли от 14 до 34 см (в среднем 21,25 см) и масса – от 300 до 2650 г (в среднем 1016 г). Возраст больных от 14 до 72 лет. Показания к СЭ были те же, что и при операциях, выполненных традиционным доступом. Длительность операции составляла в среднем 137 мин vs 115 мин при ОСЭ. Кровопотеря в среднем 544 мл vs 664 мл при ОСЭ. Конверсии составили 100 (19,7%) случаев. Причиной конверсий служили опухолевая инфильтрация ножки селезенки и периспленит. Тяжелых хирургических осложнений и летальных исходов не было.

Результаты и обсуждение. Взгляд на спленомегалию, как на решающий фактор, влияющий на выбор доступа к спленэктомии претерпел значительные перемены за время накопления опыта ЛСЭ. При изучении опыта первых 250 ЛСЭ, выполненных нами до 2003 г., было установлено, что частота конверсий составляет

22%, а при спленомегалии она возрастает до 31%. С 2003 г. по настоящее время частота конверсий при спленомегалии снизилась до 18,7%. С приобретением опыта отмечается снижение частоты конверсии. Также очевидно, что имеет значение не абсолютный размер селезенки, а соотношение ее размеров с объемом брюшной полости. Наибольшее количество конверсий отмечено при ЛСЭ при ХЛЛ (34%), При ЛПЗ конверсии 28%, при ЛСЭ по поводу доброкачественных заболеваний 13%. Преимущества ЛСЭ при спленомегалии заключаются в значительном снижении травматичности

вмешательства, возможности визуализации верхнего полюса и ножки селезенки, исключение ранения хвоста поджелудочной железы. Даже если размеры органа настолько велики, что не позволяют выполнить СЭ лапароскопически полностью, целесообразно максимально мобилизовать селезенку под видеоконтролем.

Заключение. Размеры селезенки не являются определяющими факторами в определении способа ее удаления. При наличии достаточного опыта ЛСЭ при спленомегалии является более предпочтительной.

Деженкова Л.Г.¹, Володина Ю.Л.², Тихомиров А.С.¹, Щекотихин А.Е.¹, Штиль А.А.^{1,2}

ПРОИЗВОДНЫЕ АНТРАФУРАНКАРБОКСАМИДОВ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННОЙ ЦИТОТОКСИЧНОСТЬЮ ДЛЯ КЛЕТОК МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе», г. Москва, Россия; ²ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия

Производные антрафуран-3-карбоксамидов высокоактивны в отношении ряда опухолевых клеток, включая резистентные линии, а соединение-лидер этого ряда ЛХТА-2034 (Щекотихин А.Е. и др. Патент РФ № 2554939, 2015) является перспективным прототипом для разработки новых противоопухолевых средств.

Цель работы. Анализ влияния структуры и положения фармакофорных групп в ряду производных антрафуранкарбоксамидов на биологическую активность.

Материалы и методы. R- и S-изомерные карбоксамиды ЛХТА-2277 и ЛХТА-2278 синтезированы из 4,11-дигидрокси-5,10-диоксоантра[2,3-b]фуран-2-карбоновой кислоты и 3-аминопирролидина. Цитотоксичность определяли на линиях лимфолейкоза L1210, карциномы шейки матки HeLa, Т-лимфоцитов СЕМ, миелоидного лейкоза K562 и сублинии K562/4 с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ); аденокарциномы кишки НСТ116 и сублинии НСТ116 (p53-/-). Влияние соединений на активность топоизомеразы I (топо I) изучали в реакции релаксации плазмиды pBR322.

Результаты и обсуждение. Обнаружено, что изомерные карбоксамиды ЛХТА-2277 (R-изомер) и ЛХТА-2278 (S-изомер) вызывают гибель клеток K562 и K562/4 в субмикромольных

концентрациях, не влияя на жизнеспособность остальных линий ($IC_{50} > 50 \mu\text{M}$). Оба изомера ингибируют топо I в субмикромольных концентрациях, причем стереохимия боковой цепи не влияет на цитотоксичность и активность в отношении топо I. Однако перемещение карбоксамидной группы, содержащей остаток циклического диамина, из положения 2 (ЛХТА-2277 или ЛХТА-2278) в положение 3 (ЛХТА-2181) снижает способность ингибировать топо I и резко увеличивает цитотоксическую активность для всех исследованных линий клеток (для линий K562 и K562/4 цитотоксичность не изменяется).

Заключение. Преимущественная цитотоксическая активность R- и S- антра[2,3-b]фуран-2-карбоксамидов (ЛХТА-2277 и ЛХТА-2278) в отношении миелоидного лейкоза человека (линия K562) и ее сублинии с МЛУ (K562/4) указывает на перспективность дальнейшей разработки на их основе препаратов для лечения гемобластозов. Выявлена одна из внутриклеточных мишеней новых соединений – топоизомераза I. Перемещение фармакофорной группы антрафуранкарбоксамидов из положения 2 в положение 3 приводит к росту цитотоксичности, потере селективности, а также снижает способность ингибировать топо I, что свидетельствует о наличии дополнительных мишеней для соединений этого ряда.

Дёмина О.В.¹, Котова Я.Н.², Беликов Н.Е.¹, Пантелеев М.А.², Варфоломеев С.Д.¹,
Атауллаханов Ф.И.², Ходонов А.А.¹

ВЛИЯНИЕ АНТАГОНИСТОВ ТРОМБОКСАНА А2 НА ОБРАЗОВАНИЕ СУБПОПУЛЯЦИЙ АКТИВИРОВАННЫХ ТРОМБОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА

¹ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН, г. Москва; ²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия

Одним из ведущих научных направлений является исследование сигнальных путей в клетках, вариантов формирования и возможностей управления клеточным ответом. В тромбоцитах человека основные сигнальные пути активируются тромбином, АДФ и тромбоксаном А₂, однако точки пересечения этих путей пока неизвестны. Было показано, что использование тромбоксана А₂ не влияет на увеличение или уменьшение количества активированных тромбином тромбоцитов (Kotova Y.N. et al., 2008).

Цель работы. Изучение влияния 4 синтетических антагонистов рецептора тромбоксана А₂ – 5-замещенных 3-пиридиллизоксазолов и селективного антагониста GR32191В на образование субпопуляций активированных тромбоцитов, инициированное тромбином в суспензии отмытых тромбоцитов.

Материалы и методы. Использованы турбидиметрический метод (для тестирования антиагрегационной активности), метод проточной цитометрии (для исследования образования субпопуляций тромбоцитов). Образцы суспензий отмытых тромбоцитов человека получали из образцов крови здоровых доноров (антикоагулянт – 3,8% цитрат натрия) при помощи гель-

фильтрации и методом двойного осаждения (Демина О.В. и др., 2011). Для изучения агрегации использовали лазерный агрегометр «Биола» (Россия). Анализ субпопуляций проводили на проточном цитометре Accuri C6 (США), анализ данных выполняли с помощью программы CFlow (Kotova Ya.N., et al., 2011).

Результаты и обсуждение. Исследовано влияние 4 синтетических антагонистов рецептора тромбоксана А₂ – 5-замещенных 3-пиридиллизоксазолов и селективного антагониста GR32191В на образование субпопуляций активированных тромбоцитов, инициированное тромбином в суспензии отмытых тромбоцитов. Все антагонисты показали высокую антиагрегационную активность при использовании арахидоновой кислоты как индуктора агрегации. Они частично подавляли образование субпопуляций PS⁺-тромбоцитов (до 40%), не влияя на образование субпопуляций PS-тромбоцитов.

Заключение. Влияние исследуемых веществ на прокоагулянтную субпопуляцию PS⁺-тромбоцитов демонстрирует их перспективность в качестве новых лекарственных препаратов.

Данная работа была частично поддержана грантом РФФИ № 14-04-01701.

Дмитриева А.И., Янкович К.И., Уразова О.И., Колобовникова Ю.В., Новицкий В.В.

ЗНАЧЕНИЕ ГЕМИЧЕСКОЙ И ТКАНЕВОЙ ЭОЗИНОФИЛИИ ПРИ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России», 634050, г. Томск, Россия; ОГАУЗ Томский областной онкологический диспансер, 634050, г. Томск

Эозинофилию весьма часто регистрируют при опухолевых заболеваниях, в том числе при раке толстой кишки. Разнонаправленные результаты исследований структуры и функций эозинофильных гранулоцитов не позволяют однозначно интерпретировать роль этих клеток в канцерогенезе и оценить прогностическую значимость эозинофилии при опухолевом процессе.

Цель работы. Установить взаимосвязь гемической и тканевой эозинофилии с активностью опухолевого процесса при раке толстой кишки.

Материалы и методы. Исследовались образцы тканей злокачественных новообразований толстой кишки, полученные при оперативном вмешательстве у больных, находившихся на лечении в ОГАУЗ Томский областной онкологический диспансер (гл. врач – канд. мед. наук Л.А. Кудяков). Группы исследования были сформированы в зависимости от наличия или отсутствия гемической эозинофилии и эозинофильной инфильтрации ткани опухоли толстой кишки. 1-ю группу составили 14 больных раком толстой кишки, сопровождающимся тканевой эозинофилией (средний возраст 64,2 ± 0,9 года), 2-ю группу – 16 больных раком толстой кишки без эозинофилии (средний возраст 58,7 ± 1,2 года). Группу пациентов с раком толстой кишки, сопровождающимся эозинофилией крови (0,72 ± 0,04 г/л) составили 12 человек (средний возраст 61,2 ± 0,8

года). Оценку экспрессии мутантного варианта белка p53 (DO-7, Leica) в опухолевой ткани осуществляли иммуногистохимическим методом. Статистическую обработку результатов проводили с применением программы SPSS.

Результаты и обсуждение. У больных раком толстой кишки инфильтрация эозинофилами опухолевой ткани не имела достоверной взаимосвязи с гемической эозинофилией. При этом у больных раком толстого кишечника, сопровождающимся эозинофильной инфильтрацией опухоли, отмечалось достоверное снижение экспрессии мутантного белка p53 по сравнению с аналогичным параметром у больных без эозинофилии. Известно, что мутантный белок p53 аккумулируется в ядрах опухолевых клеток и не осуществляет свои антионкогенные функции. Также выявлена взаимосвязь опухолеассоциированной тканевой эозинофилии с высокой степенью дифференцировки трансформированных клеток, в то время как в умеренно и низкодифференцированных опухолях эозинофильная инфильтрация не выявлялась.

Заключение. Эозинофилия опухолевой ткани характерна для высокодифференцированных опухолей толстой кишки с низкой экспрессией мутантного белка p53, что обосновывает вовлечение эозинофилов в механизмы противоопухолевого ответа макроорганизма.

Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С., Варшавский В.А., Джулакян У.Л., Марьина С.А., Рощина Л.С.

ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Последнее десятилетия особое внимание уделяется поражению почек при НХЛ. Однако, по-прежнему в литературе встречаются публикации единичных случаев при различных лимфомах. Поэтому отсутствует единое представление об особенностях поражения почек при НХЛ.

Цель работы. Клиническая и морфологическая характеристика поражения почек при лимфоопролиферативных заболеваниях.

Материалы и методы. В исследование включены 17 больных лимфатическими опухолями (10 мужчин и 7 женщин), средний возраст $63,3 \pm 8,8$ года, сопровождавшихся поражением почек. Пациенты проходили обследование в ФГБУ Гематологическом научном центре МЗ России с 2005 по 2014 г. Диагноз НХЛ основывался на классификации ВОЗ (2008). Проводили гистологическое, иммуногистохимическое, иммунофлуоресцентное, электронномикроскопическое исследования нефробиоптата.

Результаты и обсуждение. Больных ХЛЛ/МЛЛ было 11, ЛМЗ – 3, ФЛ – 1, МВ – 1, ДВККЛ – 1. Протеинурия наблюдалась у 17 больных, микрогематурия – у 6, артериальная гипертензия – у 5, нефротический синдром – у 3, почечная недостаточность – у 16. Средний уровень креатинина составлял $330,9 \pm 152,3$ мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации – $25,7 \pm 12,9$ мл/мин. Выявлена моноклональная секреция IgMκ у 5 больных, белок Bκ – у

7, повышение уровня СЛЦ-κ – у 6, криоглобулин – у 5. При морфологическом исследовании нефробиоптата обнаружена опухолевая лимфоидная инфильтрация интерстиция почек у 8 (47,1%) больных. Массивная диффузная пролиферация определена у 1 больного, очаговая – у 7, из них у 4 обнаружено сочетание очаговой мелкоклеточной пролиферации с карциномой, у 2 – сочетание с гломерулонефритом, у 1 – с ангиолипомомой. Гломерулонефрит установлен у 10 (58,8%) больных: мезангиопролиферативный – у 1, мезангиальный – у 3, мезангиокапиллярный – у 2, фибриллярный – у 1, иммунотактоидный – у 1, с минимальными изменениями – у 1. Тромботическая микроангиопатия в сочетании с гломерулонефритом обнаружена у 2 больных, AL-амилоидоз – у 2.

Заключение. Поражение почек при лимфоопролиферативных заболеваниях носит паранеопластический характер, о чем свидетельствует, прежде всего, появление симптомов нефропатии одновременно с манифестацией лимфоидной опухоли, а также, наличие опухолевой лимфоидной инфильтрации в паренхиме почки и наличие секреции моноклонального белка, криоглобулина, имеющие патогенетическое значение в развитии гломерулопатий. Определен морфологически гетерогенный характер поражения почек, представленная опухолевой лимфоидной пролиферацией, гломерулопатией, в сочетании с тромботической микроангиопатией и AL-амилоидозом.

Докшина И.А., Минаева Н.В., Лагунова О.Р., Федоровская Н.С.

ПРИМЕНЕНИЕ БЕНДАМУСТИНА, ГЕМЦИТАБИНА, ВИНОРЕЛЬБИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ФОРМАМИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, 610027, г. Киров, Россия

Эффективность программ терапии 1-й линии у больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) позволяет достигать ремиссии у 85–90% больных с I–II стадиями заболевания, у 50–70% – с III–IV. Количество больных, не достигших ремиссии на терапии 1-й линии или в рецидиве, составляет от 30 до 50%. Разработка новых схем и подходов в лечении больных ЛХ из группы высокого риска является актуальным вопросом современной онкогематологии.

Цель работы. Оценить эффективность использования нового индукционного режима химиотерапии с применением бендамустина, гемцитабина, винорельбина (BeGEV) для лечения неблагоприятных форм ЛХ с позиции частоты объективных ответов и токсичности.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 11 больных ЛХ с неблагоприятным течением (5 мужчин и 5 женщин), в возрасте от 21 до 47 лет (медиана возраста 31 год). Диагноз верифицирован на основании гистологического и иммуногистохимического исследования биопсийного материала. Иммунологическую идентификацию опухолевых клеток проводили по цитоплазматической экспрессии антигенов CD30⁺, CD15⁺.

Результаты и обсуждение. Среди 11 больных ЛХ первично-резистентное течение имел 1 больной, ранний рецидив – у 2, поздний – у 5, второй и третий рецидивы – у 3. При рестадировании у 5 больных установлена

III стадия ЛХ, у 6 – IV. Наличие В-симптомов констатировано у 8 (73%) больных. Гистологические варианты распределились в следующем соотношении: нодулярный склероз – 54,5%, смешенно-клеточный вариант – 36,3%. лимфоидное истощение – 9%. Инициальное лечение ЛХ у всех больных представляло комбинацию химиолучевой терапии: у 3 пациентов – протокол ABVD, у 8 – BEACOPP-14/21. Предшествующая терапия II линии включала протоколы DHAP, dexa-VEAM (2–4 курса). Длительность заболевания ЛХ до начала исследования варьировала от 9 мес до 10 лет. Больные рефрактерной формой ЛХ или в рецидиве получили индукционный режим BeGEV: 2 курса – 3 больных, 3 курса – 5, 4 курса – 3. Результаты терапии были следующие. Полная ремиссия достигнута у 5 (45%) больных. Ранняя летальность констатирована у 1 (9%) больного, стабилизация процесса – у 3 (27%), прогрессирование заболевания – у 2 (20%). Общий процент ответов достигнут у 8 (72%) из 11 больных, из них у 5 (55%) этот протокол был предтрансплантационным.

Заключение. Для преодоления резистентности и достижения повторных ремиссий у больных с неблагоприятными формами ЛХ режим BeGEV может успешно применяться в качестве индукционной и предтрансплантационной терапии.

Дорохина Е.И., Магомедова А.У., Двирнык В.Н., Гальцева И.В., Глинкина С.А., Обухова Т.Н., Куликов С.М., Кравченко С.К., Савченко В.Г.

ОТДАЛЕННАЯ МИЕЛОТОКСИЧНОСТЬ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПО МОДИФИЦИРОВАННОЙ ПРОГРАММЕ mNHL-BFM-90 У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Цель работы. Оценка отдаленной миелотоксичности интенсивной химиотерапии (ХТ) по программе mNHL-BFM-90 у взрослых больных диффузной В-ККЛ.

Материалы и методы. Проанализированы результаты комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования, в том числе цитологического, гистологического, иммунофенотипического и стандартного цитогенетического исследования костного мозга (КМ) 40 больных диффузной В-ККЛ, получивших терапию mNHL-BFM-90 в ГНЦ с 2002 по 2009 г., медиана возраста 57 лет. Группу сравнения составили 19 больных, получивших терапию СНОР/R-СНОР в ГНЦ в тот же период, медиана возраста 70 лет. Медиана срока наблюдения после окончания лечения 6 лет. Анализировали результаты исследования КМ до начала ХТ и через 5–10 лет после окончания лечения.

Результаты и обсуждение. В группе больных после ХТ по программе mNHL-BFM-90 в отдаленном периоде наблюдений по данным комплексного исследования миелопоэза выявлены: гипоклеточность КМ у 15 (38%) больных против 2(11%) из группы сравнения, сужение эритроидного и мегакариоцитарного ростков у 13 (33%) против 1(5%) и 20 (51%) против 3 (16%) больных соответственно, нарушение соотношения

ростков кроветворения у 16 (41%) против 4 (21%), тромбоцитопения у 18 (46%) против 1 (5%) больных, а также выраженные диспластические изменения стромы у 18 (46%) против 3 (16%). У 31 (78%) больных выявлено снижение количества CD34⁺ ранних предшественников кроветворения, в группе сравнения – у 8 (42%). Миелопоэз пациентов со сниженным количеством CD34⁺-клеток послетерапии mNHL-BFM-90 характеризовался гипоклеточностью у 8(26%), сужением мегакариоцитарного у 14(45%), эритроидного у 7(23%) и гранулоцитарного у 8(26%) ростков, выраженными диспластическими изменениями стромы у 15(48%). При этом в периферической крови отмечена тромбоцитопения 1-й степени у 13(42%) больных. У больных группы сравнения со сниженным количеством CD34⁺-клеток никаких изменений миелопоэза не выявлено. Стандартное цитогенетическое исследование КМ выполнено первым 6 больным, у всех определялся нормальный кариотип, без каких-либо кариологических нарушений, в связи с чем дальнейшее исследование КМ было прекращено.

Заключение. Отдаленная миелотоксичность интенсивной программы mNHL-BFM-90 превышает токсичность терапии СНОР/R-СНОР. Однако, миелодиспластического синдрома, а также цитопений, требующих трансфузий компонентов крови ни у одного пациента не выявлено.

Дрозд Н.Н.¹, Шагдарова Б.Ц.², Ильина А.В.², Варламов В.П.²

НЕЙТРАЛИЗАЦИЯ КВАТЕРНИЗИРОВАННЫМ ПРОИЗВОДНЫМ ХИТОЗАНА АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ АКТИВНОСТИ ПЛАЗМЫ МОРСКИХ СВИНОК

¹ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ²Институт биоинженерии, ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН, г. Москва, Россия

Отрицательно заряженный полисахарид нефракционированный гепарин (НФГ) остается ключевым препаратом для быстрого достижения антикоагулянтного эффекта при операциях на открытом сердце [Shirvanian S., et al., 2015]. После операции пациентам вводят сульфат протамина (СПТ) для нейтрализации НФГ [Suelzu S., et al., 2015]. Использование СПТ может привести к побочным эффектам [Nybo M., et al., 2008]. В настоящее время ряд исследователей пытается создать новый эффективный и безопасный антидот для НФГ [Kalaska B., et al., 2015]. Авторы выбирают нетоксичные, биологически совместимые, доступные полисахариды (декстран, целлюлоза, пуллулан, декстрин).

Цель работы. Анализ нейтрализации антикоагулянтной активности плазмы морских свинок (после внутривенного введения НФГ) с помощью максимально замещенного четвертичными аммониевыми группами производного хитозана.

Материалы и методы. В лаборатории инженерии биополимеров Института биоинженерии РАН получали и анализировали структуру производного хитозана (П1, мол. масса 20 кД, степень замещения 98%, высокая растворимость при физиологических значениях рН 7,4). Для введений соединений использовали самок морских свинок (721 ± 19 г), разделенных на 4 группы (по 7 особей): 1) физиологический раствор (ФР); 2) НФГ 70 ЕД/кг + ФР; 3) НФГ 70 ЕД/кг + СПТ 0,7 мг/кг;

4) НФГ 70 ЕД/кг + П1 0,7 мг/кг. Соединения и ФР вводили в правую яремную вену. Кровь отбирали до введения и через 5, 15, 30, 60, 120 мин из левой яремной вены в шприц с 3,8% раствором цитрата натрия. После центрифугирования крови (3000 об/мин, 20 мин) отделяли плазму и определяли время свертывания в тестах АЧТВ, ТВ, ПВ, РеаКлот-Гепарин. Статистическую значимость различий между показаниями оценивали по критерию Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение. Мы наблюдали, через 5 мин после введения НФГ, увеличение времени свертывания плазмы в тестах АЧТВ, ТВ, ПВ и РеаКлот-Гепарин до 1135 ± 89 с, 1026 ± 43 с, 940 ± 68 с,

1997 ± 162 с соответственно. Введение СПТ/П1 после НФГ приводило к снижению времени свертывания плазмы в тестах АЧТВ, ТВ, ПВ и РеаКлот-Гепарин в 39/44, 22/25, 18/21, 45/47 раз, соответственно. Через 120 мин после введения СПТ или П1 за введением НФГ не наблюдали статистически значимых различий с показаниями в контроле ($19,6 \pm 0,9$ с, $19,6 \pm 0,7$ с, $18,3 \pm 0,8$ соответственно).

Заключение. Кватернизированное производное хитозана со степенью замещения 98%, как и сульфат протамина, эффективно нейтрализует антитромбиновую активность плазмы морских свинок.

Дроков М.Ю., Паровичникова Е.Н., Дубняк Д.С., Яцык Г.А., Киреева А.А., Пырикова О.В., Кузьмина Л.А., Васильева В.А., Королева О.М., Михальцова Е.Д., Попова Н.Н., Савченко В.Г.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КИШЕЧНИКА КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ РТПХ С ПОРАЖЕНИЕМ КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННОГО КОСТНОГО МОЗГА

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Как было показано ранее (Malard и соавт., 2014) ультразвуковое исследование (УЗИ) кишечника является достаточно простым методом для оценки толщины стенки и оценки степени ее вовлеченности в различные патологические процессы. Тем не менее, этот дешевый и широкодоступный метод диагностики до сих пор не смог занять свое место в диагностике реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) с поражением кишечника у пациентов после трансплантации аллогенных стволовых клеток (алло-ТГСК).

Цель работы. Мы провели сравнительное исследование, целью которого было показать возможность использования УЗИ в дифференциальной диагностике «аллоиммунного» и «неаллоиммунного» поражения кишечника.

Материалы и методы. Начиная с июня 2014 г. в исследование был включен 21 больной (9 мужчин и 12 женщин); медиана возраста составила 37 лет (19–53 лет), из них больные ОМЛ – 6, ОЛЛ – 4, ММ – 5, МДС – 1, АА – 1, ЛПЗ – 2, ХМЛ – 1, ХММЛ – 1. УЗИ проводили на приборе Aloka Alpha 10 (Япония) в течение 72 ч после появления у больного стула суммарным объемом более 500 мл в сутки. Из 21 больных алло-ТГСК было проведено у 9, ауто-ТГСК – у 7. Еще 5 больных были включены в группу «отрицательного» контроля (т. е. пациенты без каких-либо признаков диареи или поражения кишечника вследствие основного заболевания). Из них 2 были обследованы перед ауто-ТГСК и 3 перед алло-ТГСК. 16 больных после трансплантации были разделены на две группы: 7 были включены в группу «неаллоиммунного поражения кишечника» (группу составили 2 больных после ауто-ТГСК, у которых объем стула превышал 500 мл/сут, и 5 – после алло-ТГСК, у которых объем стула превышал 500 мл/сут, но диагноз РТПХ установлен не был (т. е. диарея разрешалась самостоятельно без применения дополнительной им-

муносупрессивной терапии). Медиана начала диареи от даты трансплантации в группе составила 6,5 (5–17) дней. Медиана объема стула – 1000 мл (500–1500 мл), медиана лейкоцитов в данной группе составила $0,3 \times 10^9/\text{л}$ ($0,03\text{--}5,86 \times 10^9/\text{л}$). Остальные 9 больных были включены в группу «аллоиммунного поражения кишечника (группа РТПХ)», из них оРТПХ была диагностирована у 7 пациентов, хроническая – у 2. Медиана начала диареи от момента трансплантации составила – 48,5 (20–113) дней. Медиана объема стула – 600 мл (500–3500 мл). Медиана числа лейкоцитов на момент исследования в данной группе составила $3,1 \times 10^9/\text{л}$ ($0,4\text{--}8,4 \times 10^9/\text{л}$). Также для группы «аллоиммунного поражения кишечника (группа РТПХ)», используя модифицированные критерии Глюксберга (Przepiórka и соавт., 1995), у 3 пациентов была установлена I стадия поражения кишечника, у 1 – II стадия, у 2 – III стадия, у 1 – IV стадия

Результаты и обсуждение. По данным УЗИ в группе «аллоиммунного поражения кишечника (группа РТПХ)» средняя толщина стенки слепой кишки составила 4,6 (2,5–7) мм; $p = 0,001$, восходящей 4,8 (2,5–8) мм; $p = 0,002$ и нисходящей ободочной кишки 4,6 (2,5–10) мм; $p = 0,05$, что было статистически значимо больше, чем в группе как «отрицательного» контроля: 2,2 (1,7–3 мм); 2,2 (2–3 мм); 2,3 (2–3 мм), так и в группе «неаллоиммунного поражения кишечника»: 2 (1,5–2,5 мм); 2,1 (1,5–2,5 мм); 2,5 (1,7–3 мм).

Заключение. Несмотря на то, что обследованная группа пациентов относительно не велика, наше сравнительное исследование показывает, что УЗИ кишечника после алло-ТГСК, как неинвазивный, недорогой и доступный метод, позволяющей дифференцировать «аллоиммунное» и «неаллоиммунное» воспаление кишечника, должен занять «свое» место в диагностике РТПХ в трансплантационной практике врачей-гематологов.

Жарков П.А.¹, Дёмина И.А.¹, Федорова Д. В.¹, Пшонкин А.В.¹, Пантелеев М.А.¹⁻⁴

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У ДЕТЕЙ С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия; ²ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ³Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, 119991, г. Москва, Россия; ⁴Физический факультет МГУ им М.В. Ломоносова, 119991, г. Москва, Россия

Применение проточной цитофлюориметрии тромбоцитов (ПЦТ) до и после их активации, позволяет выявлять не только количественные, но и качественные нарушения со стороны поверхностных структур (рецепторов и липидов) и внутреннего содержимого гранул тромбоцитов.

Цель работы. Сравнить спектр нарушений функции тромбоцитов при применении стандартной ПЦТ и исследовании функциональной активности тромбоцитов (ФАТ).

Материалы и методы. В исследование включено 13 пациентов в возрасте 2–14 лет с легкими и среднетяжелыми геморрагическими проявлениями, которые включали кровоточивость кожных покровов и/или видимых слизистых ($n = 9$), рецидивирующие субдуральные гематомы ($n = 1$), изолированные орофарингеальные кровотечения ($n = 1$) и полименоррагии ($n = 2$) и не были связаны с течением геморрагической коагулопатии и/или тромбоцитопении. Тц в цельной крови (интактные и активированные пептидом тромбина TRAP6 (12,5 мкМ) и CRP (0,18 мкг/мл) были помечены флюоресцирующими антителами и проанализированы с помощью проточной цитофлюориметрии. Для характеристики функционального состояния Тц были использованы антитела против гликопротеина Ib (CD42b), общего и активированного интегрин α IIb β 3 (CD61 и PAC-

1), и Р-селектина (CD62P); плотные гранулы (ПГ) изучались с помощью определения степени захвата и выброса после активации ими флюоресцирующего вещества мепакрина.

Результаты и обсуждение. После проведения ПЦТ один или более дефектов тромбоцитов были выявлены у 11 детей. Изолированное нарушение захвата мепакрина (НЗМ) обнаружено у 4 детей, а PAC1 – у 1, различные комбинированные нарушения (НЗМ+ \downarrow PAC1, \downarrow PAC1+ \downarrow CD42b и \downarrow PAC1+ \downarrow CD62p) – у 6 пациентов. Проведение активации тромбоцитов позволило исключить первоначально выявленные изменения у 4 пациентов (3 с НЗМ, 1 с \downarrow PAC1 и CD42b). У 2 детей были продемонстрированы новые функциональные дефекты. Ранее выявленный дефицит PAC1 и CD62p не подтвержден ни у одного из пациентов. Наиболее часто подтверждался дефект плотных гранул у 4 (50%) из 8 пациентов, а у 1 ребенка было выявлено нарушение выброса мепакрина в ответ на стимуляцию. С другой стороны, у обоих детей с отсутствием изменений Трц до активации, в ответ на стимуляцию были получены нормальные результаты.

Заключение. Применение метода ФАТ позволяет более точно охарактеризовать характер нарушений функции тромбоцитов у детей с геморрагическими проявлениями и исключить ложные результаты, полученные при ПЦТ без активации.

Закирова А.О.^{1,2}, Кормилицина М.В.², Федянина О.С.¹, Хвастунова А.Н.², Атауллаханов Ф.И.^{1,2}, Кузнецова С.А.¹⁻³

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НОРМАЛЬНЫХ В-КЛЕТОЧНЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ С ПОМОЩЬЮ КЛЕТОЧНОГО БИОЧИПА

¹Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, 119991, г. Москва, Россия; ²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия; ³ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Несмотря на большое количество исследований, посвященных иммунофенотипу различных подгрупп В-клеточных предшественников, морфология различных групп гематононов остается не исследованной. Малое количество клеток данного типа делает их исследование в мазках костного мозга практически невозможным. Часть работ указывает на морфологическую разнородность гематононов, но связать морфологические характеристики гематононов с экспрессией на них различных маркеров созревания В-лимфоцитов до

сих пор не представлялось возможным, поскольку не существовало метода одновременного исследования морфологии клеток (включая структуру хроматина, базофильность цитоплазмы и другие признаки) и их поверхностных антигенов. Такое исследование может быть проведено с помощью разработанного в нашей группе клеточного биочипа – прозрачной подложки с иммобилизованными антителами к CD антигенам лейкоцитов, позволяющей рассортировать лимфоциты по поверхностным CD для последующего морфологического исследования.

Цель работы. Работа посвящена исследованию морфологии нормальных лимфоцитов костного мозга.

Материалы и методы. Мы исследовали морфологию мононуклеарных клеток, выделенных в градиенте плотности из пунктатов костного мозга 11 здоровых доноров в возрасте от 4 до 44 лет, связавшихся на биочипе с антителами к CD10, CD19, CD20, CD22 и IgM.

Результаты и обсуждение. Морфологически все исследованные нормальные В-клеточные предшественники могут быть разделены на 3 основные группы: (1) клетки с бластной морфологией, содержащие ядрышки, диаметром 12–16 мкм; крупные клетки с омоложенной структурой хроматина и скудной цитоплазмой, диаметром 10–15 мкм и (3) малые и зрелые лимфоциты диаметром 7–10 мкм. Бластные клетки составляют 3% от CD10⁺ и 2% от

всех CD19⁺-клеток, и отсутствуют среди CD20⁺, CD22⁺ и клеток, положительных по поверхностным IgM. Крупные предшественники (2) составляют 11% от CD10⁺ и CD19⁺-клеток, 4% от всех CD20⁺-клеток, 4% от всех CD20⁺-клеток отсутствуют среди клеток, положительных по поверхностным IgM. Общее количество клеток морфологических типов (1) и (2) не превышает 2% от всех мононуклеарных клеток костного мозга в соответствии с литературными данными.

Заключение. Таким образом, нормальные В-клеточные предшественники делятся на 3 морфологические подгруппы, причем морфология типов (1) и (2) характерна для незрелых В-клеток и не встречается среди В-лимфоцитов, экспрессирующих поверхностные иммуноглобулины.

Работа частично поддержана грантами РФФИ 16-34-01030 и 16-04-00282.

Загоскина Т.П.¹, Зотина Е.Н.², Шардаков В.И.²

ЗНАЧЕНИЕ КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ВЫЖИВАЕМОСТИ, СВОБОДНОЙ ОТ ЛЕЧЕНИЯ, У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ В СТАДИИ А

¹ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Киров, Россия;²ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, 610027, г. Киров, Россия

Известно, что математический метод многофакторного анализа позволяет выделить среди многочисленных критериев независимые факторы, которые влияют на прогноз заболевания.

Цель работы. Оценка возможности использования клинико-гематологических и иммунологических показателей для прогнозирования выживаемости, свободной от лечения, у больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) в стадии А.

Материалы и методы. В исследование включено 175 больных ХЛЛ в стадии А, в возрасте от 39 до 78 лет (медиана 61 год). Из них 95 (54%) мужчин и 80 (46%) женщин. У всех обследованных оценивали относительное и абсолютное содержание в крови зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, NK- и NKT-клеток, В-лимфоцитов, а также экспрессию активационных маркеров CD25⁺, CD95⁺ и HLA-DR. Определяли уровни цитокинов ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН α , ИФН γ , иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA, ЦИК и тимидинкиназы (ТК).

Результаты и обсуждение. При проведении многофакторного анализа выявлено, что у больных ХЛЛ в стадии А независимыми неблагоприятными факторами прогноза выживаемости, свободной от ле-

чения, являются мужской пол, соматический статус по шкале ECOG, равный 1–2 баллам, лимфаденопатия более 1 зоны поражения, уровень сывороточной ТК > 10 ЕД/л, соотношение NK-клетки/клетки ХЛЛ < 0,07, а также содержание ФНО α > 8 пг/мл и ИЛ-8 > 15 пг/мл в сыворотке крови. В зависимости от количества неблагоприятных прогностических факторов в ранней стадии заболевания больные были разделены на 3 группы риска: низкого, промежуточного и высокого. Оказалось, что у больных, относящихся к различным прогностическим группам, отмечались существенные различия в длительности выживаемости, свободной от лечения. Так, у пациентов группы низкого риска медиана выживаемости, свободной от лечения, равнялась 28 мес, у больных промежуточного риска – 19 мес и у пациентов высокого риска – 9 мес ($p < 0,001$).

Заключение. Комплексное использование вышеперечисленных параметров позволяет стратифицировать пациентов ХЛЛ на группы низкого, промежуточного и высокого риска и прогнозировать выживаемость, свободную от лечения, в момент постановки диагноза на ранней стадии опухолевого процесса, что может служить основой для оптимизации дифференцированной терапии.

Захарченко М.В.¹, Косякова Н.И.², Кондрашова М.Н.¹

ИССЛЕДОВАНИЕ ФЕРМЕНТОВ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В ЛИМФОЦИТАХ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ЦЕЛЬЮ ВЫБОРА СРЕДСТВ ЛЕКАРСТВЕННОЙ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЗМА

¹ФГБУН Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН; ²ФГБУЗ Больница Пушкинского центра РАН, 142290, Московская обл., г. Пушкино, Россия

В связи ведущей ролью энергетических процессов, протекающих в митохондриях, в поддержании уровня нормы и развития заболеваний, актуальной стала разработка способа определения митохондриальных процессов в организме. В ИТЭБ РАН разработан уникальный метод диагностики уровня здоровья и тяжести болезни по измерению энергетических процессов в митохондриях лимфоцитов на мазке крови – цитобиохимический (ЦБХ) метод.

Цель работы. Провести исследования внутриклеточного энергетического обмена по показателям активности митохондриального фермента – сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и фермента гликолиза – лактатдегидрогеназы (ЛДГ) у пациентов с бронхиальной астмой, принимающих различные препараты. Отработать новый предложенный авторами способ измерения популярного показателя отношения гликолиза к дыханию – эффекта Варбурга (ЭВ) по отношению активностей ЛДГ/СДГ.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 3 группы пациентов: 1-я группа (5 человек) – «Серетид», 2-я группа (5 человек) – «Симбикорт», 3-я группа (3 человека) – другие ГКС и беродуал. Группа контролей (5 человек) составлена из людей, сходных по возрасту и не имеющих респираторных жалоб. Исследование проводилось двукратно с интервалом в два месяца. Активность ферментов в лимфоцитах на мазке крови определяли ЦБХ методом по восстановлению нитросинего

тетразолия с последующим компьютерным обчетом цветных изображений.

Результаты и обсуждение. Прием Серетида (1-я группа) приводил к увеличению активности СДГ по сравнению с остальными группами. В других группах активность СДГ незначительно превышала уровень контрольной группы. Активность фермента гликолиза ЛДГ была повышенной во 2-й и 3-й группах. Соотношение ЛДГ/СДГ в 1-й группе было значительно ниже остальных. С течением времени наблюдалось снижение активности СДГ в 1-й группе и снижение активности ЛДГ во всех группах, наиболее сильно – в группе контроля, возможно, это связано с сезонными изменениями активностей ферментов. Соотношение ЛДГ/СДГ значительно снизилось во всех группах, за исключением 1-й группы, в наибольшей степени – также в группе контроля. Это более чувствительно, чем величина активности, показывает, что мощность СДГ по торможению гликолиза уменьшается приемом ГКС.

Заключение. Прием Серетида приводит к повышению активности СДГ и ее способности подавлять ЛДГ, в то время как препараты, применяемые в 2-й и 3-й группах, не приводят к значительной стимуляции активности СДГ. Однако отношение ЛДГ/СДГ четко снижено. Таким образом, этот показатель является более чувствительным и может быть предложен в качестве основы для выявления различий персонального действия препаратов на больных.

Зверева О.Н.

ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНЫЙ ЛЕЙКОЗ У НАСЕЛЕНИЯ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА

ГОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет», 163000, г. Архангельск, Россия

Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ), являющийся редким хроническим лимфопрлиферативным заболеванием, при современной терапии аналогами пуринов кладрибином и пентостатином имеет хороший прогноз. По данным Регистра лейкозов по Архангельской области за период с 1990 по 2015 гг. диагноз ВКЛ был впервые установлен 35 пациентам.

Цель работы. Изучить результаты лечения кладрибином больных ВКЛ, жителей Архангельской области, в зависимости от формы заболевания за 26-летний период.

Материалы и методы. С января 1990 г. по декабрь 2015 г. в Архангельской областной клинической больнице получили лечение кладрибином 27 больных ВКЛ (из 35 пациентов с установленным диагнозом) в возрасте от 40 до 82 лет (медиана возраста 55 лет, м:ж 1,6:1) с типичной и вариантной формами заболевания.

Результаты и обсуждение. Лечение кладрибином проводилось по стандартной схеме. У всех больных ВКЛ достигнута ремиссия. Больные с типичной формой ВКЛ ($n = 21$) и больные с вариантной формой ($n = 6$) различались по качеству достигнутой ремиссии. Полная ремиссия достигнута у 90,4% больных с типичной формой ВКЛ и у 66,7% с вариантной формой ВКЛ, частичная ремиссия у 9,6% и 33,3% соответственно. Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) составила 122 мес. при типичной форме и 89 мес. при вариантной форме. Общая 5-летняя выживаемость пациентов составила 92,6%.

Заключение. У большинства больных ВКЛ, жителей Европейского Севера, полная ремиссия чаще развивалась при типичной форме заболевания и отмечена более продолжительная БРВ.

Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Карпов Е.Е., Галстян Г.М., Садыкова Н.В., Васильев Д.В., Мишин Г.В., Сампиев М.С., Голобоков А.В., Коргальцев А.А.

МНОГОЛЕТНИЙ ОПЫТ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КРУПНЫХ СУСТАВОВ У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Эндопротезирование является единственным эффективным методом лечения гемофилической артропатии на терминальных стадиях (III–IV стадии) ее развития. В мировой литературе немногочисленных сообщений о многолетнем опыте эндопротезирования суставов у больных гемофилией, выполненных в условиях одной клиники (не более 116 эндопротезирований в условиях одной клиники). Представляем свой опыт эндопротезирования крупных суставов у больных гемофилией в период с 1994 по 2014 гг.

Цель работы. Оценить эффективность эндопротезирования крупных суставов у больных гемофилией

Материалы и методы. Всего выполнено 675 эндопротезирований у 442 больных гемофилией, из них: 552 коленных, 115 тазобедренных, 5 плечевых и 3 локтевых суставов. С гемофилией А было 383 больных, 42 – гемофилией В, 17 больных ингибиторной формой гемофилии. 64 пациентам выполнено эндопротезирование нескольких суставов: у 3 – 4 сустава, у 20 – 3 сустава, у 41 – 2 сустава. У 26 больных гемофилией эндопротезирование выполнено специализированными модульными эндопротезами. Всем пациентам во время оперативного вмешательства и в послеоперационном периоде проводилась заместительная гемостатическая терапия препаратами факторов VIII или IX (FVIII или FIX), в зависимости от типа гемофилии. Больным ингибиторной формой

гемофилии гемостаз осуществляли введением препаратов с шунтирующими механизмами действия – эптакон альфа активированный (rFVIIa) или антиингибиторный коагулянтный комплекс). Всем пациентам в послеоперационном периоде в течение 5–7 дней проводили профилактическую антибактериальную терапию остеотропными антибиотиками с широким спектром действия.

Результаты и обсуждение. Во всех случаях, за исключением одного, во время операции был достигнут хороший гемостаз. Интраоперационное кровотечение было только у 1 больного тяжелой формой гемофилии В, что было обусловлено техническими трудностями. У 3% больных гемофилией эндопротезирование осложнилось гнойной инфекцией, у больных ингибиторной формой гемофилией частота инфицирования была значительно выше и достигла 11%. Асептическая нестабильность компонентов эндопротеза развилась у 5,5%. Перипротезные переломы у 1,5% больных гемофилией и у 3% у больных ингибиторной формой.

Заключение. Эндопротезирование является эффективным методом лечения терминальной стадии гемофилической артропатии. Частота гнойных осложнений после эндопротезирования в условиях нашей клиники ниже, чем по данным мировой литературы (у 7–11,5% больных гемофилией и до 33% у больных ингибиторной формой гемофилии).

Зорина Н.А., Минаева Н.В., Хоробрых М.Н., Шерстнев Ф.С., Утемов С.В., Исаева Н.В., Лагунова О.Р.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК В ТЕРАПИИ РЕФРАКТЕРНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, 610027, г. Киров, Россия

Высокодозная химиотерапия (ВХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в комбинации с таргетными препаратами широко используется при лечении неходжкинских лимфом (НХЛ) с прогностически неблагоприятными вариантами.

Цель работы. Оценить результаты ауто-ТГСК у больных с рецидивами и первично-резистентным течением НХЛ.

Материалы и методы. С 1999 по 2015 г. было выполнено 36 ауто-ТГСК 30 у больных НХЛ (13 женщин и 17 мужчин) в возрасте 22–69 лет. Из них диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВБКЛ) ЧР1/ПР2 выявлена у 15 больных, лимфома из клеток зоны мантии в ПР1/2 – у 5, фолликулярная лимфома (ФЛ) 3В типа в ПР2 – у 4, первичная медиастинальная лимфома – у 1, лимфома из клеток маргинальной

зоны IV стадии в ПР2 – у 1, лимфома из малых лимфоцитов ПР3 – у 1, периферическая Т-клеточная лимфома – у 3. На момент трансплантации пациенты получили более 2 линий терапии. Сбор периферических стволовых клеток (ПСК) проводили после химиотерапии 2-й линии со стимуляцией G-CSF. Пяти пациентам было выполнено 2 ауто-ТГСК (ДВБКЛ 4В стадии в ЧР1 – 4, ФЛ 3 тип ЧР2 FLIP12 – 1).

Результаты и обсуждение. Кондиционирование BEAM применяли у 55%, CVB – у 16,5%, ICE – у 16,5%, BendaEAM – у 13,8% больных (+ритуксимаб в 69,6% ауто-ТГСК). Трансплантат – криоконсервированные аутологичные ПСК в количестве $CD34^+$ (2–21) $\times 10^6$ /кг, миелокариоцитов (2,8–5,1) $\times 10^8$ /кг реципиента. Восстановление лейкоцитов более 1×10^9 /л – в

среднем на 14 сут., тромбоцитов более $30 \times 10^9/\text{л}$ – на 17 сут. Наиболее частыми осложнениями в пострасплатационный период явились мукозиты 1–2 ст. у 81% пациентов. Септические осложнения – у 8,1%, аспергиллез легких – у 8,1%. Частота инфекционных осложнений при повторной ауто-ТГСК не увеличилась, приживление трансплантата произошло в обычные сроки. Большинство больных после ауто-ТГСК получали поддерживающую терапию ритуксимабом в течение 2 лет. На 01.01.16 живы 21, умерли от прогрессии НХЛ – 7, инфекционных осложнений – 2. Недостаточность трансплантата – у 5,4%, летальность до 100 дней – 5,4%. Общая 3-летняя

выживаемость – 73,5%, ожидаемая 5-летняя – 67,4%. Медиана общей выживаемости 152 мес. Безрецидивная 3-летняя выживаемость 64,6% при медиане 98 мес, а 5-летняя вероятная 43%. Все пациенты после повторных ауто-ТГСК живы в полной ремиссии с медианой наблюдения 36 мес. 3-летняя выживаемость пациентов с 1 и 2 ауто-ТГСК составила 67,6% и 100% соответственно, медиана наблюдения у последних не достигнута.

Заключение. Метод ауто-ТГСК у больных НХЛ является эффективной терапевтической опцией. Повторная ТГСК у пациентов группы высокого риска может быть выполнена по определенным показаниям.

Игнатова А.А., Карпова О.В., Трахтман П.Е., Румянцев С.А., Пантелеев М.А.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОНЦЕНТРАТОВ ТРОМБОЦИТОВ ОБРАБОТАННЫХ ПО ТЕХНОЛОГИИ ИНАКТИВАЦИИ ПАТОГЕНОВ РИБОФЛАВИНОМ И УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫМ ОБЛУЧЕНИЕМ

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия

Технологии инактивации патогенов применяют для обработки компонентов крови с целью максимального уменьшения инфекционных рисков при трансфузии. Однако известно, что такая обработка тромбоцитов может приводить к снижению качества тромбоцитов, что, в свою очередь, ведет к снижению терапевтической эффективности трансфузионной терапии.

Цель работы. Мы сравнили *in vitro* морфологические и функциональные характеристики концентратов тромбоцитов (КТ), обработанных рибофлавином в сочетании с УФ-облучением (технология Mirasol), и необработанных, при хранении в течение 5 дней в плазме или в плазмозамещающем растворе SSP⁺.

Материалы и методы. КТ были получены от здоровых доноров с помощью системы афереза Trima Accel (Caridian BCT), версия программного обеспечения 5.1. КТ заготавливали в собственной плазме ($n = 10$) или в 40% плазмы/60% SSP⁺ ($n = 10$) (“Masopharma”, Франция). Каждый КТ был разделен на 3 части – необработанный контроль, облучение рентгеном или обработка по технологии Mirasol. Все КТ хранились при 22°C и перемешивании в течение 5 дней. Обработку по технологии Mirasol проводили строго согласно инструкции производителя. Экспрессию маркеров активации тромбоцитов (активной формы гликопротеина P_bIIIa,

P селектина и фосфатидилсерина) анализировали с помощью проточной цитометрии до и после активации аналогом коллагена CRP на 0, 1, 3 и 5-й дни хранения.

Результаты и обсуждение. Для КТ, обработанных Mirasol, уровень спонтанной экспрессии P-селектина и фосфатидилсерина был достоверно выше по сравнению с необработанными КТ уже в день заготовки и значительно возрос во время хранения. На 5-й день хранения экспрессия P-селектина была 6 раз выше, фосфатидилсерина – в 6–10 раз выше в Mirasol-обработанных КТ по сравнению с необработанными. Это было справедливо как для КТ, заготовленных в плазме, так и в SSP⁺. Также тромбоциты, обработанные Mirasol, при хранении теряют способность к индуцированной активации. На 5 день хранения экспрессия P-селектина и фосфатидилсерина при активации CRP упала до уровня спонтанной активации.

Заключение. Обработка КТ рибофлавином в сочетании с УФ-облучением, влияет на морфофункциональные характеристики тромбоцитов, приводит к нарастанию спонтанной активации тромбоцитов в процессе хранения и снижению их способности к индуцированной активации.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ 15-54-45036 и 15-54-45036.

Ионова Т.И., Анчукова Л.В., Виноградова О.Ю., Гриценко Т.А., Евсеев А.В., Козлова Л.К., Курбатова К.А., Кучма Г.Б., Ломаиа Е.Г., Лямкина А.С., Мачюлайтене Е.Р., Мясников А.А., Никитина Т.П., Панкрашкина М.М., Поспелова Т.И., Родионова А.Ю., Усачева Е.И.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И СПЕКТР СИМПТОМОВ У БОЛЬНЫХ МИЕЛОФИБРОЗОМ: ДАННЫЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Межнациональный центр исследования качества жизни, 191014, г. Санкт-Петербург, Россия

Миелофиброз (МФ) – хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся неблагоприятным прогнозом и существенным ухудшением качества жизни больного.

Цель работы. Цель исследования – изучить в условиях реальной клинической практики показатели качества жизни и спектр симптомов у больных МФ на фоне терапии.

Материалы и методы. В многоцентровое наблюдательное поперечное исследование включены 93 больных первичным и вторичным МФ: мужчины/женщины – 37/56; средний возраст $58,8 \pm 12,2$ г, средняя длительность заболевания $86,1 \pm 69$ мес; медиана проводимой терапии 13 мес (6–238). Лечение – лучшая доступная терапия, ЛДТ ($n = 62$), руксолитиниб ($n = 31$). Больные однократно заполняли опросник оценки качества жизни SF-36 и опросник оценки симптомов CSP-Myelofibrosis Module; врачи регистрировали информацию о заболевании и лечении в карте больного. Методы статистического анализа: *t*-критерий Стьюдента, многофакторный и регрессионный анализ.

Результаты и обсуждение. Показатели качества жизни у больных МФ по всем шкалам опросника значительно снижены по сравнению с условно здоровыми респондентами; интегральный показатель (ИП) качества жизни – 0,3

против 0,55 ($p < 0,0001$). У более трети больных (35%) выявлено значительное или критическое снижение ИП качества жизни. Наиболее распространенными и выраженными симптомами у больных МФ были слабость (89%; средняя выраженность – 5 баллов), снижение активности (86%; 4,5 балла), боли в костях/мышцах (80%; 3,9 балла), проблемы со сном (80%; 4,2 балла), головокружение (74%; 2,9 балла), чувство тревоги (71%; 3,5 балла). У большинства больных (76%) имелись значительно выраженные симптомы (≥ 5 баллов). Наиболее значимым симптомом, негативно влияющим на качество жизни, является снижение активности ($p < 0,001$, модель описывает 65% дисперсии). У больных, получающих руксолитиниб, показатели качества жизни выше ($p < 0,05$), а выраженность значимых симптомов существенно меньше ($p < 0,05$), чем у больных, получающих ЛДТ.

Заключение. В условиях реальной клинической практики изучено качество жизни и спектр симптомов у больных МФ на фоне терапии. Показатели качества жизни у больных МФ значимо ниже, чем у условно-здоровых респондентов; большинство пациентов имеют широкий спектр симптомов. Показатели качества жизни у пациентов, получающих руксолитиниб, выше, а выраженность симптомов меньше, чем у пациентов, получающих ЛДТ.

Ионова Т.И., Булиева Н.Б., Виноградова О.Ю., Курбатова К.А., Ломаиа Е.Г., Никитина Т.П., Новицкая Н.В., Родионова А.Ю., Усачева Е.И., Чукавина М.М., Шумкова М.В.

ПРИМЕНЕНИЕ ДАЗАТИНИБА В КАЧЕСТВЕ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ В ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА: КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

ФГБУ «Санкт-Петербургский многопрофильный центр» Минздрава России, 198103, г. Санкт-Петербург, Россия; Межнациональный центр исследования качества жизни, 191014, г. Санкт-Петербург, Россия

Данные об эффективности и безопасности 1-й линии терапии дазатинибом у больных ХФ ХМЛ1, а также о показателях качества жизни у пациентов на фоне лечения получены в клинических исследованиях. Соответствующая информация в условиях реальной клинической практики крайне ограничена.

Цель работы. Представлены промежуточные данные наблюдательного многоцентрового исследования «Показатели качества жизни, профиль симптомов и приверженность к лечению у больных с впервые выявленным хроническим миелолейкозом в хронической фазе на фоне терапии дазатинибом».

Материалы и методы. В анализ включены 27 больных с впервые выявленным ХФ ХМЛ1: медиана возраста 49 лет, мужчины/женщины – 18:9; медиана длительности заболевания 5 мес; медиана индекса коморбидности 4; степень риска по Sokal: низкая – 27% больных, средняя – 46%, высокая – 27% больных. Больные заполняли опросник оценки качества жизни SF-36 и опросник оценки симптомов CSP Leuk-CML до начала терапии дазатинибом и далее каждые 3 мес в течение года; врачи регистрировали информацию о заболевании и лечении, а также побочные эффекты терапии.

Результаты и обсуждение. Из 27 больных выбыли 4 пациента, из них 2 двое в связи с резистентностью к да-

затинибу, 2 из-за нежелательных явлений (отек легких и кровотечение из язвы желудка); летальных исходов не было. Побочные эффекты лечения соответствовали зарегистрированным в клинических исследованиях и в большинстве случаев были легкими/умеренными; случаи плевральных выпотов не зарегистрированы. Через 3 мес терапии у всех больных достигнут полный ГО. Через 12 мес у всех больных, которых наблюдали в течение 12 мес, полный ГО сохранен и достигнут полный ЦО; большой или полный МО получен у всех больных, за исключением одного человека. Через 12 мес после начала терапии улучшилось социальное функционирование (63 против 85), ролевое эмоциональное функционирование (50 против 89), психическое здоровье (57 против 74) и жизнеспособность (53 против 71); значительно повысился интегральный показатель качества жизни (0,36 против 0,53); существенно снизилась выраженность ряда симптомов.

Заключение. Полученные в условиях реальной клинической практики данные об эффективности и безопасности 1-й линии терапии у больных ХФ ХМЛ1 в целом соответствуют результатам клинических исследований. Выявлены положительные изменения качества жизни пациентов. Полученные результаты требуют подтверждения в дальнейших исследованиях.

Канаева М.Л., Гальцева И.В., Паровичникова Е.Н., Давыдова Ю.О., Менделеева Л.П., Гапонова Т.В., Грибанова Е.О., Рыжко В.В., Савченко В.Г.

ЭКСПРЕССИЯ CD143 НА CD34-ПОЗИТИВНЫХ КЛЕТКАХ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И ЛЕЙКОКОНЦЕНТРАТАХ У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ ПРИ МОБИЛИЗАЦИИ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ, CD143) является частью ренин-ангиотензиновой системы, катализирующий расщепление ангиотензина I до ангиотензина II. АПФ экспрессируется на человеческих эмбриональных клетках и клетках кроветворных органов, включая аорту, печень плода и пуповинную кровь. В результате культивирования и трансплантации NOD/SCIN мышей было продемонстрировано, что печеночные и костномозговые CD34⁺/CD143⁺-клетки-предшественники, обладающие более длительным пролиферативным потенциалом, в отличие от CD34⁺/CD143⁻клеток.

Цель работы. Оценить экспрессию АПФ на CD34⁺-клетках в периферической крови и лейкоконцентрах (ЛК) у больных гемобластомами до и после мобилизации гемопоэтических стволовых кроветворных клеток (ГСКК).

Материалы и методы. В исследование включен 31 больной (16 женщин и 15 мужчин) в возрасте 22–68 лет (медиана возраста 52 года), из них 29 больных множественной миеломой, 2 – лимфомой Ходжкина. Применяли метод проточной цитометрии на проточном цитометре BD FACSCantoII и антитела к антигенам CD34, CD45, CD143. Количество CD34⁺/CD143⁺ высчитывалось от общего количества CD34⁺-клеток. Исследовали периферическую кровь, взятую до мобилизации, в день лейкафереза, и образцы ЛК. У 26 больных применяли мобилизацию ГСКК

с использованием цитостатической химиотерапии (циклофосфан 4 г/м² – 24 больных, ДНАР – 2 больных) и G-CSF (5 мкг/кг), у 5 – мобилизации только G-CSF (10 мкг/кг).

Результаты и обсуждение. При мобилизации ГСКК с использованием цитостатической химиотерапии и G-CSF количество CD34⁺-клеток в периферической крови до и после мобилизации было 0,03 ± 0,007% и 0,83 ± 0,18%, количество CD34⁺/CD143⁺-клеток – 12,61 ± 1,8% и 46,07 ± 3% соответственно. При мобилизации ГСКК только G-CSF CD34⁺-клеток в периферической крови до и после мобилизации было 0,03 ± 0,008% и 0,08 ± 0,05% ($p = 0,09$), количество CD34⁺/CD143⁺-клеток – 9,46 ± 3% и 28,32 ± 4,06% ($p = 0,01$) соответственно. В ЛК при мобилизации ГСКК химиотерапией и G-CSF количество CD34⁺ клеток составило 1,55 ± 0,25%, CD34⁺/CD143⁺-клеток 47,96 ± 2,77%. При использовании только G-CSF количество CD34⁺-клеток 0,36 ± 0,11% ($p = 0,05$), CD34⁺/CD143⁺-клеток 29,16 ± 5,99% ($p = 0,01$).

Заключение. Доказано увеличение количества клеток с длительным пролиферативным потенциалом CD34⁺/CD143⁺ в периферической крови и лейкоконцентрах после мобилизации. Подтверждено статистически значимо большее увеличение CD34⁺/CD143⁺-клеток у пациентов после мобилизации ГСКК с применением химиотерапии и G-CSF, в отличие от мобилизации только G-CSF.

Капанов К.Д., Демиденко К.В., Широкова М.Н., Давыдова Н.В.

ФАКТОР КОМОРБИДНОСТИ ПРИ ХЛЛ В ЭПОХУ СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ

ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер № 1», Волгоградский медицинский научный центр, 400138, г. Волгоград, Россия;

Более половины пациентов с впервые выявленным хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) старше 65 лет. Возраст и наличие сопутствующей патологии являются серьезными факторами, ограничивающими включение пожилых пациентов в клинические исследования и исключающие возможность проведения интенсивной цитостатической терапии. Противоречивые данные о влиянии фактора коморбидности на выживаемость при ХЛЛ представлены во многих публикациях.

Цель работы. Исследование негативного влияния коморбидности на общую выживаемость в популяции больных ХЛЛ и возможность нивелирования данного фактора различиями в тактике терапии первой линии.

Материалы и методы. Сплошное популяционное исследование, включившее данные 1010 пациентов с ХЛЛ, выявленных на территории Волгоградской области, получивших различные режимы терапии. Медиана возраста 66 лет (25–98). Медиана наблюдения 68 мес, максимальный срок наблюдения 20 лет. Для 938 случаев был возможен анализ выживаемости мужчин – 492 (52%), женщин – 446 (48%). Оценку коморбидности осуществляли по шкале Чарльсон с учетом возраста. Методом Каплан–Майера рассчитывали общую и свободную от прогрессирования выживаемость. Многофакторный анализ выполняли посредством пошагового Кокс-регрессионного анализа, с зависимыми от времени ковариатами.

Результаты и обсуждение. Медиана общей выживаемости составила 106 мес (9 лет). Общая 10-летняя выживаемость – 46%. 10-летняя выживаемость без первого прогрессирования – 38%. Медиана общей выживаемости в группе мужчин – 90 мес, в группе женщин – 127 мес ($p = 0,013$). При анализе различий в возрастных группах значимое ухудшение отмечено только в группе старше 70 лет ($p < 0,01$). Система стадирования по Бинетт более наглядно отражала негативное влияние на ОВ, чем по Рэю, поскольку использование последней демонстрировало отсутствие достоверных различий между стадиями I и II ($p = 0,06$) и стадиями III и IV ($p = 0,7$). Существенные различия в ОВ отмечены в группах с различной коморбидной нагрузкой по шкале Чарльсон с учетом возраста. Так, медиана ОВ со значением индекса 0–1 балл ($n = 37$) не достигнута, при значении 2–4 балла ($n = 789$) – 116 мес, более 5 баллов ($n = 112$) – 51 мес ($p < 0,01$). По результатам многофакторного анализа вариант терапии первой линии (хлорамбуцил, FC-R и пр.) или отсрочка лечения до прогрессирования – оказались менее значимыми для ОВ, чем такие факторы, как стадии В и С по Бинетт и индекс по шкале Чарльсон.

Заключение. Стадии ХЛЛ и коморбидность сохраняют свое независимое негативное прогностическое значение и в эпоху современной иммунохимиотерапии.

Кардовский А.Г.

ПРИМЕНЕНИЕ КРОВЕЗАМЕНТЕЛЕЙ ПРИ ТРАНСФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ГЛУБОКИМИ ОТМОРОЖЕНИЯМИ КОНЕЧНОСТЕЙ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, 610027, г. Киров, Россия

При оказании помощи пациентам с тяжелой местной холодовой травмой в ранние сроки их поступления в стационар, наряду с основными лечебными мероприятиями – согревание конечностей, первичная хирургическая обработка ран, ведущую роль играет инфузионно-трансфузионная терапия, направленная на восстановление нарушенного кровообращения в пораженных сегментах конечностей и ликвидацию всех последующих нарушений гомеостаза. Для ее проведения предложены разные схемы с применением многих кровезаменителей и медикаментозных препаратов. Базисными являются углеводно-кристаллоидные растворы с использованием вазоактивных, дезагрегантных, спазмолитических, антикоагулянтных препаратов и кровезаменителей, восстанавливающих нарушенную микроциркуляцию крови, среди которых, наиболее широкое распространение получили препараты на основе декстрана, особенно его низкомолекулярных фракций – реополиглокин и ему подобные. Эффективность применения этих кровезаменителей достаточно высокая, однако, в современной трансфузиологии одной из ключевых является проблема безопасности инфузионной терапии и, в первую очередь, применения синтетических коллоидных препаратов.

Цель работы. Сравнительное изучение эффективности

включения в комплексную терапию инфузий современных кровезаменителей «Полиоксидин» и «Волювен».

Материалы и методы. Полиоксидин – отечественный синтетический кровезаменитель на основе полиэтиленгликоля с мол. массой 20 кД. Этот препарат оказывает выраженное гемодинамическое действие, снижает вязкость крови и плазмы, улучшая ее микроциркуляцию. Волювен – кровезаменитель на основе гидроксипропилкрахмала (ГЭК) – средняя мол. масса 130 кД и степень замещения 0,4. Он способствует улучшению реологических свойств крови, снижению вязкости плазмы и крови, ослаблению способности эритроцитов и тромбоцитов к агрегации, восстановлению микроциркуляции.

Результаты и обсуждение. Проведен анализ лечения 244 пострадавших с отморожениями конечностей. При инфузиях реополиглокина лечение без ампутаций отмечено у 51% больных, у 8% выполнены вынужденные ампутации конечностей. После введения полиоксидина и волювена выявлено значительное повышение эффективности проводимого лечения – выздоровление без ампутаций отмечено соответственно у 65 и 59% больных и не произведено ни одной калечащей ампутации.

Заключение. Включение инфузий полиоксидина и волювена существенно улучшают результаты лечения больных с глубокими отморожениями конечностей.

Кирсанова Т.В., Виноградова М.А., Федорова Т.А.

АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия

Атипичный гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с беременностью (Б-аГУС) – редкое катастрофическое угрожающее жизни заболевание, проявляющееся микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией и развитием тяжелой органной дисфункции. Причиной Б-аГУС является дефект регуляторных протеинов альтернативного пути комплемента, ведущий к неконтролируемой активации комплемента и тромботической микроангиопатии.

Материалы и методы. Проанализированы исходы беременности у 9 женщин с диагнозом Б-аГУС, находившихся в нашем центре или консультированных с помощью телемедицины с 11.2010 по 02.2016 г. Возраст 30,4 года (21–36). У большинства Б-аГУС манифестировал после родов – 8/9, у 1/9 – во II триместре беременности.

Результаты. Признаки умеренной преэклампсии отмечались у 8/9 больных в среднем за 7 дней (3–14) до дебюта аГУС, при этом у 4 из них диагностирована антенатальная гибель плода на сроке 27–34 нед. Рождением живых детей завершились 5/9 беременностей на сроке 28–38 (медиана 32) нед. С момента дебюта заболевания состояние больных стремительно ухудшалось: острая почечная недостаточность выявлена у 8/9 больных (в 6 случаях выполнялся гемодиализ), респираторный дистресс-синдром взрослых, потребовавший искусственной вентиляции легких, диагностирован у 6/9, панкреатит – у 6/9, неврологической

симптоматикой сопровождались 5/9 наблюдений, у 2/9 наблюдалась дилатационная кардиомиопатия и однократно – ишемический колит. Медиана минимального уровня гемоглобина крови составила 60,3 (46–69) г/л; минимальное количество тромбоцитов – 53×10^9 /л (16–100); пиковый уровень креатинина – 454 (67–998) мкмоль/л, максимальный уровень ЛДГ – 2,953 (0,996–11,360) ЕД/л. 8/9 больных проводили терапию свежемороженой плазмой. Лечение экулизимабом было начато 4 больным на 5–17-й день от момента диагностики Б-аГУС (медиана 7), однако полноценный курс проведен никому не был: выполнено от 1 до 3 введений по 900 мг (медиана 1). Все больные профилактически получали антикоагулянтную терапию. Исходы в целом крайне неблагоприятные: 5 из 9 больных умерли (причины смерти – 3/5 септические осложнения, 1 – тромботические, 1 – геморрагические), 2/9 – достигли терминальной почечной недостаточности.

Заключение. Б-аГУС – крайне тяжелое заболевание, ассоциированное с высокой перинатальной и материнской смертностью. Диагностические и терапевтические подходы при данной патологии требуют дальнейшего изучения с целью оптимизации результатов. Клиническая настороженность, своевременное выявление заболевания и эффективные современные методы лечения, включающие назначение экулизумаба, позволяют улучшить исходы беременности при Б-аГУС и прогноз для жизни в целом.

Климкович Н.Н., Красько О.В.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ МАНИФЕСТАЦИИ ПЕРВИЧНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; ГНУ «Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси»

Миелодиспластические синдромы (МДС) представляют собой группу клональных болезней крови с высокой гетерогенностью клинических проявлений.

Цель работы. Анализ клинико-лабораторных характеристик пациентов с первичными МДС в зависимости от возраста.

Материалы и методы. В исследование включены данные 162 (144 взрослых и 18 детей) пациентов с первичными МДС в возрасте от 1,5 до 60 лет (медиана возраста взрослых пациентов 49 лет, детей – 8 лет). Материалом исследования служили клинико-анамнестические данные, периферическая кровь (ПК) и костный мозг (КМ). Расчеты выполнены в статистическом пакете R версия 3.0.1.

Результаты и обсуждение. Первичные МДС имеют особенности клинико – гематологической манифестации в возрастных группах до 18 лет, 18–39 лет и 40–60 лет, что в итоге проявляется различной структурой вариантов ($p = 0,028$) и категорий риска по шкале IPSS ($p = 0,001$). Система IPSS демонстрирует высокую прогностическую значимость у взрослых пациентов в отличие от МДС детского возраста. Анемия в большинстве случаев МДС у детей характеризуется как нормохромная, нормоцитарная и норморегенераторная – MCV 86,5 (73...103) фл. В то время как для МДС у взрослых, независимо от возраста, одним из отличительных признаков дисплазии является

макроцитоз – MCV 101,5 (83...123) фл; $p < 0,001$. Гипоцеллюлярный КМ характеризует детский МДС в 22,2% при 2,8% в группе 18–39 лет и отсутствии данного признака в группе 40–60 лет ($p < 0,001$). Гиперплазия эритроидного ростка и наличие микроформ мегакариоцитов служат частыми признаками МДС у взрослых (72,2% и 94,4% в возрастной группе 18–39 лет; 62% и 92,6% в возрастной группе 40–60 лет соответственно), а у детей регистрируются только в 22,2% и 66,7% случаев ($p < 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно). Омоложение гранулоцитарного ростка ($p = 0,022$) и фиброз стромы КМ ($p = 0,036$) статистически значимо чаще встречаются при МДС в возрастной группе 40–60 лет по сравнению с пациентами до 18 лет и 18–39 лет. Нормальный кариотип выявлен в 71,8% случаев взрослых и 77,8% детей с МДС. У взрослых пациентов с МДС по мере увеличения возраста снижается частота нормального кариотипа с повышением числа несбалансированных и комплексных aberrаций. У детей с МДС изолированные и комплексные цитогенетические поломки отмечались с одинаковой частотой.

Заключение. У пациентов с МДС разных возрастных групп наблюдается вариабельность манифестации и течения МДС, которая определяется структурой вариантов, частотой и видом цитогенетических и диспластических аномалий клеток КМ, интенсивностью прогрессирования.

Ковынев И. Б., Агакишиев М.М., Бабаева Т.Н.

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА В КОСТНОМ МОЗГЕ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630087, г. Новосибирск, Россия; Городской гематологический центр, 630051, г. Новосибирск, Россия

Изучение влияния опухолевой прогрессии миелопролиферативных неоплазий на функциональную активность гистиоцитарно-макрофагальных клеток костного мозга и обмен железа – актуальная проблема современной онкогематологии. Состояние обмена железа хорошо изучено при эритремии и первичном миелофиброзе, но при хроническом миелоидном лейкозе (ХМЛ) в современной литературе освещено недостаточно.

Цель работы. Изучить цитоморфологические и молекулярно-генетические особенности обмена железа в костном мозге (КМ) у первичных больных ХМЛ и в динамике наблюдения.

Материалы и методы. Анализировали истории болезни и мазки стерильного пунктата 41 первичного больного ХМЛ до начала лечения и динамике стандартной терапии, проводили ПЦР на ген гемохроматоза.

Результаты и обсуждение. В цитоморфологических препаратах 12 (29,3%) пациентов в макрофагальных клетках и внеклеточно были выявлены большие скопления пигмента в виде крупных гранул зеленого цвета, цитохимически позитивных на гемосидерин. Было проведено сравнение клинических характеристик двух групп: с нарушением обмена Fe (анализируемая группа) и без него (общая группа). Возраст пациентов с нарушениями обмена был моложе (43 ± 3 против 54 ± 4 года). Для всех больных ХМЛ был определен индекс

Socal, выявляющий вероятность получения молекулярно-генетической ремиссии на таргетной терапии первой линии. Группа с высоким уровнем гемосидерина в КМ пациенты (11,27% от общего числа обследованных) имели критерии 3-й группы риска (группа неблагоприятного прогноза), в то время как у пациентов без признаков нарушения обмена железа – эти критерии были выявлены только у 4 (10%) больных. У 50% больных 1-й группы был выявлен ген гемохроматоза. В динамике у 10 из 12 больных отмечена потеря молекулярного, цитогенетического и гематологического ответов и ухудшение клинической картины. У больных из общей группы были выделены лица с отрицательной динамикой: у 6 из 8 в мазках костного пунктата также обнаружены крупные скопления гемосидерина.

Заключение. Таким образом, при ХМЛ обнаружены цитоморфологические и цитохимические признаки нарушения обмена костно-мозгового пула железа и перегрузки гистиоцитарно-макрофагальных клеток гемосидерином. Выявленные изменения коррелировали с факторами неблагоприятного прогноза заболевания и более молодым возрастом пациентов. У большинства пациентов из исследуемой подгруппы было отмечено неблагоприятное течение заболевания. У больных ХМЛ выявление гена гемохроматоза значительно превышало его уровень в общей популяции.

Колотова Е.С.¹, Татарский В.В.мл.¹, Зейфман А.А.², Строганов О.В.², Стройлов В.С.², Титов И.Ю.², Новиков Ф.Н.², Калинина А.А.¹, Чиров Г.Г.², Штиль А.А.¹

ГИБЕЛЬ КЛЕТОК ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА ПРИ ДЕЙСТВИИ PF-114 – НОВОГО ИНГИБИТОРА ТИРОЗИНКИНАЗЫ Bcr-Abl

¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия; ²Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН; ООО «ФьюжнФарма»

Преодоление резистентности к ингибиторам 1–2 поколений, вызванной мутациями в химерной тирозинкиназе Bcr-Abl – одна из важных задач при лечении больных хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ). С использованием метода молекулярного моделирования нами разработан ингибитор Bcr-Abl 3-го поколения PF-114, показавший эффективность в доклинических исследованиях при ХМЛ с наиболее частой мутацией T315I.

Цель работы. Изучение механизмов гибели клеток ХМЛ при действии нового ингибитора тирозинкиназы Bcr-Abl.

Материалы и методы. Клетки линии K562 (ХМЛ). Определение цитотоксичности, иммуноблоттинг, проточная цитофлуориметрия, в том числе определение внутриклеточного пула CrkL (фосфорилированная и нефосфорилированная формы).

Результаты и обсуждение. Гибель клеток K562 (Bcr-Abl+) происходит при действии наномолярных или субнаномолярных концентраций PF-114. Для Bcr-Abl-негативных лейкозов PF-114 значительно

менее активен. Гибели клеток K562 предшествует задержка клеточного цикла в фазе G1. Инкубация клеток K562 с PF-114 приводила к снижению содержания клеток с фосфорилированным CrkL – важнейшим субстратом Bcr-Abl. Апоптоз, вызываемый PF-114, сопровождается активацией каспаз 3 и 9, расщеплением поли(АДФрибозо) полимеразы, нарушению фосфорилирования белков семейства STAT и изменению активности митогенактивируемых протеинкиназ.

Заключение. Новый ингибитор Bcr-Abl преимущественно токсичен для клеток ХМЛ, проявляет высокую специфичность к патогенетически важной внутриклеточной мишени, оказывает влияние на белки, участвующие в реализации гибели клеток. Эти результаты, наряду с подавлением мутантных форм Bcr-Abl и благоприятными фармакологическими характеристиками, обуславливают перспективность создания нового препарата для лечения ХМЛ на основе соединения PF-114.

Коржова С.М., Ковригина А.М., Аль-Ради Л.С., Джулакян УЛ., Двирнык В.Н.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ДИФFUЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ КРАСНОЙ ПУЛЬПЫ СЕЛЕЗЕНКИ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Диффузная В-клеточная лимфома красной пульпы селезенки – редкая и малоизученная нозологическая форма, впервые введенная в классификацию ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани в 2008 г. В последние годы в зарубежной литературе опубликованы отдельные наблюдения. В течение 2013–2015 гг. данный диагноз установлен у 5 пациентов, находившихся под наблюдением и получавших терапию в Гематологическом научном центре,

Цель работы. Анализ патоморфологических критериев диагностики диффузной В-клеточной лимфомы красной пульпы селезенки с использованием клинико-лабораторных данных, иммуногистохимического исследования на парафиновых срезах.

Материалы и методы. Операционный материал селезенки и трепанобиоптаты костного мозга 5 пациентов, муж:жен 2:3, медиана возраста 55 лет (52–71). При анализе гемограмм у 2 пациентов выявлен нормальный уровень лейкоцитов ($5 \times 10^9/\text{л}$) с относительным лимфоцитозом, у 3 – лейкоцитоз ($21\text{--}75 \times 10^9/\text{л}$) с абсолютным лимфоцитозом. Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах с использованием расширенной панели антител к CD3, CD5, CD20, CD23, CD25, CD76 (DBA.44), CD103, CD123, TRAP, Annexin 1, cyclin D1, p53.

Результаты и обсуждение. При исследовании трепанобиоптатов костного мозга выявлен выраженный

внутрисосудистый инфильтрат, представленный В-клетками CD20⁺. При цитологическом исследовании мазков крови отчетливых/укрупненных ядрышек в лимфоидных клетках не обнаружено, количество ворсинчатых лимфоцитов составляло от 12 до 51%. Патоморфологическая картина селезенки характеризовалась диффузным пролифератом из среднего размера лимфоидных клеток с округлыми ядрами без/с неотчетливыми ядрышками с отдельными резидуальными фолликулами. У всех 5 пациентов выявлен сходный иммунофенотип опухоли при ИГХ-исследовании. Во всех случаях выявлена экспрессия CD20, CD11c, DBA.44; слабая гетерогенная экспрессия TRAP выявлена у 4 из 5 пациентов, у 1 – слабая экспрессия CD123. Экспрессии p53 и других маркеров клетками опухоли не выявлено (соответствующие «внутренние» контроли позитивны).

Заключение. На основе лабораторных данных выделено 2 группы пациентов, характеризующихся однотипным вовлечением костного мозга, морфологической картиной в ткани селезенки и иммунофенотипом опухоли, и различающихся по уровню лейкоцитов, относительному и абсолютному лимфоцитозу. Диагностика данного варианта лимфомы селезенки крайне трудна с учетом перекрестных иммунофенотипических признаков с вариантной формой волосатоклеточного лейкоза и требует комплексного подхода с учетом клинических, лабораторных, патоморфологических, иммуногистохимических данных.

Королева О.М., Паровичникова Е.Н., Кузьмина Л.А., Тихомиров Д.С., Туполева Т.А., Урнова Е.С., Дроков М.Ю., Михальцова Е.Д., Дубняк Д.С., Попова Н.Н., Савченко В.Г.

УСПЕШНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ОТ РОДСТВЕННОГО ДОНОРА ИНФИЦИРОВАННОГО ГЕПАТИТОМ В

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Наличие вирусного гепатита В у предполагаемого донора гемопоэтических клеток является противопоказанием к проведению алло-ТГСК, так как связано с риском инфицирования реципиента с развитием острого или хронического гепатита, цирроза печени, развитие гепатоцеллюлярной карциномы и т. д. Несмотря на это у части больных гемобластозами нет другой альтернативы, как алло-ТГСК от инфицированного родственного донора.

Цель работы. Мы представляем клинический случай успешной алло-ТГСК у пациентки, с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) после вакцинации от гепатита В, от родственного HLA-идентичного донора с маркерами вирусного гепатита В.

Материалы и методы. Пациентке, 1957 г. р. в апреле 2004 г. был установлен диагноз ХМЛ. В течение 10 лет проводили терапию ингибиторами тирозинкиназ (иматинибом, дазатинибом, нилотинибом, понатинибом, бозутинибом) за время терапии достигнут только цитогенетический ответ, сохранялась экспрессия BCR-ABL. При контрольном обследовании были выявлены мутации, обуславливающие лекарственную резистентность: G250E/749G>A (70%) и T315I (30%). По витальным показаниям решено было выполнить алло-ТГСК. Единственным HLA-идентичным донором была родная сестра, у которой были выявлены маркеры ВГВ: анти-НВs – пол, суммарные анти-НВс – пол.

Лабораторных признаков активного вирусного гепатита (НВsAg, ДНК ВГВ, анти-НВс-IgM, НВеAg, АСТ 15 ЕД/л, АЛТ 11 ЕД/л) не выявлено. Решено было до алло-ТГСК провести вакцинацию больной от гепатита В. Выполнены две инъекции с интервалом 1 мес. 14.02.2014 после кондиционирования в режиме флюдарабин (150 мг/кг), бусульфан (8 мг/кг), АТГАМ (40 мг/кг) проведена алло-ТГСК. Выполнена трансфузия $2,5 \times 10^8$ /кг миелокариоцитов, HBV DNA в трансплантате обнаружены не были. Профилактику РТПХ проводили циклоспорином, микофенолатом мофетилем, преднизолоном.

Результаты и обсуждение. Приживление трансплантата констатировано на + 17 день. На +14 день после трансплантации у больной были выявлены анти-НВs в защитном титре при отсутствии других серологических маркеров ВГВ (до алло-ТГСК анти-НВs не обнаруживались). Спустя 22 мес после алло-ТГСК клинико-лабораторных признаков гепатита В не обнаружено, выявляются анти-НВs. В настоящее время пациентка находится в ремиссии заболевания, сохраняется 100% донорский химеризм, признаков ВГВ нет.

Заключение. Вакцинация пациента у которого по витальным показаниям планируется алло-ТГСК от донора инфицированного вирусным гепатитом В, может позволить избежать инфицирования пациента и развития тяжелых осложнений, связанных с развитием ВГВ.

Кострома И.И., Грицаев С.В., Сидорова Ж.Ю., Тиранова С.А., Свитина С.П., Дрижун Ю.С., Мартынкевич И.С., Абдулкадыров К.М., Капустин С.И.

АБЕРРАНТНОЕ МЕТИЛИРОВАНИЕ ОСТРОВКОВ CpG В ГЕНАХ SOX7, P15INK4B И АНТАГОНИСТАХ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ WNT У БОЛЬНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, 193024, г. Санкт-Петербург, Россия

Эпигенетические нарушения, включая метилирование островков CpG промоторных областей генов-супрессоров опухоли, рассматривается как один из ключевых механизмов развития миелодиспластического синдрома (МДС).

Цель работы. Изучение ассоциации статуса метилирования генов *SOX7*, *p15INK4b*, *SFRP1*, *SFRP4* и *SFRP5* с отдельными клинико-гематологическими показателями и общей выживаемостью (ОВ) больных МДС.

Материалы и методы. Проанализированы данные 46 больных с медианой возраста 67,5 года. Статус метилирования изучали методом метилспецифической полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты и обсуждение. Аберрантное метилирование одного гена и более обнаружено у 43 (93,5%) больных. Наиболее частыми находками было метилирование генов *SOX7*, *SFRP1* и *p15INK4b*: у 84,8,

71,7 и 54,3% больных соответственно. Метилирование гена *SFRP5* наиболее часто наблюдалось у больных с избытком бластов (РАИБ) по сравнению с больными без избытка бластов («не-РАИБ»): 43,5 и 13% соответственно; OR = 0,2; 95% CI: 0,04–0,85; $p = 0,047$. В группе больных «не-РАИБ» чаще выявлялись случаи с отсутствием метилирования изученных генов или с одним метилированным геном: 26,1 и 8,7% среди больных РАИБ. В группе РАИБ повышение уровня бластов с 5–9% до 10–19% сопровождалось увеличением случаев с 3–5 метилированными генами. Не обнаружено корреляции числа метилированных генов с возрастом, количеством бластов и вариантами кариотипа. Увеличение числа метилированных генов не влияло на ОВ.

Заключение. Прогрессия МДС ассоциирована с увеличением объема эпигенетических повреждений, в частности, с возрастанием числа регуляторных генов с аберрантным метилированием, а также гена *SFRP5*.

Кострома И.И., Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Чубукина Ж.В., Петрова Е.В., Иванова М.П.,
Мартыненко Л.С., Запорева И.М., Кузьева А.А., Абдулкадыров К.М.

КЛИНИЧЕСКАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА С НОРМАЛЬНЫМ КАРИОТИПОМ И БЕЗ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ *FLT3* И *NPM1*

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России,
193024, г. Санкт-Петербург, Россия

Течение острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) определяется характером биологического фенотипа лейкозных клеток, в частности, особенностями кариотипа и мутационного статуса генов.

Цель работы. Выявление вариабельности клинического течения ОМЛ с нормальным кариотипом и без мутаций генов *FLT3* и *NPM1*.

Материалы и методы. Проанализированы данные 42 больных в возрасте от 19 до 78 лет, медиана 51 год, которым в качестве индукционной терапии (ИР) проведен курс «7+3».

Результаты и обсуждение. Полная ремиссия (ПР) достигнута у 31 (73,8%) больного: у 27 (64,3%) после 1-й ИР и у 4 после дополнительных курсов со сменой антрациклинов, добавления пуриновых аналогов или увеличения дозы цитарабина. У 11 (26,2%) больных верифицирован первично-резистентный ОМЛ. Возраст больных в группах не различался: 69 и 60,5 лет соответственно. В группе с ПР 25 больных получили курсы высокодозной консолидации, 5 больным выполнена трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Через 6–45 мес (Ме 16 мес) после констатации ПР у 12 (48%)

больных развился рецидив, в том числе у 4 ранних. Противорецидивная терапия была эффективной у 7 (58,3%) больных, из них 2 больным в последующем выполнена алло-ТГСК. В группе с первично-резистентным ОМЛ у 3 больных удалось существенно снизить содержание бластных клеток с последующим проведением алло-ТГСК одному из больных. Медиана общей выживаемости больных без рецидива, с рецидивом и первично-резистентным ОМЛ не достигнута и составила 28,8 и 7,6 мес соответственно; $p = 0,0004$. Выявлена тенденция к увеличению экспрессии CD34 на бластных клетках больных с первично-резистентным ОМЛ по сравнению со случаями с и без рецидива: 90,9, 84 и 66,4% соответственно.

Заключение. Вариабельность течения ОМЛ с нормальным кариотипом и без мутаций в генах *FLT3* и *NPM1* является основанием для дифференцированного выбора интенсивности ИР и постремиссионной терапии. Маркером неблагоприятного течения может быть повышенная экспрессия CD34 на бластных клетках. Предполагается расширение спектра негативных предикторов путем изучения ассоциации aberrантного метилирования генов с течением ОМЛ.

Крюкова М.Г., Сухорукова Э.Е., Зайцева Г.А., Вершинина О.В.

О ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЫВОРОТОЧНОГО ФЕРРИТИНА У ДОНОРОВ КРОВИ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России,
610027, г. Киров, Россия

Определение уровня сывороточного ферритина (СФ) широко применяется в клинической практике для оценки запасов железа в организме и в качестве маркера объективной оценки достаточности ферротерапии.

Цель работы. Предлагается исследование показателей СФ при обследовании доноров крови и ее компонентов для ранней диагностики у них дефицита железа.

Материалы и методы. Уровень СФ определяли иммунорадиометрическим методом с использованием наборов ИРМА-ФЕРРИТИН, «Иммунотех», Чехия. Для счета радиоактивности проб применяли отечественный Гамма-счетчик «АРИАН».

Результаты и обсуждение. В группе из 23 обследованных нами доноров (11 мужчин и 12 женщин), впервые обратившихся в отдел трансфузиологии и допущенных к донорству, было выявлено 4 человека (все женщины) со сниженным содержанием СФ (менее 15 нг/мл). После первой кроводачи достоверных изменений показателей обмена железа в целом по группе не отмечалось. Однако у 3 из 4 женщин с исходно низким уровнем ферритина уже после первой донации было отмечено снижение гемоглобина (Hb) ниже 120 г/л, и ко второй – через 1–1,5 мес они не были допущены, так как концентрация Hb у них не восстановилась. Среди мужчин при первичном обследовании снижения запасов железа не наблюдалось, однако у 2 (18,2%) из них после первой кроводачи было отмечено

падение уровня СФ ниже референсных значений (менее 30 нг/мл), при этом показатели Hb оставались в допустимых пределах. В группе доноров после 1–3 донаций (52 исследования) значительно снижался уровень СФ как у женщин с ($M \pm \delta$) 28,6 ± 13,7 нг/мл до 17,75 ± 16,54 нг/мл ($p < 0,001$), так и у мужчин с 89,8 ± 48,32 нг/мл до 56,97 ± 38,13 нг/мл ($p < 0,05$). Дальнейшие исследования в когортах доноров крови с большим количеством донаций (от 4 до 6) показали, что с повышением числа донаций дефицит железа постепенно усиливался, что особенно заметно по уровню ферритина у мужчин, у которых с увеличением количества кроводач этот показатель достоверно снижался до ($M \pm \delta$) 18,15 ± 9,34 нг/мл ($p < 0,01$). Кроме того, в этой группе доноров чаще встречались и случаи дефицита железа. Так, у женщин снижение концентрации СФ отмечено в 4 случаях из 10 (40%), а у мужчин в 10 (35,7%) из 28.

Заключение. Таким образом, статистически значимое снижение концентрации СФ в крови доноров отмечалось уже после 1–3 донаций и усугублялось при последующих кроводачах. Поэтому следует обращать внимание на содержание сывороточного ферритина уже перед первой донацией. Также обосновано определение концентрации СФ при допуске донора к последующим донациям после временного отвода по поводу снижения гемоглобина.

Кохно А.В., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Кузьмина Л.А., Моисеева Т.Н.,
Кравченко С.К., Мисюрин А.Е., Колосова Е.В., Иванова Т.В., Двирнык В.Н., Ковригина А.М.,
Обухова Т.Н., Савченко В.Г.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МДС, СВЯЗАННОГО С ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ТЕРАПИЕЙ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Миелодиспластический синдром, связанный с предшествующей химиотерапией (ХТ) и/или лучевой терапией (ЛТ) по поводу онкологического, гематологического или аутоиммунного заболевания (вМДС) обычно развивается через 1–10 лет от начала предшествующего воздействия. Для этой группы пациентов характерна высокая частота аномалий кариотипа, низкая вероятность ответа на ХТ и короткая продолжительность жизни.

Цель работы. Оценить клинико-морфологические особенности вМДС.

Материалы и методы. За период с 1994 по 2015 гг. в отделении высокодозной ХТ и ТКМ наблюдалось 220 больных МДС, из них у 18 (8,2%) диагностирован вМДС (8 мужчин и 10 женщин), в возрасте от 22 до 80 лет (Ме 57,5 года). Заболевание, по поводу которых проводили ХТ и/или ЛЧ: 2 – острый лейкоз (1 – ОЛЛ, 1 – ОПЛ), 7 – ЛПЗ (3 – ЛГМ, 1 – ХЛЛ, 2 – лимфосаркомы, 1 – ММ), 2 – рак молочной железы, 2 – рак предстательной железы, 1 – рак носоглотки, 1 – герминогенная опухоль средостения, 2 – меланома кожи, 1 – ревматоидный артрит (РА). По поводу вышеперечисленных заболеваний у 9 больных проводили только ХТ, у 3 – только ЛЧ, у 6 – сочетанная ХТ и ЛТ. Время от начала проведения ХТ и/или ЛТ до развития вМДС составило 21–132 мес (Ме 59) мес.

Результаты и обсуждения. Распределение по вариан-

там МДС: РЦМД – 4, РАИБ-1 – 6, РАИБ-2 – 8. При стандартном цитогенетическом исследовании кариотип определен у 16, из них у 5 (31%) без изменений. После FISH исследования аномалии были диагностированы еще у 3, в результате чего изменения кариотипа зафиксированы у 14 (78%) из 18 больных. Вовлечение 5 и/или 7 хромосомы выявлены у 12 (86%), комплексный кариотип с аномалией 3 и более хромосом у 5 (36%). При гистологическом исследовании костного мозга гипоплазия кроветворения выявлена у 10 (59%), гиперплазия – 5 (29%), фиброз стромы – у 4 (23,5%). У 10 (55,5%) больных отмечена трансформация в острый лейкоз миелоидной направленности, через 3–17 мес (Ме 9 мес) от появления первых признаков вМДС. Терапия вМДС/ОМЛ включала в себя: 1 – ЦСА, 4 – МДЦ, 7 – гипометилирующие препараты, из них 3 – децитабин и 4 – азацитидин, 4 – курсы ПХТ. 8 – была выполнена алло-ТГСКК, из них 2 – от неродственного донора. Ме продолжительности жизни составила 19 (7,3–151,5) мес.

Заключение. МДС, связанный с предшествующей ХТ и/или ЛЧ, в отличие от первичного МДС, представлен преимущественно вариантами с избыточным количеством бластных клеток, неблагоприятными аномалиями кариотипа и высокой частотой трансформации в острый лейкоз, что требует проведения агрессивной терапии, включая выполнение алло-ТГСКК.

Кувшинов А.Ю., Волошин С.В., Мартынкевич И.С., Мартыненко Л.С., Гарифуллин А.Д.,
Клеина Е.В., Абдулкадыров К.М.

ОЦЕНКА МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ИБРУТИНИБА В ТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ И РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России,
193024, г. Санкт-Петербург, Россия

Появление таргетных препаратов в терапии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) привело к улучшению результатов лечения. Увеличилось количество пациентов, у которых достигнута ремиссия заболевания с отсутствием минимальной остаточной болезни (МОБ).

Цель работы. Оценить МОБ и эффективность применения ибрутиниба в лечении пациентов с рецидивом/прогрессированием ХЛЛ.

Материалы и методы. В исследование включен 47 пациент. Генетические аномалии (ГА) определяли с помощью стандартного цитогенетического и FISH исследований. В зависимости от программы лечения пациентов распределили на группы: ритуксимаб-содержащие программы химиотерапии в 1-й линии (1-я группа; $n = 26$: RB – 12, FCR – 14); ритуксимаб-содержащие программы химиотерапии во 2-й и последующих линиях (2-я группа; $n = 17$: RB – 12, FCR – 4, R-CHOP – 1); ибрутиниб-содержащие программы терапии (3-я группа; $n = 9$: Ибрутиниб + RB – 4, Ибрутиниб + Ритуксимаб – 2, монотерапия ибрутинибом – 3). Медиана возраста: 1-я группа – 57 лет (35–67 лет), 2-я группа – 62 года (49–83 лет), 3-я группа – 65 лет (51–82 лет). Ибрутиниб принимали ежедневно в дозе 420 мг независимо от программы терапии. Оценку эффективности терапии проводили в соответствии с

международными рекомендациями NCI-IWCLL (Hallek M. и др., 2008). Минимальную остаточную болезнь оценивали методом проточной цитометрии костного мозга у пациентов с полной (ПР) или частичной ремиссией (ЧР): 1-я группа – 26, 2-я группа – 7, 3-я группа – 2 больных.

Результаты. Пациенты с неблагоприятными ГА были выявлены в каждой группе: 1-я группа – у 4 [del(11q) – 3, комплексный кариотип – 1]; 2-я группа – у 2 [сочетание del(11q) с del(13q)]; 3-я группа – у 1 больного del(17p). Частота ответа (ЧО) в 1-й группе составила 100%: ПР – у 10 больных, неблагоприятный прогноз (НП) – у 2, ЧР – у 16. 2-я группа: ЧО 82% [ПР – 1, ЧР – 13 (НП – 2)]; стабилизация заболевания (СЗ) – 1, прогрессирование заболевания – 2. 3-я группа: ЧО 88% [ПР – 3, ЧР – 4 (НП – 1)]; СЗ – 1; ответ не оценен – 1 (после 1-го цикла выраженное клиническое улучшение). МОБ-негативная ремиссия достигнута у 12 (46%) из 26 пациентов в 1-й группе – ПР – 6 (НП – 1), ЧР – 6 (НП – 2), во 2-й группе ПР у 1 (14%) из 7, в 3-й группе ПР у 1 (50%) из 2.

Заключение. Оценка МОБ и определение прогностической значимости ГА при терапии рецидивирующих/резистентных форм хронического лимфолейкоза ибрутиниб-содержащими программами требуют дальнейших исследований.

Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н., Васильева В.А., Дроков М.Ю., Михальцова Е.Д., Королева О.М., Дубняк Д.С., Бидерман Б.В., Якутик И.А., Хамаганова Е.Г., Савченко В.Г.,

РЕЗУЛЬТАТЫ АЛЛО-ТГСК У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ ОТ НЕРОДСТВЕННЫХ ДОНОРОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ГЕНОТИПА HLA-A*01:01/HLA-A*03:01

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Гены главного комплекса гистосовместимости расположены на 6 хромосоме, также как и ген ФНО α (Holler и др., 1990; Jacob, 1992). Ген ФНО α полиморфный и ассоциирован с разными HLA-аллелями (Messer и др., 1991). Вероятно, часть HLA-аллелей связана с гиперпродукцией ФНО α . Так, рядом исследователей было выявлено, что гаплотип HLA-A*01-B*08-DRB1*03-DQB1*02 ассоциирован с более частым развитием хронической РТПХ (Tamouza и др., 2015), HLA-A*01 – с поражением печени (Thorvaldson и др., 2015), HLA-A*03 – с развитием острой РТПХ (Clark и др., 2015).

Цель работы. Проанализировать значение генотипа HLA-A*01:01/HLA-A*03:01 в развитии тяжелых иммунных осложнений после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследовании были включены 77 больных гемобластозами, которым была выполнена ТГСК от неродственных доноров с марта 2012 по сентябрь 2015 г. В большинстве случаев в качестве источника трансплантата использовали стволовые клетки периферической крови у 51 (66,2%) больного. У 51 больного трансплантация была выполнена от совместимого донора по HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 и HLA-DQB1-локусам, у 26 больных – от частично совместимого донора. У 7 больных выявлены различия в локусе А, у 6 – в локусе В, у 6 – в локусе С, у 4 – в

локусе DRB1, у 2 – DQB1, у 1 – различия в локусах С и DQB1. У 6 больных определялся генотип HLA-A*01:01/HLA-A*03:01 (1-я группа). Результаты ТГСК в этой группе были крайне негативными, по сравнению с больными, с другими HLA-генотипами (2-я группа).

Результаты и обсуждение. В 1-й группе (6 пациентов) острая РТПХ (oРТПХ) (≥ 2 ст.) развилась у 5 (83,3%) больных, у 4 из 6 (66,7%) была диагностирована резистентная форма с поражением кишечника. Хроническая РТПХ диагностирована у 5 (83,3%) больных. Все пациенты в этой группе умерли на фоне РТПХ и тяжелых инфекционных осложнений в течение первого года после ТГСК. Во 2-й группе (71 пациент) oРТПХ развилась у 29 (40,85%) больных, у 11 (15,5%) – резистентная форма. Хроническая РТПХ во 2-й группе диагностирована у 26 (36,6%) больных, ранняя летальность во 2-й группе составила 8,45% (6 пациентов), к моменту анализа (январь 2016 г.) живы 47 пациентов – 66,2%.

Заключение. По нашему мнению, крайне плохие результаты ТГСК в 1-й группе могут быть обусловлены избыточной секрецией провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО α после ТГСК и при развитии инфекционных осложнений. Вероятно, эти пациенты нуждаются в более тщательном контроле и дальнейшем изучении.

Кузьминова Ж.А., Плясунова С.А., Жогов В.В., Сметанина Н.С.

ЦИТОМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД СВЯЗЫВАНИЯ ЭОЗИН-5-МАЛЕИМИДА В ДИАГНОСТИКЕ НАСЛЕДСТВЕННОГО СФЕРОЦИТОЗА

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия

Основной лабораторной диагностики наследственного сфероцитоза (НС) является обнаружение в периферической крови сфероцитов, снижении индекса сферичности (ИС), снижение осмотической резистентности эритроцитов (ОРЭ). Основываясь на молекулярном дефекте, разработан новый тест диагностики НС на основе связывания внеклеточных фрагментов белка полосы 3 с красителем эозин-5-малеимидом (ЭМА-тест).

Цель работы. Провести сравнительный анализ чувствительности и специфичности методов, используемых для диагностики НС.

Материалы и методы. Проанализированы данные 94 больных: НС ($n = 59$), малая форма β -талассемии ($n = 8$), α -талассемия ($n = 1$), наследственный овалоцитоз (НО; $n = 3$), наследственный стоматоцитоз (НСт; $n = 1$), врожденная дизэритропоэтическая анемия (ВДА; $n = 2$), гемолитическая анемия вследствие дефицита Г-6-ФД эритроцитов (Г6ФД; $n = 2$), гемолитическая анемия вследствие нестабильного гемоглобина ($n = 1$), врожденная сидеробластная анемия (ВСА; $n = 1$), аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА; $n = 5$), железодефицитная анемия (ЖДА; $n = 4$), неуточненная гемолитическая анемия ($n = 7$). Всем пациентам проведено комплексное обследование, включая также исследование осмотической резистентности эритроцитов, эритроцитометрию и ЭМА-тест, как специфических методов диагностики НС.

Результаты и обсуждение. По эритроцитометрии

выявлено снижение среднего диаметра эритроцита и ИС ($6,28 \pm 0,041$ мкм и $2,47 \pm 0,05$ мкм соответственно; $p = 0,000$ и $p = 0,000$), в сравнении с другими анемиями. Обнаружение сфероцитов в мазке периферической крови также показало значительную разницу, 55 (93,22%) пациентов с НС и 8 (28,57%) пациентов с другими анемиями. Снижение ОРЭ до и после инкубации обнаружено у 54 пациентов с НС (91,5% от всех пациентов с НС). Снижение ОРЭ было выявлено и у 14 (40%) пациентов с другими анемиями, при этом у 14 больных снижение выявлено до инкубации и только у 10 (28,5%) из них после инкубации. Снижение значения ЭМА-теста выявлено у 51 (54%) больного, из них 47 с подтвержденным диагнозом НС, 1 – с НСт, 2 – с АИГА, 1 – с гемолитической анемией вследствие носительства нестабильного гемоглобина. Нормальные значения ЭМА-теста обнаружены в 43 (46%) случаях, из них в 12 – с НС. Наиболее чувствительными методами диагностики остаются ОРЭ (91%) и ИС (до 96%), чувствительность ЭМА-теста составила 79%. Однако самой высокой специфичностью обладает ЭМА-тест (80%), в отличие от других методов диагностики (ОРЭ 60%, ИС 71%).

Заключение. В настоящий момент ни один из используемых тестов имеет 100% чувствительности и специфичности и не может быть использован как универсальный. Для корректной диагностики заболевания необходимо комплексное обследование.

Куртов И.В., Кондурцев В.А., Осадчук А.М., Степанова Т.Ю., Шамина М.С., Давыдкин И.Л.

ИЗБИТОК VIII ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ, КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ФАКТОР РИСКА ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, г. Самара, Россия

В настоящее время важная роль в развитии нарушений артериального и венозного кровообращения принадлежит тромбофилиям. На сегодняшний день показано, что повышение уровня фактора VIII в крови является важным фактором риска артериальных и венозных тромбозов. Риск тромбозов возрастает при сочетании повышенного содержания фактора VIII (ФVIII) с другими наследственными дефектами системы гемостаза, такими как мутация фактора V Лейден. Роль ФVIII в артериальных тромбозах менее изучена.

Цель работы. Целью работы явилось изучить влияние повышенного содержания ФVIII на нарушения мозгового кровообращения у пациентов с сочетанной патологией системы свертывания крови.

Материалы и методы. Обследованы 60 пациентов, из них 46 женщин и 14 мужчин в возрасте от 21 до 50 лет, средний возраст 31,2 года. Основными причинами обращения у женщин были повторные потери беременностей и тромбозы различных локализаций. У 6 женщин в анамнезе было острое нарушение мозгового кровообращения. У мужчин причинами обращения стали тромбозы различных локализаций, повторное острое нарушение мозгового кровообращения было у 5 пациентов. Методы исследования включали в себя определение показателей системы гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение,

фибриноген, тромбиновое время, уровень протеина С, протеина S, антитромбина III, плазминогена; содержание ФVIII, FIX, фактора Виллебранда. Для определения показателей плазменного гемостаза использовали коагулометр STA Compact фирмы «Roche». Методом ПЦР-РВ определяли генетические полиморфизмы системы свертывания крови: полиморфизм метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) C677T, метионинсинтазы редуктазы MTRR Ile22Met, гена протромбина G20210A, ингибитора активатора плазминогена PAI-1, тромбоцитарного рецептора ITGB3 Leu33Pro, фибриногена 455G/A, FV Лейден Arg506Gln, фактора VII Arg353Gln.

Результаты и обсуждение. При обследовании пациентов установлено, что из 11 больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения 10 человек имели повышенную концентрацию ФVIII – фактора свертывания крови (в среднем $230,2 \pm 3,4\%$). Из других нарушений у данных больных были выявлены различные сочетания тромбогенных полиморфизмов системы гемостаза, в основном PAI-1.

Заключение. Таким образом, повышение ФVIII является дополнительным предиктором риска сосудистых катастроф в артериях головного мозга, особенно в сочетании с другими тромбогенными полиморфизмами системы гемостаза, что необходимо учитывать при обследовании таких пациентов.

Кустанович М.А., Лужнова Н.Н., Капорская Т.С., Силин А.П., Киселев И.В., Ребриков А.Н., Петрова Л.М., Романова Е.В., Лыскова В.А., Грекина М.И., Малюшкина Е.С.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКУЛИЗУМАБА У БОЛЬНЫХ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИЕЙ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

ГБУЗ Иркутская орден «Знак Почета» областная клиническая больница, 664049, г. Иркутск, Россия

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – это редкое приобретенное клональное заболевание системы крови, ведущее к появлению аномальной популяции эритроцитов с повышенной чувствительностью клеточной мембраны к комплементу. Заболевание проявляется хроническим внутрисосудистым гемолизом, костно-мозговой недостаточностью и повышенным риском развития тромботических осложнений. Экулизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, связывающееся с C5-компонентом комплемента. Применение экулизумаба у пациентов с ПНГ приводит к значительному уменьшению клинических проявлений заболевания и улучшению качества жизни этих больных.

Цель работы. Проанализировать опыт применения экулизумаба у больных ПНГ в Иркутской области.

Материалы и методы. В отделении гематологии ГБУЗ «ИОКБ» наблюдается 3 пациентки с ПНГ, получающие терапию экулизумабом амбулаторно. Длительность терапии составила от 16 до 23 мес.

В двух случаях показанием к назначению препарата была классическая форма ПНГ, проявляющаяся хроническим внутрисосудистым гемолизом с зависимостью от гемотрансфузий. У одной пациентки ПНГ протекала на фоне апластической анемии с тромбозом супраренального сегмента нижней полой вены и клиникой почечной недостаточности.

Результаты и обсуждение. Во всех трех случаях внутрисосудистый гемолиз был подтвержден повышенным уровнем ЛДГ (от 522 до 4313 ЕД/л), анемией и ретикулоцитозом. Величина ПНГ-клона среди гранулоцитов и моноцитов на начало терапии составляла от 10,46 до 93,4% и от 88,81 до 97,72% соответственно. Несмотря на то, что в процессе лечения экулизумабом уровень ПНГ-клона остается высоким, качество жизни пациентов значительно улучшилось, гемолиза и тромбозов на терапии не зарегистрировано.

Заключение. Терапия экулизумабом эффективна у пациентов с ПНГ, назначение препарата должно проводиться в соответствии с национальными клиническими рекомендациями.

Кучер М.А., Екушов К.А., Федюкова Ю.Г., Слесарчук О.А., Аверьянова М.Ю., Разумова С.В., Паина О.В., Боровкова А.С., Кожокарь П.В., Мухинова А.С., Швецов А.Н., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В.

ПРЕОДОЛЕНИЕ АНОРЕКСИИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – эффективный метод лечения онкологических, гематологических и наследственных заболеваний. Осложнения ТГСК часто приводят к развитию недостаточности питания, которая снижает результаты лечения и формируется в результате анорексии, мукозита и реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность стимуляторов аппетита у пациентов детского возраста с ТГСК.

Материалы и методы. Проанализированы случаи обращения к клиническому нутрициологу (первичная консультация, $n = 164$; повторная, $n = 46$) пациентов, получивших лечение различными видами цитостатической терапии и ТГСК в 2015 г. Возраст пациентов составил от 4 мес до 21 года, медиана 11,6 года. 128 пациентам проводили ТГСК: аллогенная неродственная ($n = 64$), аллогенная родственная ($n = 16$), гаплоидентичная ($n = 42$), аутологичная ($n = 6$); химиотерапия ($n = 36$). Для оценки нутритивного статуса применяли антропометрию, биохимические маркеры; для оценки степени тяжести РТПХ – гистологическое исследование биоптатов желудка и кишечника.

Результаты. Основными синдромами при обращении были: дефицит массы тела у 124(75,6%),

анорексия у 101 (61,6%), кишечная диспепсия у 45(27,4%) больных. С целью коррекции недостаточности питания, пациенты получали нутритивную поддержку (НП): низкомикробная диета ($n = 56$), сипинг/энтеральное питание ($n = 75$), комбинация методов с включением парентерального питания ($n = 33$). НП I линии была неэффективной у 60,8% больных, что потребовало назначения терапии II линии ($n = 43$), которая дополнительно включала стимуляторы аппетита – мегестрола ацетат (мегейс) 80–160 мг/сут перорально в зависимости от возраста, смену схемы энтерального питания с полимерных смесей на полуэлементные. Терапия II линии была более эффективной: «мегестрола ацетат + диета» – у 71,8%; «мегестрола ацетат + педиашур» – у 65,8% больных. При наличии синдрома мальабсорбции наибольшая эффективность и комплаентность отмечалась при терапии «мегестрол ацетат + пептамен» – у 32,1% больных. Осложнения при терапии мегейсом были у 1 пациента.

Заключение. У пациентов с ТГСК отмечается высокий риск развития недостаточности питания и низкая толерантность к препаратам для сипинга на фоне мукозита и РТПХ. НП полуэлементными смесями в сочетании со стимуляторами аппетита (мегестрола ацетат) была более эффективной по сравнению со стандартными схемами НП.

Кучер М.А.¹, Моталкина М.С.², Климова О.У.¹, Кондакова Е.В.¹, Калашникова О.Б.¹, Алексеев С.М.², Моторин Д.В.³, Подольцева Э.И.⁴, Михайлова Н.Б.¹, Эстрина М.А.¹, Бабенко Е.В.¹, Афанасьев Б.В.¹

МОБИЛИЗАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ПОЛУЧЕНИИ АУТОТРАНСПЛАНТАТА У ПАЦИЕНТОВ СО СНИЖЕННОЙ МОБИЛИЗАЦИОННОЙ СПОСОБНОСТЬЮ НА ОСНОВЕ ПЛЕРИКСАФОРА

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия; ²НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург, Россия; ³ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», 197341, г. Санкт-Петербург, Россия; ⁴Городская клиническая больница № 31, г. Санкт-Петербург, Россия

Ауто-ТГСК является эффективным методом лечения пациентов с лимфомами, множественной миеломой и некоторых солидных опухолей. Предшествующая трансплантации заготовка ГСК может быть неэффективной в 40% случаев при тяжелой предлеченности больных. Одним из способов преодоления сниженной мобилизационной способности является включение ингибитора CXCR4-рецептора ГСК (плериксафор) в схемы мобилизации.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность различных схем мобилизации гемопоэтических стволовых клеток на основе плериксафора.

Материалы и методы. У 63 больных онкогематологическими заболеваниями использовали две схемы мобилизации: «филграстим + плериксафор» ($n = 47$): 1–4-й день филграстим 5 мкг/кг 2 раза в день подкожно, 5-й день – плериксафор 0,24 мг/кг подкожно, за 12 ч до

цитафереза. «Пэгфилграстим + плериксафор» ($n = 16$): 1-й день – пэгфилграстим 6 мг подкожно, 4-й день – плериксафор 0,24 мг/кг подкожно, за 11 ч до цитафереза. Процедуру цитафереза проводили при концентрации CD34⁺-клеток ≥ 20 кл/мкл.

Результаты и обсуждение. У 42 (73,7%) больных были продвинутые стадии заболевания и высокая степень предлеченности. Плериксафор в комбинации с филграстимом или пэгфилграстимом увеличивал количество CD34⁺-клеток в периферической крови с $0-17 \times 10^6$ кл/мкл до $2-89 \times 10^6$ кл/мкл по окончании терапии ($p = 0,0001$). У 54 (85,7%) больных был заготовлен качественный трансплантат $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺ кл/кг (медиана $5,1 \times 10^6$ кл/кг). Отмечена сравнимая эффективность

мобилизации в группе «филграстим + плериксафор» и «пэгфилграстим + плериксафор» – 90,2% и 68,7% ($p = 0,08$). Комбинация «филграстим + плериксафор» у больных с исходным низким уровнем CD34⁺-клеток, приводила к увеличению количества ГСК до $6,6-63 \times 10^6$ кл/мкл, что позволило в 83,3% случаев получить адекватный по качеству трансплантат ($p = 0,0001$). Осложнения при использовании плериксафора наблюдались в 3,1% случаев: диаррейный синдром ($n = 1$), гипокальциемия ($n = 1$).

Заключение. У пациентов из категории «плохих мобилизаторов» применение плериксафора повышает вероятность заготовки качественного трансплантата при удовлетворительной переносимости.

Кучма Г.Б.¹, Кузнецова Е.Е.², Гайнуллина Г.Р.², Никулина Е.Ю.², Шевель Е.Н.², Козлова Л.К.¹, Борисюк С.Б.²

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЛЕНАЛИДОМИДОМ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

¹ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России; ²ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница», 460000, г. Оренбург, Россия

Рецидивирующая/рефрактерная множественная миелома (р/рММ) представляет собой актуальную проблему, диктующую поиск новых терапевтических подходов. Леналидомид (ревлимид®) – препарат, обладающий как прямым противоопухолевым, так и иммуномодулирующим эффектом. Включение леналидомида в схемы химиотерапии, существенно улучшило результаты лечения больных с ММ.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность длительной терапии леналидомидом в комбинации с дексаметазоном (RD) у пациентов с р/рММ.

Материалы и методы. Обследовано 4 пациентки с р/рММ в возрасте от 51 до 68 лет. Диагноз у всех больных был подтвержден иммунохимическим методом. Вариант секреции IgGκ и IgGλ определялся с одинаковой частотой в 50%. В соответствии с системой Durie-Salmon стадию IА диагностировали у 1 (25%), IIIА – у 3 (75%) больных. Длительность заболевания до терапии RD у одной пациентки составляла 1 год. За этот период больная получила ПХТ первой (VCD) и второй (VAD) линии с достижением частичной ремиссии и последующей прогрессией. Три пациентки в течение двух лет получали терапию VCD, VAD, VMCD. Средняя давность заболевания до терапии по программе RD составляла 19,2 мес. Леналидомид назначали в дозе 25 мг в сутки с 1 по 21-й день в комбинации

с дексаметазоном 20–10 мг в сутки в 1–4, 9–12 и 17–20 дни. Цикл повторяли каждый 28-й день. С 5-го цикла прием дексаметазона с 1–4 дни. Для профилактики тромботических осложнений больные получали ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут.

Результаты и обсуждение. Через 1 год от начала терапии RD из 4 больных у 3 достигнута полная ремиссия (ПР). Пациентки продолжали терапию в течение 2-го года в прежнем объеме, в течение 3-го года доза леналидомида была снижена до 10 мг. Длительность терапии RD составила у 1 больной 4,5 года, у 2 – 3 года с сохранением ПР. В настоящее время 2 пациентки сняты с терапии. Другая пациентка продолжает прием леналидомида. Терапии RD у четвертой пациентке продолжается 3-й год с сохранением очень хорошей частичной ремиссии. Нежелательное явление (НЯ) в виде тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии развилось у одной больной, быстро купировано, терапия RD продолжалась на фоне приема низкомолекулярных гепаринов.

Заключение. Терапия по программе RD является эффективным и безопасным средством лечения пациентов с р/рММ с достижением ПР у 3 из 4 больных. Длительная терапия леналидомидом (от 3 до 4,5 лет) способствует увеличению продолжительности жизни больных и хорошо переносится. Отмены терапии из-за НЯ не было.

Кучма Г.Б.¹, Кузнецова Е.Е.², Лебедеко С.А.², Никулина Е.Ю.¹, Гайнуллина Г.Р.², Красикова П.С.², Ярных С.И.², Козлова Л.К.¹

ВЛИЯНИЕ ДАРБЭПОЭТИНА АЛЬФА НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С АНЕМИЕЙ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

¹ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России; ²ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница», 460000, г. Оренбург, Россия

Одним из проявлений множественной миеломы (ММ) является анемия, развивающаяся как вследствие опухолевого процесса, так и в результате проводимой цитостатической терапии. Анемия снижает общую выживаемость пациентов, эффективность химиотерапии, работоспособность, социальную и семейную адаптацию, приводя к ухудшению качества жизни (КЖ) больных.

Цель работы. Оценить изменение КЖ больных с анемией при ММ на фоне терапии дарбэпоэтина альфа (ДЭА).

Материалы и методы. Обследовано 26 больных ММ II – III А стадии и анемией (концентрация Hb от 70–100 г/л). Средний возраст пациентов 67,5 года, средняя давность заболевания 9,3 мес. Больным проводили полихимиотерапию (ПХТ) у 12 – первой, у 10 – второй и 4 – третьей линии. Для коррекции анемии больные получали только ДЭА по 500 мкг 1 раз в 3 недели, длительность лечения составляла от 2 до 6 мес. КЖ больных исследовали с помощью 4-й версии полного стандартного опросника FACT-An (шкала функциональной оценки терапии риска у больных с анемией). Пациенты заполняли опросник перед началом терапии ДЭА и каждые 6 нед, до достижения целевого содержания Hb (более 110 г/л) или 6 мес терапии.

Результаты и обсуждение. У всех больных на фоне терапии ДЭА отмечалось статистически значимое повышение концентрации Hb. Достижение целевого уровня удалось добиться у 23 (88%) пациентов (I группа) и у 3 пациентов концентрация Hb была менее 100 г/л (II группа). В I группе при исследовании КЖ в общем разделе статистически значимое различие наблюдалось в подразделе «Благополучие в повседневной жизни» («ПЖ»), «Физическое благополучие» («ФБ») и составило соответственно до и после терапии ДЭА для «ПЖ» $12,2 \pm 0,6$ и $9,8 \pm 0,7$ балла ($p = 0,023$), для «ФБ» $11,8 \pm 0,6$ и $10,1 \pm 0,7$ балла ($p = 0,026$). В других разделах статистически значимых различий не получено. При исследовании КЖ в разделе «анемия» выявлено значимое уменьшение симптомов с $36,2 \pm 2,6$ до $27,6 \pm 3,8$ балла ($p = 0,003$), в подразделе «слабость» с $24,2 \pm 6,3$ до $18,6 \pm 7,8$ балла ($p = 0,0004$), в подразделе «не слабость» с $10,4 \pm 3,8$ до $7,7 \pm 3,2$ балла ($p = 0,004$). Во II группе значимых различий до и после терапии ДЭА не получено, что обусловлено как прогрессией основного заболевания, так и а с другой, низким уровнем Hb.

Заключение. Применение ДЭА для коррекции анемии у больных с ММ II–IIIА стадии у 88% позволяет достичь целевую концентрацию Hb и статистически значимо улучшить в данной группе КЖ пациента.

Лазарева О.В.¹, Туркина А.Г.¹, Чельшева Е.Ю.¹, Тищенко И.А.¹, Галайко М.А.², Сендерова О.М.³, Пепеляева В.М.⁴, Мересий С.В.⁵, Лучинин А.С.⁶, Милютин Г.И.⁷, Гаврилова Л.В.⁸, Авдеева Л.Б.⁹, Виноградова О.Ю.¹⁰, Куликов С.М.¹

КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА: АНАЛИЗ РОССИЙСКИХ ДАННЫХ В РАМКАХ МЕЖДУНАРОДНОГО ПОПУЛЯЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ (POPULATION BASED STUDY)

¹ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ²Центральная клиническая больница №2 им. Н.А.Семашко ОАО «Российские железные дороги», 129128, г. Москва, Россия; ³Областная клиническая больница, г. Иркутск, Россия; ⁴Областная клиническая больница, г. Пермь, Россия; ⁵ГБУЗ КСМЧ1, г. Пермь, Россия; ⁶Областная клиническая больница, г. Киров, Россия; ⁷ Областная клиническая больница, г. Брянск, Россия; ⁸Областная клиническая больница, г. Саранск, Россия; ⁹Областная клиническая больница, г. Чита, Россия; ¹⁰ФГБУ «Федеральный научно-клинический центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия; ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия

Результаты новых высокоэффективных методов лечения при хроническом миелолейкозе (ХМЛ) в настоящее время являются основными аспектами изучения. Исходные характеристики больных ХМЛ при диагностике в литературе обсуждается редко.

Цель работы. Представить клинико-гематологические и молекулярно-генетические данные больных при первичной диагностике ХМЛ в

Российской части популяционного многоцентрового исследования.

Материалы и методы. Исследование проводили в рамках международного проекта European Treatment and Outcome Study of CML ELN. Российскую часть представляли 7 центров с общей численностью населения 10 125 200 человек: Мордовия, Киров, Пермь, Брянск, Иркутск, Чита.

С 01.10.2009 по 31.12.2012 включены 197 больных (100 мужчин и 97 женщин) с доказанным ХМЛ, медиана (Ме) возраста 50 лет, Ме наблюдения от диагностики ХМЛ до анализа данных (01.2016) составила 53(2–76) мес.

Результаты и обсуждение. В возрастном диапазоне 50–59 лет выявлено 25% больных, в возрасте 20–49 лет 15–16,5%; в возрасте старше 70 лет – 12,5%. Выявление ХМЛ в хронической фазе (ХФ)/акселерации(ФА) + бластного криза(БК) составило 94% и 6% соответственно. Доля больных с бессимптомным течением ХМЛ составила 40%. У 92(46%) больных основными были жалобы на слабость, не отмечено более в животе. Размер селезенки в ХФ более 10 см из-под реберной дуги были у 47 (25%) больных, при этом у 12 (6%) более 20 см. Размер селезенки в продвинутых фазах более 10 см были у 9(70%) больных, из них у 4 (30%) от 20

до 40 см. Размер печени более 4 см из-под реберной дуги отмечен у 13 (6%) из 194 обследованных: 11 больных в ХФ, 2 – в ФА, из них более 10 см – в 1 случае при ХФ. Анализ данных периферической крови и костного мозга показал характерную для заболевания, как в ХФ, так и в продвинутых фазах картину. У 183 (92%) больных, ХМЛ подтвержден 2 диагностическими методами: цитогенетическим и молекулярно-генетическим, включая метод FISH (3,5% случаев). Дополнительные aberrации в Ph⁺-клетках на момент диагностики ХМЛ выявлены у 2(1%) больных.

Заключение. В большинстве случаев ХМЛ выявляется в ХФ, в 40% случаев возможно бессимптомное течение. Спленомегалия более 10 см из-под реберной дуги выявляется у 1 из 4 больных ХМЛ в ХФ. Выявляемость фаз ХМЛ соответствует мировым показателям.

Лепик К.В.¹, Муслимов А.Р.¹, Попова Е.В.², Романюк Д.С., Сергеев В.С.¹, Михелашвили Р.Т.¹, Моисеев И.С.¹, Радченко И.Л.², Галибин О.В.¹, Вилесов А.Д.¹, Сухоруков Г.Б.^{2,3}, Афанасьев Б.В.¹

МНОГОСЛОЙНЫЕ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ МИКРОКАПСУЛЫ КАК СРЕДСТВО ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ПОМОЩЬЮ МЕЗЕНХИМНЫХ СТЕЛОВОХ КЛЕТОК

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия; ²ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», 195251, г. Санкт-Петербург, Россия; ³Лондонский университет королевы Марии, Лондон, Великобритания

Мезенхимные стволовые клетки (МСК) являются одной из наиболее востребованных популяций в подходах клеточной терапии. Возможность увеличения эффективности данной терапии может быть связана с контролируемым распределением клеток в организме после инфузии, а также таргетной внутриклеточной доставкой лекарственных средств вместе с вводимыми клетками. Для достижения этой цели могут быть использованы многослойные полиэлектролитные микрокапсулы (ПМК) – гибкий инструмент доставки с широкими возможностями функционализации. Данные об эффективности захвата ПМК, а также их влиянии на функциональные свойства МСК крайне скудны.

Цель работы. Оценка эффективности захвата ПМК, и их влиянии на функциональные свойства МСК.

Материалы и методы. Получение МСК из костного мозга здоровых доноров ($n = 7$) выполнялась методом прямого посева. Пассирование с проводили по достижении более 80% конfluenceности. Суспензия 3 мкм PAM/PSS магнитных многослойных ПМК, меченых FITC добавлялась к суспензии и адгезионной культуре МСК в соотношении 1:1, 1:5, 1:10 (клетки:ПМК). После 24 ч инкубирования, эффективность захвата и жизнеспособность оценивалась при помощи конфокальной микроскопии и ИФТ. Исследована способность к

адипо- и остеогенной дифференцировке. Магнитная сепарация производилась с использованием системы miniMACS. Для оценки адгезионных свойств МСК клетки, захватившие ПМК в соотношениях 1:5, 1:10, 1:20 рассеивались в концентрации $20 \times 10^4/\text{см}^2$. Клетки составляющие суспензионную и адгезионную фракции подсчитывали с использованием гемоцитометра.

Результаты и обсуждение. Доля клеток захвативших ПМК в суспензионной форме 50% (клетки/ПМК 1:1) 70% (1:3) 97% (1:10), адгезионной культуре 9% (1:1) 17% (1:3) 40% (1:10); жизнеспособных клеток, составил 90% (при соотношении клетки/ПМК 1:5), 85% (1:10), 83% (1:20), 5% (1:100+). Клетки ассоциированные с магнитными ПМК с высокой эффективностью сепарируются при помощи системы miniMACS. Способность МСК к дифференцировке не изменилась с захватом ПМК. Средний процент адгезионных клеток составил 85% в группе (1:5) 64% (1:10) 38% (1:20).

Заключение. ПМК могут быть захвачены МСК с высокой эффективностью и демонстрируют незначительное влияние на жизнеспособность и функциональные свойства МСК. ПМК – перспективный инструмент доставки клеток и лекарственных средств с возможностью внешнего контроля посредством магнитного поля.

Лепков С.В.¹, Суборцева И.Н.², Косюра С.Д.¹, Тумян Г.С.³, Ковригина А.М.², Зейналова П.А.³, Коломицев О.А.³, Рябухина Ю.Е.³, Кокосадзе Н.В.³, Ильясова И.З.³, Эттингер О.А.¹, Сторожаков Г.И.¹

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДИФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ГЕПАТИТ С-АССОЦИИРОВАННОЙ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЫ

¹ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», 117997, г. Москва, Россия; ²ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ³ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия

Согласно классификации ВОЗ вирус гепатита С приводит к возникновению неходжкинской лимфомы.

Цель работы. Целью нашей работы было сравнить клинические, морфологические и лабораторные данные диффузной В-крупноклеточной лимфомой с маркерами гепатита С (ДВКЛ+С).

Материалы и методы. В исследование включены 166 больных: 94 больных ДВКЛ+С и контрольная группа 72 больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой без маркеров гепатита С (ДВКЛ-С).

Результаты и обсуждение. Медиана возраста больных ДВКЛ+С – 47 (21–76) лет; ДВКЛ-С – 55 лет (23–81 лет) ($p = 0,02$). Соотношение мужчины : женщины в группе больных ДВКЛ+С было 1:1,3, в группе ДВКЛ-С – 1:1,7. I и II стадии были диагностированы у 11% при ДВКЛ+С и у 48% больных ДВКЛ-С; III и IV стадии выявлены у 89% больных ДВКЛ+С и у 52% ДВКЛ-С ($p = 0,00002$). Поражение лимфатических узлов (ЛУ) у ниже диафрагмы были у 58% больных ДВКЛ+С, в контрольной группе – у 27%. Экстранодальные поражения были у 72% больных ДВКЛ+С и у 46% больных ДВКЛ-С ($p = 0,006$). Поражение селезенки чаще встречалось у больных ДВКЛ+С (52%),

чем у больных ДВКЛ-С (23%), вовлечение костного мозга (43% и 27%), поражение печени (8% и 1%). В группе больных ДВКЛ+С GCB-вариант диагностирован в 55% случаев, non-GCB – в 45%; в контрольной группе GCB-вариант выявлен у 36% больных, non-GCB – у 64% ($p = 0,001$).

В группе ДВКЛ+С: положительная ПЦР на РНК вируса гепатита С в крови была у 78% больных; медиана вирусной нагрузки – 2×10^4 копий/мл. У 15 больных вирусная нагрузка была более 1×10^6 копий/мл. Медиана времени инфицирования составила 130 мес.

Содержание ЛДГ ≥ 450 ЕД/л выявлено у 76% больных ДВКЛ+С, у 34% больных ДВКЛ-С ($p = 0,003$); АЛТ ≥ 40 ЕД/л – у 78% больных ДВКЛ+С и у 23% больных ДВКЛ-С; АСТ ≥ 40 ЕД/л в группе больных ДВКЛ+С у 62% больных и у 21% больных ДВКЛ-С. Содержание альбумина < 36 г/л было только в группе у больных ДВКЛ+С (у 13%).

Заключение. ДВКЛ+С характеризуется как заболевание с распространенными стадиями в дебюте заболевания, частым вовлечением экстранодальных зон, более молодым возрастом пациентов, что позволяет выделить ДВКЛ+С в отдельную подгруппу лимфом.

Лепков С.В., Суборцева И.Н., Косюра С.Д., Тумян Г.С., Ковригина А.М., Зейналова П.А., Коломицев О.А., Рябухина Ю.Е., Кокосадзе Н.В., Ильясова И.З., Эттингер О.А., Сторожаков Г.И., Комаров И.Г., Иванова В.Л., Захаров О.Д., Лазарев И.Е.

ИНДОЛЕНТАЯ ЛИМФОМА И ГЕПАТИТ С: КЛИНИЧЕСКИЕ, МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», 117997, г. Москва, Россия; ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия; Московский городской гематологический центр ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, 125284, г. Москва, Россия

Согласно классификации ВОЗ вирус гепатита С может приводить к возникновению индолентных неходжкинских лимфом (ИЛ+С).

Цель работы – выявить клинические, морфологические и лабораторные особенности ИЛ+С.

Материалы и методы. В исследование были включены 245 больных индолентными лимфомами: 99 с маркерами ВГС (ИЛ+С) и 146 – без маркеров ВГС (ИЛ-С).

Результаты и обсуждение. Морфологические варианты в группе ИЛ+С были следующие: фолликулярная лимфома – у 67 больных, лимфома маргинальной зоны – у 26, В-ХЛЛ – у 6. Все больные ИЛ-С были с фолликулярной лимфомой. Больных разделили на 3 группы: 1-я группа – 81 больной лимфомой, с маркерами ВГС в крови и положительной иммуногистохимической (ИГХ) реакцией на белки вируса (БВГС) на опухолевых клетках; 2-я группа – 18 больных лимфомой, с маркерами ВГС в крови и отрицательной ИГХ реакцией БВГС на опухолевых клетках; 3-я группа – 146 больных лимфомой без гепатита. Медиана возраста в 1-й группе 50 лет (28–82 лет), во 2-й группе – 53 года (36–74), в 3-й группе –

61 год (28–79 лет); $p = 0,0002$. Соотношение мужчины/женщины в 1-й и 2-й группах было 1:1, в 3-й группе – 1:2; $p = 0,0002$. В 1-й группе с I + II стадией заболевания были 3% больных, во 2-й группе – 28%, в 3-й группе – 26%; III стадия заболевания диагностирована у 20%, 28% и 16% соответственно; IV стадия была у 77%, 44% и 58% соответственно ($p = 0,00002$). Экстранодальные поражения были у 23%, 11% и 10% соответственно ($p = 0,00001$); поражение селезенки – у 53%, 17% и 19% ($p = 0,00001$); поражение печени – у 17%, 5% и 8% ($p = 0,02$); поражение костного мозга – у 56%, 28% и 34% больных соответственно ($p = 0,001$). Пациенты с ЛДГ ≥ 450 МЕ/л в 1-й группе было 71%, во 2-й группе было 28%, в 3-й группе было 22% ($p = 0,00001$). Пациенты с АЛТ ≥ 40 ЕД/л в 1-й группе было 78%, во 2-й группе 33%, в 3-й группе 8%. Пациентов с уровнем альбумина < 35 г/дл в 1-й группе было 31%, во 2-й – 8%, и в 3-й группе – 6% ($p = 0,00001$).

Заключение. ИЛ+С имеет клинические, морфологические и лабораторные особенности и может быть выделена в отдельную подгруппу лимфом.

Лепков С.В., Суборцева И.Н., Косюра С.Д., Тумян Г.С., Ковригина А.М., Зейналова П.А., Коломицев О.А., Рябухина Ю.Е., Кокосадзе Н.В., Ильясова И.З., Эттингер О.А., Сторожаков Г.И., Комаров И.Г., Иванова В.Л., Захаров О.Д., Лазарев И.Е.

КЛИНИКА И ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ГЕПАТИТ С-АССОЦИИРОВАННЫХ ИНДОЛЕНТНЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», 117997, г. Москва, Россия; ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия; Московский городской гематологический центр ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, 125284, г. Москва, Россия

Заболеваемость хроническим вирусным гепатитом С (ВГС) у больных В-клеточной индолентной неходжкинской лимфомой (ИЛ) составляет примерно 15%. В тех случаях, когда в опухолевой ткани больных иНХЛ иммуногистохимическими методами (ИГХ) определяются белки ВГС, устанавливается диагноз гепатит С ассоциированной лимфомы (ИЛ+С).

Материалы и методы. С 2004 г. по 2014 г. наблюдались 81 больной с ИЛ+С. Медиана возраста 50 лет, болезнь одинаково часто встречалась у мужчин и женщин, практически у всех больных (97%) определялись III–IV стадии заболевания. У 25% больных были первичные экстранодальные варианты ИЛ. Чаще всего определялась фолликулярная лимфома 74%, у 32% – лимфома из клеток маргинальной зоны. РНК ВГС определялась у 82% больных в крови, медиана вирусной нагрузки составила $2,3 \times 10^5$ копий/мл. Повышение уровня ЛДГ и АЛТ диагностировано у 71 и 82% больных соответственно. В качестве терапии 1-й линии 52 больным проводили только противовирусное лечение интерфероном и рибавирином. При достижении противоопухолевого эффекта лечение продолжалось в

течение 2 лет. Остальным 29 больным с самого начала была инициирована иммунохимиотерапия (R-CHOP, R-CVP).

Результаты и обсуждение. Противовирусная терапия была эффективна у 88%, иммунохимиотерапия – у 64% больных. Медиана выживаемости без прогрессирования у больных ИЛ+С, получавших только противовирусное лечение составила 42 мес, при проведении иммунохимиотерапии – 19 мес ($p = 0,00001$). 5-летняя общая выживаемость была 67% и 32% соответственно ($p = 0,0003$). После проведения иммунохимиотерапии у 19 больных определялись рецидивы заболевания. Всем больным в качестве 2-й линии было назначено противовирусное лечение, которое оказалось эффективным в 92% случаев. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 31 мес.

Заключение. Противовирусная терапия как в 1-й линии, так и в рецидиве заболевания превосходит по всем показателям эффективности результаты лечения больных иНХЛ, ассоциированными ВГС. У этой категории больных предпочтительным является проведение противовирусного лечения.

Лепков С.В., Суборцева И.Н., Косюра С.Д., Тумян Г.С., Ковригина А.М., Зейналова П.А., Коломицев О.А., Рябухина Ю.Е., Кокосадзе Н.В., Ильясова И.З., Эттингер О.А., Сторожаков Г.И., Комаров И.Г., Иванова В.Л., Захаров О.Д., Лазарев И.Е.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ГЕПАТИТ С АССОЦИИРОВАННОЙ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЫ

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», 117997, г. Москва, Россия; ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия; Московский городской гематологический центр ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, 125284, г. Москва, Россия

В классификации ВОЗ (2008) вирус гепатита С участвует в многоступенчатом этиопатогенезе ДВКЛ+С.

Цель работы – сравнить эффективность терапии и роль противовирусной терапии ДВКЛ+С.

Материалы и методы. В исследование включены 166 больных: 94 больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой и маркерами гепатита С (ДВКЛ+С) и контрольная группа 72 больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой без маркеров гепатита С (ДВКЛ-С). В группе больных ДВКЛ+С гистологический подтип GCB ДВКЛ был у 55%, подтип non-GCB ДВКЛ – у 45%. В контрольной группе GCB-вариант был у 36% больных, non-GCB – у 64% ($p = 0,001$). Медиана возраста больных ДВКЛ+С – 47 лет, ДВКЛ-С – 55 лет

Результаты и обсуждение. Все больные получали химиотерапию (ХТ) по схеме CHOP/R-CHOP. В время проведения ХТ и после ее окончания у 20 больных ДВКЛ+С GCB и у 15 – ДВКЛ+С non-GCB в связи с высоким уровнем ферментов и высокой вирусной нагрузкой была назначена противовирусная терапия (ПВТ) гепатита С интерфероном и рибавирином. ПВТ продолжалась после окончания ХТ не менее 20 мес. Частота полных ремиссий после ХТ составила 60% ДВКЛ+С и 63% ДВКЛ-С.

Медиана общей выживаемости (ОВ) в группе ДВКЛ+С составила 46 мес, в группе ДВКЛ-С – 61 мес ($p = 0,0003$). Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) в группе ДВКЛ+С составила 36 мес, в контрольной группе – 47 мес ($p = 0,0002$). Медиана ОВ в группе больных ДВКЛ+С GCB-вариант составила 45 мес, в группе ДВКЛ-С GCB – 62 мес ($p = 0,002$). Медиана БРВ в группах составила 36 и 47 мес соответственно. Медиана ОВ в группе больных ДВКЛ+С non-GCB-вариант – 18 мес, в группе ДВКЛ-С non-GCB – 60 мес ($p = 0,00001$). Медиана БРВ в группах составила 13 и 42 мес соответственно. Медиана ОВ в группе больных ДВКЛ+С GCB получавших ПВТ составила 63 мес, в группе без ПВТ составила 28 мес ($p = 0,00002$). Медиана БРВ в группах составила 46 и 20 мес соответственно. Медиана ОВ в группе б-х ДВКЛ+С non-GCB получавших ПВТ составила 22 мес, в группе без ПВТ – 17 мес. Медиана БРВ в группах составила 11 и 15 мес соответственно.

Заключение. При одинаковой в общей эффективности ХТ, БРВ в в группе больных ДВКЛ+С достоверно хуже. ПВТ в группе ДВКЛ+С GCB позволяет нивелировать отрицательное влияние вируса гепатита С на общую и безрецидивную выживаемость

Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Кутузова О.А.

СОДЕРЖАНИЕ АНТИЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ И ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК У БЕРЕМЕННЫХ ПРИ ДВС И ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, г. Самара, Россия

Синдром эндотелиально-гемостазиологической дисфункции (СЭГД) является лабораторным проявлением больших акушерских синдромов, в частности, тяжелой преэклампсии (ПЭ), которая часто осложняется ДВС и/или HELLP-синдромом (вариант тромботической микроангиопатии – ТМА). В связи с важностью диагностики степени выраженности СЭГД, значение имеет разработка критериев ее оценки с применением патогенетически обоснованных показателей структурно-функционального состояния сосудистого эндотелия (ИЦ АЭАТ – индекс цитотоксичности антиэндотелиальных антител; ЦЭК – циркулирующие эндотелиальные клетки), являющегося важным звеном активации гемостаза.

Цель работы. Разработка дополнительных лабораторных предикторов коагулопатического кровотечения и клинико-лабораторной реализации HELLP-синдрома у беременных с тяжелой ПЭ.

Материалы и методы. В сроке 28–36 нед гестации обследованы 43 беременные с тяжелой ПЭ: I группу составили 32 женщины с ДВС; II – 11 с ТМА (HELLP-синдромом). Контролем служили 35 женщин с физиологической гестацией. Определение ИЦ АЭАТ проводили по технике перекрестной пробы с моноцитами (до 10% разрушенных клеток – результат отрицательный, 10–20% – слабopоложительный, 20–50% – положительный, 50–100% резкоположительный), количество ЦЭК в периферической крови определялось по методике

Е.Л. Мясоедовой (2008), состояние системы гемостаза оценивали согласно приказу МЗ РФ № 572 н от 01.11.2012 и клиническим протоколам. При обработке результатов применяли статистическую программу Statistica 10.

Результаты и обсуждение. У беременных с ДВС на фоне тяжелой ПЭ максимальные значения ИЦ АЭАТ ($89,7 \pm 8,6\%$) были зафиксированы в фазу гиперкоагуляции у всех женщин с последующей реализацией гипокоагуляции ($n = 18$). Количество ЦЭК, которое предшествовало фазе гипокоагуляции составило $8,9 \pm 0,9 \times 100\ 000$ /л крови. При отсутствии фазы гипокоагуляции ($n = 14$) ИЦ АЭАТ составил $36,3 \pm 5,8\%$, количество ЦЭК составило $5,8 \pm 0,4 \times 100\ 000$ /л крови. Среднее значение ИЦ АЭАТ у беременных с ТМА ($n = 11$) составило $91,6 \pm 8,7\%$, ЦЭК – $9,5 \pm 1,1 \times 100\ 000$ /л крови. На момент лабораторных проявлений гемолитической анемии и до диагностики тромбоцитопении (за 7 ± 3 дня до реализации триады HELLP) значения ИЦ АЭАТ и ЦЭК составили $75,8 \pm 7,9\%$ и $7,6 \pm 0,8 \times 100\ 000$ /л крови.

Заключение. Поведенное исследование по оценке степени выраженности СЭГД при ПЭ позволило объективизировать лабораторные предикторы коагулопатического кровотечения и развернутой клинико-лабораторной реализации ТМА (HELLP), в основе которых лежит аутоиммунная альтерация сосудистого эндотелия, его массивное слушивание, активация системы гемостаза.

Лобанова Т.И.¹, Марьин Д.С.², Пластилина Л.В.¹, Кравченко С.К.¹, Гаврилина О.А.¹, Соколов А.Н.¹, Троицкая В.В.¹, Галстян Г.М.¹, Паровичникова Е.Н.¹

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПРОМИЕЛОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА, АССОЦИИРОВАННОГО С ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ У БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО АНАМНЕЗА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

¹ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ²ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения города Москвы, 123182, г. Москва, Россия

Среди всех диагностированных ОПЛ частота возникших после проведенной химиотерапии составляет около 10–12%. Чаще всего развитию таких ОПЛ предшествуют рак груди, заболевания системы крови, опухоли мочеполовой системы, а также рассеянный склероз (РС). Использование в терапии ингибитора топоизомеразы II – митоксантрона (МТ), а также его доза (более 60 мг/м²), на поздних стадиях заболевания РС увеличивает риск возникновения «вторичного» ОПЛ с t(15,17).

Результаты. В ГНЦ в период с 2014–2016 гг. наблюдались 2 пациентов (39 и 58 лет) с анамнезом РС более 15 лет, церебро-спинальной формы, хроническим прогрессирующим течением. Первый пациент в связи с прогрессией РС в течение 2 лет получал терапию МТ в суммарной дозе более 60 мг, второй – суммарно 60 мг. У обоих пациентов развился ОПЛ через 2 года после введения МТ. При поступлении тяжесть состояния пациентов была обусловлена геморрагическим синдромом (кожа, слизистые), опу-

холевым агранулоцитозом, нижним парапарезом с дисфункцией тазовых органов. Цитогенетически выявлена $t(15,17)$, при молекулярном исследовании – транскрипт *bcr1*. Первой пациентке начата терапия полностью трансретиноевой кислотой (АТРА) в сочетании с триоксидом мышьяка (АТО). Через 1 месяц терапии достигнута молекулярная ремиссия ОПЛ. Осложнениями на курсе были: катетер-ассоциированный сепсис, вагинальная и мочевиная инфекции, удлинение интервала QTc до 0,48 мс. В 2016 г. – 16-й месяц ремиссии ОПЛ. Неврологический статус остается без отрицательной динамики с начала терапии.

Второму пациенту была начата химиотерапия (ХТ) по протоколу AIDA, на 14-й день которого на фоне агранулоцитоза развился септический шок, пневмоцистная пневмония с острой дыхательной недостаточностью, пациент переведен на ИВЛ. Вслед-

ствие тяжелых осложнений у больного появилась тетраплегия, усугубилась полинейропатия. Курс ХТ прерван, после стабилизации состояния начата терапия АТО, с последующим переходом на комбинацию АТРА и АТО. После 1-го курса АТО (28 дней) достигнута молекулярная ремиссия ОПЛ. Проведено 5 курсов (без тяжелых осложнений). В 2016 г. – 8 мес ремиссии заболевания, восстановилась функция верхних конечностей, частично – нижних конечностей (парапарез).

Заключение. Применение химиотерапевтических протоколов у больных с ОПЛ на фоне РС вызывает тяжелые инфекционные осложнения вследствие длительной иммуносупрессии, которые могут усугубить полинейропатию. Сочетание АТРА+АТО на 1-й линии терапии позволяет достичь ремиссии заболевания с меньшими токсическими эффектами и без ухудшения течения РС.

Лужнова Н.Н.¹, Капорская Т.С.¹, Новожилов А.В.¹, Каня О.В.², Киселев И.В.¹,
Петрова Л.М.¹, Романова Е.В.¹, Ребриков А.Н.¹, Кустанович М.А.¹, Грекина М.И.¹,
Лыскова В.А.¹, Малюшкина Е.С.¹

АНГИОСАРКОМА СЕЛЕЗЕНКИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

¹ГБУЗ Иркутская ордена "Знак Почета" областная клиническая больница;

²ГБУЗ Иркутское областное патологоанатомическое бюро

Ангиосаркома селезенки – редко встречающаяся злокачественная опухоль, характеризующаяся неспецифической клинической картиной, быстро прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом.

Цель работы. Проанализировать редкий клинический случай.

Материалы и методы. Женщина 51 года поступила в отделение гематологии с симптомами опухолевой интоксикации, анемическим синдромом, лихорадкой до 37,5°C. Вышеперечисленные жалобы беспокоили пациентку в течение 2 мес. По результатам проведенного обследования были выявлены следующие изменения: в ОАК – Hb 66 г/л, эр. $3,15 \times 10^{12}/л$; СОЭ 70 мм/ч; в биохимическом анализе крови – железо 3,93 мкмоль/л, ферритин 310 мкг/л, С-реактивный белок 74,3 мг/л; в миелограмме – красный росток раздражен по нормобластическому типу кроветворения; по МСКТ брюшной полости – спленомегалия $16 \times 9,5$ см, объемное образование селезенки размером $12,5 \times 9,5$ см, неравномерно накапливающее контраст. После заместительной гемотрансфузионной терапии больной была выполнена лечебно-диагностическая спленэктомия.

Результаты и обсуждение. По результатам гистологического исследования: селезенка 830 г,

$17 \times 8 \times 13$ см, бурого цвета с множественными очагами серо-желтого цвета. Гистологически: рост опухоли веретено-эпителиоидноклеточной (преимущественно эпителиоидноклеточной) с формированием сосудов с гиперплазированным эндотелием. Полиморфизм опухолевых клеток, фигуры митозов, в том числе и патологических. Кровоизлияния, склероз, фокусы кальцификации, гемосидероза некрозов, небольшие островки лимфоидной ткани. При иммунофенотипировании: виментин (+), CD34 (+/-), ОЛА (преимущественно в лейкоцитах и лимфоцитах), CD20 (в островках лимфоидной ткани), CD3 (-). Заключение: эпителиоидноклеточная ангиосаркома селезенки. На основании вышеперечисленных данных установлен диагноз: ангиосаркома селезенки T2N0M0, 3-я клиническая группа. После оперативного лечения зависимости от гемотрансфузий нет, пациентка была выписана для дальнейшего наблюдения в онкодиспансере.

Заключение. Это первый в нашей клинической практике случай ангиосаркомы селезенки. Очевидно, что клиническая картина заболевания неспецифична и требует настороженности врачей. Решающее значение для диагностики играет гистологическое исследование селезенки.

Лужнова Н.Н., Капорская Т.С., Петрова Л.М., Киселев И.В., Романова Е.В., Ребриков А.Н.,
Кустанович М.А., Грекина М.И., Лыскова В.А., Малюшкина Е.С.

ВТОРИЧНЫЙ ГЕМОХРОМАТОЗ, ДАННЫЕ ОТДЕЛЕНИЯ ГЕМАТОЛОГИИ ГБУЗ ИОКБ ГБУЗ Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница

Основной причиной вторичного гемохроматоза (ВГ) являются многочисленные переливания эритроцитарной массы. Перегрузка железом может привести к поражению сердца, печени и эндокринных желез. Нарушение функции органов-мишеней при ВГ утяжеляет течение основного заболевания, снижает качество жизни и может служить непосредственной причиной смерти у этих больных. По данным литературы у больных с уровнем ферритина более 1000 мкг/л нарушение функции печени и сердца превышает 91%.

Цель работы. Изучить показатели ферритина у гематологических больных, имеющих отягощенный гемотрансфузионный анамнез.

Материалы и методы. Обследованы 58 пациентов (35 мужчин и 23 женщин) с заболеваниями системы крови, получавших лечение в отделении гематологии ГБУЗ ИОКБ. На момент исследования всем пациентам было проведено более 10 гемотрансфузий. Медиана возраста составила

56 (17–79) лет. Определение уровня ферритина проводили методом иммуноанализа. По основному заболеванию пациентов распределили следующим образом: апластическая анемия – у 18 больных, миелодиспластический синдром – у 15, острые лейкозы – у 7, лимфопролиферативные заболевания – у 6, множественная миелома – у 4 человек, другие заболевания – у 8.

Результаты и обсуждение. У 37 из 58 пациентов концентрация ферритина превышала 1000 мкг/л. 13 из обследованных пациентов получали гемотрансфузии чаще 4 раз в месяц, содержание ферритина у этой группы больных было более 3000 мкг/л, максимальное значение – 8056 мкг/л.

Закключение. Увеличение количества гемотрансфузий усугубляет вторичный гемохроматоз, что в свою очередь повышает риск поражения жизненно-важных органов и систем. Пациентам, страдающим от перегрузки железом, необходимо проведение хелаторной терапии.

Лучинин А.С., Кокорева М.А.

РАННЯЯ ЛЕТАЛЬНОСТЬ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России,
610027, г. Киров, Россия

Одним из показателей тяжелого течения множественной миеломы (ММ) и неэффективности терапии, является показатель ранней летальности (РЛ) в течение 1 года от момента постановки диагноза. Анализ риска РЛ лежит в основе разработки эффективных методов лечения больных высокой группы риска.

Цель работы. Изучить факторы риска РЛ больных ММ.

Материалы и методы. В исследование включили 340 пациентов с ММ в период с 1994 по 2009 гг. Весь период наблюдения разделили на два временных интервала по 8 лет.

Результаты и обсуждение. Частота РЛ в период с 1994 по 2001 гг. равнялась 23%, в то время как в период с 2002 по 2009 гг. – 41%. Относительный риск (ОР) РЛ во втором временном интервале был выше и составил 1,56; $p = 0,004$. Частота РЛ была выше среди больных ММ с III стадией по DSSS по сравнению с I–II стадиями (53% против 23%); ОР 2,32; $p < 0,0001$; со стадией В по DSSS по сравнению со стадией А (59% против 28%); ОР 2,09; $p < 0,0001$; с IgA-вариантом по сравнению с IgG-вариантом (41% против 29%); ОР 1,4; $p = 0,04$; среди пациентов, леченных только монокимотерапией по сравнению с больными, получавшими полихимотерапию (ПХТ) – 3 и более цитостатиков (42% против 24%);

ОР 1,73; $p = 0,0006$. Риск РЛ не зависел от пола и возраста пациентов. Частота РЛ у больных ММ моложе 60 лет равнялась 31%, у больных 60 лет и старше – 35%; ОР 1,12; $p = 0,48$. Частота РЛ среди мужчин составила 29%, среди женщин – 38%; ОР 1,3; $p = 0,21$. Чтобы выяснить, что главным образом повлияло на увеличение частоты РЛ за последние 8 лет, сравнили вышеуказанные факторы риска по частоте встречаемости в различные временные интервалы. В нашем исследовании, ПХТ стала наиболее активно применяться в лечении больных ММ, начиная с 2000 г., однако, частота РЛ при этом возросла, несмотря на данный благоприятный предиктор. В тоже время все неблагоприятные факторы риска РЛ с большей частотой встречались во втором временном интервале с 2002 по 2009 г. Частота больных, диагностируемых в III стадии по DSSS, возросла с 30 до 60%; $p = 0,054$; в стадии В с 18 до 21%; $p = 0,63$; с IgA-вариантом с 18 до 25%; $p = 0,16$. Хотя различия не являются статистически значимыми, возможно предположить, что в последние годы увеличилась частота агрессивных форм ММ.

Закключение. Частота РЛ увеличилась со временем за последние 8 лет. Факторами риска РЛ являются III стадия по DSSS, В стадия по DSSS и IgA-вариант ММ. Использование ПХТ снижает ОР РЛ.

Лысенко Д.А.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова

Качество жизни (КЖ) является вторым по значимости результатом лечения онкогематологических больных, после длительности жизни. Оценка КЖ является обязательным компонентом оценки результатов терапии, но целевые значения этого параметра его особенности у отдельных групп больных, особенно пожилого возраста, является малоизученным вопросом.

Цель работы. Изучить особенности показателей КЖ у онкогематологических больных пожилого возраста

Материалы и методы. Проведено изучение клинико-лабораторных показателей 92 больных с хроническими миелопролиферативными заболеваниями, которые находились на лечении в гематологическом отделении и получали стандартное лечение. Кроме стандартного обследования больным проводили изучение качества жизни до и после лечения.

Результаты и обсуждение. При сравнении показателей качества жизни 42 больных старше 60 лет и от 50 до 60 лет было выявлено более существенное снижение показателей при наличии анемии у больных пожилого возраста. Наличие тромбоцитоза тоже существенно ухудшало показатели КЖ у больных пожилого возраста. Проведение терапии при улучшении клинико-лабораторных показателей у пациентов пожилого возраста не приводило к существенному улучшению КЖ по сравнению с показателями больных моложе 60 лет. Также у больных пожилого возраста наблюдался более существенный размах показателей КЖ, что может быть объяснено влиянием коморбидной патологии.

Заключение. Качество жизни онкогематологических больных пожилого возраста является точным и индивидуальным показателем влияния болезни и терапии на состояние пациента.

Лямкина А.С., Поспелова Т.И.

ИНГИБИТОРЫ JAK2-КИНАЗЫ В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ МИЕЛОФИБРОЗОМ

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630087, г. Новосибирск, Россия; Городской гематологический центр, 630051, г. Новосибирск, Россия; ГБУЗ НСО Городская клиническая больница №2, г. Новосибирск, Россия

Значительная спленомегалия (более 5 см из-под края реберной дуги) и тяжелая конституциональная симптоматика (слабость, снижение массы тела, лихорадка, потливость) значительно снижают качество жизни и работоспособность пациентов с первичным миелофиброзом. Традиционные подходы к терапии цитостатическими и гормональными препаратами, α -интерферонами не могли справиться с этими проявлениями первичного миелофиброза. Появление ингибиторов JAK2-киназы открыло новые возможности в терапии клинических проявлений данного заболевания.

Цель работы. Оценить эффективность применения препарата руксолитиниб у больных первичным миелофиброзом.

Материалы и методы. В течение 30 мес 4 пациента (1 мужчина и 3 женщины, средний возраст 58,7 года) с первичным миелофиброзом из группы высокого риска, промежуточного риска категории 1 и 2 с выраженной спленомегалией получали терапию препаратом руксолитиниб по 30–40 мг в сутки.

Результаты и обсуждение. На фоне проводимой терапии полный ответ получен у 2 больных, частичный ответ – также у 2.

Конституциональные симптомы (слабость, лихорадка, ночная потливость) купированы у всех пациентов. Также у всех восстановлена утерянная масса тела до прежних уровней. Показатели гемограммы нормализовались у 2 пациентов. Размеры селезенки сократились до нормальных значений у 3 человек, у 1 – сократились на 56,5%. Все пациенты наблюдаются у гематолога в амбулаторных условиях, трое из них являются трансфузионно независимыми, за 30 мес наблюдения не были госпитализированы ни разу. Одна пациентка была дважды госпитализирована, трансфузионная зависимость сохранялась в первые 12 мес наблюдения, однако через год объем гемотрансфузий снизился на 70%, а в последние 18 мес она стала трансфузионно независимой.

Заключение. Ингибиторы JAK2-киназы являются эффективным методом терапии первичного миелофиброза, позволяющим значительно сократить выраженность клинических проявлений и осложнений заболевания, а также повысить качество жизни больных, снизить трансфузионную зависимость пациентов и необходимость в госпитализации.

Лямкина А.С., Поспелова Т.И., Маслова Л.М., Обгольц Ю.Н., Глушенкова Н.Ю.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ С ВЫСОКОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТЬЮ К ТЕРАПИИ

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630087,
г. Новосибирск, Россия; Городской гематологический центр, 630051, г. Новосибирск, Россия; ГБУЗ НСО
Городская клиническая больница №2, г. Новосибирск, Россия

Убедительно доказано, что получение полного цитогенетического ответа (ПЦО) приводит к значительному увеличению выживаемости больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ). Достижение большого молекулярного ответа (БМО) и стабильное снижение уровня транскрипта гена *bcr-abl* является достоверным предиктором длительного сохранения клинко-гематологической ремиссии и ПЦО, тогда как нарастание уровня транскрипта указывает на увеличение клеток опухолевого клона и возможную потерю ПЦО. Современная таргетная терапия ХМЛ позволяет добиться высокой доли достижения БМО и снизить риск прогрессирования заболевания.

Цель работы. Оценить современные результаты частоты достижения полного цитогенетического ответа и большого молекулярного ответа у больных ХМЛ на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназы.

Материалы и методы. В настоящее время в Новосибирске наблюдаются 79 больных хроническим миелолейкозом (средний возраст 44,7 года), получающих ингибиторы тирозинкиназы 1 и 2 поколения (иматиниб, нилотиниб), из них: 10 человек – первичные больные, принимающие ИТК менее 6 мес; 6 человек принимают ИТК нерегулярно и нарушают график посещения врача. Остальные 63 пациента регулярно получают терапию ИТК более 12 мес, из них в хронической

фазе заболевания находятся 98,4% пациентов, 1 больная – в фазе акселерации. Все больные получают ИТК в качестве 1-й и 2-й линии терапии (иматиниб, нилотиниб).

Результаты и обсуждение. Проанализированы результаты терапии в группе больных, регулярно получающих терапию ИТК более 12 мес (комплаентность в данной группе составляет более 85%). Пятилетняя выживаемость без прогрессии в ФА и БК составила 98,4%. Полный цитогенетический ответ на фоне терапии ИТК достигнут у 82,5% пациентов, продолжающих терапию, большой молекулярный ответ – у 63,5% больных. Первичная и вторичная резистентность к терапии иматинибом выявлена у 22,2% пациентов (14 человек). На терапию ИТК 2-го поколения (нилотиниб, дазатиниб) переведены 10 (15,9%) пациентов. На сегодняшний день более 6 мес ИТК 2-го поколения получают 4 человека, у всех получен полный цитогенетический ответ, у 3 – большой молекулярный ответ.

Заключение. Современная терапия ИТК позволяет добиться высокого процента полного цитогенетического ответа и большого молекулярного ответа, снизить риск прогрессирования хронического миелолейкоза и повысить общую выживаемость пациентов, являясь безопасной альтернативой аллогенной трансплантации стволовых клеточных клеток.

Майлян Д.Э., Эль-Хатиб М.А.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНТЕРВАЛЬНОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, 83003, г. Донецк, Украина

По данным ВОЗ, каждая 3-я женщина и каждый 6-й мужчина в мире страдает железодефицитной анемией (ЖДА). Высокая распространенность данной патологии отмечается у трудоспособного населения, что остается одной из важных проблем системы здравоохранения. Исходя из этого, увеличение эффективности лечения ЖДА остается одной из важнейших задач.

Цель работы. Определить эффективность использования интервальной нормобарической гипокситерапии (ИНГТ) в лечении ЖДА.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 32 пациента с установленным диагнозом ЖДА легкой степени тяжести. Они были разделены на две равноценные группы по 16 человек. Первой группе (контрольной) проводили лечение ЖДА согласно приказу МЗ Украины от 30.07.2010 № 647, во второй группе к стандартному лечению была добавлена ИНГТ (2 курсов по 10 сеансов с двухнедельным перерывом по общепринятой методике). При проведении процедуры максимальное снижение концентрации кислорода во вдыхаемой смеси достигало 12%. Определение гематологических показателей с помощью анализатора Advia 60 (Bayer) проводилось дважды: до лечения и на 6 недели от начала его проведения. Были определены такие показатели красной крови: уровень гемогло-

бина, количество эритроцитов, гематокрит, средний объем эритроцитов (MCV), среднее содержания гемоглобина в одном эритроците (MCH) и во всех эритроцитах (MCHC).

Результаты и обсуждение. До начала лечения между показателями красной крови в двух группах статистической разницы не отмечалось. На 6-й неделе от начала терапии у пациентов обеих групп отмечалось значимое повышение количества эритроцитов, гемоглобина, MCH, MCHC, MCV. При сравнении показателей красной крови между группами статистически значимыми оказались различия содержания гемоглобина, MCHC и MCV. Концентрация гемоглобина у пациентов второй группы была выше аналогичного показателя в контрольной: $127,5 \pm 3,3$ г/л и $116,3 \pm 3,5$ г/л соответственно ($p < 0,05$). Также во второй группе MCHC был достоверно выше, чем в первой: $27,6 \pm 1,2$ г/л и $31,5 \pm 1,2$ г/л ($p < 0,05$). Показатель MCV у пациентов с использованием комбинированного метода лечения вошел в значения референсного интервала, в отличие от такового в контрольной группе: $80,6 \pm 1,1$ фл и $74,3 \pm 1,6$ фл соответственно ($p < 0,05$).

Заключение. Использование ИНГТ в комбинированном лечении железодефицитной анемии позволяет увеличить эффективность лечебных мероприятий и существенно улучшить качество жизни такой категории пациентов.

Майоров А.С., Пантелеев М.А, Колядко В.Н.

СУБТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ДОЗЫ РИВАРОКСАБАНА ЗАЩИЩАЮТ ФАКТОР ХА ОТ ИНАКТИВАЦИИ АНТИТРОМБИНОМ

Кафедра биофизики физического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, 119991, г. Москва, Россия

Ривароксабан – конкурентный ингибитор фХа (K_i 0,3 нМ), принимающийся перорально для профилактики тромбозов при обширных ортопедических вмешательствах на нижних конечностях. Частота рецидивов тромбоза после отмены ривароксабана (Рива) выше, чем после отмены варфарина (ROCKET). Скорость связывания фХа с Рива в 4000 раз выше, чем с антитромбином (АТ), плазменным ингибитором, необратимо инактивирующим фХа. Было предположено, что комплекс фХа-Рива, диссоциируя, может образовывать пул свободного фХа и усиливать свертывание.

Цель работы. Исследовать кинетику инактивации фХа антитромбином в присутствии конкурентных ингибиторов.

Материалы и методы. Кинетику фХа (начальная концентрация 2,5 нМ) исследовали экспериментально и с помощью математического моделирования в очищенной системе, в присутствии АТ (3,5 мкМ), конкурентного ингибитора (0–100 нМ) и хромогенного субстрата S-2765 (0,4 мМ). Экспериментальная постановка: фХа инкубировался с АТ и Рива при 37°C в течение 45; 30; 20; 15; 10; 5; 2,5 и 0 мин; затем образец разводили в 10 раз буфером (Tris 50 мМ, NaCl 150 мМ, 0,1 мг/мл альбумина, pH 8,0) с хромогенным субстратом для детекции свободного фХа. Математическая модель: 8 обыкновенных дифференциальных уравнений, описывающих 3 реакции по закону действующих масс. Вычисления проводили в среде Wolfram Mathematica и COPASI.

Результаты и обсуждение. Экспериментально показано, что через 30 мин инкубации с Рива и АТ скорость гидролиза S-2765 составляет до 40% от скорости в начальный момент времени. В системе без Рива через 30 мин инкубации активность фХа не детектировалась. Моделирование показало, что в системе без Рива происходит инактивация фХа до 0 нМ за характерное время 200 с; добавление 5 нМ Рива приводило к быстрому (30 с) понижению уровня фХа до стационарного значения порядка 0,02 нМ, после чего активность фХа не изменялась. Начиная с 7-й мин симуляции, уровень фХа был в 2–10 раз выше в присутствии Рива, чем без него. Для произвольного конкурентного ингибитора найдены значения констант ассоциации (k_+) и диссоциации (k_-) комплекса фХа – ингибитор, при которых стационарный уровень фХа был максимальным. Соответствующие значения K_i составляли 1,25–13,3 нМ. При таких значениях констант было предсказано, что стационарный уровень фХа увеличивается до 10% (относительно начальной концентрации) при увеличении концентрации ингибитора до 20 нМ и далее спадает при концентрации выше 50 нМ.

Заключение. Конкурентные ингибиторы фХа защищают 1–10% активного фактора от инактивации АТ. Уровень «защищенного» фХа максимален при константе ингибирования от 1,3 до 13,3 нМ. При субтерапевтических концентрациях Рива свободный фХа может усиливать свертывания.

Малежик М.С.

СОСТОЯНИЕ ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ ОРВИ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ, ИМЕЮЩИХ ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ TOLL-4 (ASP299GLY) И TOLL-6 (SER249PRO) РЕЦЕПТОРОВ

ГБОУ ВПО ЧГМА Читинская государственная медицинская академия

Фагоцитоз является первым элементом защиты верхних дыхательных путей от внедрившейся инфекции. Главную роль в распознавании патогенна играют Toll-подобные рецепторы, которые входят в состав клеточных мембран всех иммунокомпетентных клеток. При полиморфных изменениях в генах Toll рецепторов нарушается контакт фагоцита с молекулой паттерна патогена, ограничивается внутриклеточный синтез медиаторов воспаления и формируется неполноценная защитная реакция.

Цель работы. Оценить состояние фагоцитоза у детей, часто болеющих ОРВИ при полиморфизме генов Toll-4 (Asp299Gly) и Toll-6 (Ser249Pro) рецепторов.

Материалы и методы. Исследования проводили в мазках крови. Базальную (без продигозана) и стимулированную (продигозаном) фагоцитарную активность нейтрофилов исследовали по их способности поглощать частицы латекса.

Результаты и обсуждение. Фагоциты больных детей, носителей полиморфизма генов Toll-4 рецепторов, реагируют на стимуляцию продигозаном очень слабо, особенно при гетерозиготном варианте (Asp/Gly). Фагоцитарный индекс и фагоцитарное число при этом значительно ниже, чем у больных без полиморфизма Toll-4 рецептора. Особенно ярко выражен фагоцитарный дефект при полиморфизме генов Toll-6 (Ser249Pro). Фагоцитарный индекс и поглотительная активность у генотипов Ser/Pro и Pro/Pro значительно ниже, чем у больных детей без полиморфизма гена Toll-6 рецепторов. Фагоциты гетерозиготного варианта Se/Pro и гомозиготного Pro/Pro практически не отвечают на стимуляцию.

Заключение. При полиморфизме генов сигнальных рецепторов Toll-4 и Toll-6 снижается способность к распознаванию соответствующего лиганда, что ограничивает активацию фагоцитов после встречи с патогенном

Малышева Ю.В.¹, Петроченко Е.П.¹, Тихомирова И.А.¹, Рябов М.М.², Кислов Н.В.²

ГЕМОСТАТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ У ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

¹ФГБОУ ВПО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского, 150000, г. Ярославль, Россия; ²Областная онкологическая больница, г. Ярославль, Россия

Существует тесная взаимосвязь между онкологическими заболеваниями и процессом тромбообразования; известно, что оперативное вмешательство связано с повышенным риском тромботических осложнений, которые являются второй по частоте причиной смерти онкологических больных, что обуславливает актуальность исследования гемостаза пациентов, которым показано хирургическое лечение. Определение патогенетических механизмов, регулирующих процесс тромбообразования, и ранняя диагностика тромботических осложнений позволяют минимизировать риски при оперативном лечении пациентов.

Цель работы. Целью исследования было оценить гемостатический потенциал при колоректальном раке в послеоперационном периоде.

Материалы и методы. Процесс свертывания крови и тромбоцитарный гемостаз были оценены у здоровых добровольцев ($n = 17$) и у пациентов с колоректальным раком ($n = 10$) на 3-й день после операции. Низкочастотный пьезоэлектрический тромбоэластограф Меднорд АРП-01М (Томск) был использован для анализа процесса свертывания цельной нестабилизированной крови. Концентрация тромбоцитов и их спонтанная агрегация были определены с помощью лазерного анализатора агрегации тромбоцитов АЛАТ-2 («Биола», Москва).

Результаты и обсуждение. Начальный показатель агрегатного состояния крови был увеличен на 47% в группе

больных ($p < 0,01$) в сравнении со здоровым контролем. Интенсивность протеолитического этапа образования сгустка была более чем в два раза выше ($p < 0,01$) по сравнению с нормой, интенсивность контактной фазы коагуляции была повышена более чем в 3 раза. Однако время свертывания крови было в пределах нормы. Агрегатное состояние крови на заключительном этапе формирования сгустка и структурные свойства сгустка (вязкость, плотность, пластичность) практически не отличались от контрольных значений. Количество тромбоцитов у пациентов было на 74% ($p < 0,01$) снижено по сравнению с контролем, отмечена активация тромбоцитов и переход к сфероидной форме клеток. Спонтанная агрегация тромбоцитов при колоректальном раке характеризовалась увеличенным средним радиусом агрегатов на 40% ($p < 0,01$) и 4-кратным повышением степени агрегации ($p < 0,001$), в то время как скорость агрегации была ниже на 72% ($p < 0,01$), чем в контроле.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что высокий риск тромботических осложнений у больных колоректальным раком в раннем послеоперационном периоде определяется увеличением интенсивности контактной фазы коагуляции, коэффициента тромбиновой активности и агрегационной активности тромбоцитов.

Работа выполнена за счёт гранта Российского научного фонда (проект № 14-15-00787).

Мальчикова А.О., Фролова И.Н., Клясова Г.А.

ЗНАЧЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ДИАГНОСТИКЕ ИНВАЗИВНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА (ИА) ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОЛИЧЕСТВА ГРАНУЛОЦИТОВ В КРОВИ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Длительная гранулоцитопения – фактор риска для ИА легких.

Цель работы. Оценить значение лабораторных исследований в диагностике ИА легких у больных с гемобластозами в зависимости от количества гранулоцитов в крови.

Материалы и методы. В проспективное исследование (2010–2015) включали больных с гемобластозами и вероятным ИА легких (критерии EORTC/MSG, 2008 г.), которым выполняли одновременно исследование культуры *Aspergillus* в жидкости бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛ), определение галактоманна (ГМ) в БАЛ и в сыворотке крови. Определение ГМ проводили с помощью Platelia *Aspergillus* (Bio-Rad, США). ГМ считали положительным в жидкости БАЛ от 1,0 и более, в сыворотке крови – от 0,5 и более. Идентификацию *Aspergillus* до вида проводили на агаре Чапека или Сабуро.

Результаты и обсуждение. В исследование были включены 128 больных, из них с гранулоцитопенией (гранулоциты менее $0,5 \times 10^9/л$) были 50 (39%). Основным заболеванием был острый лейкоз (55%), далее следовали лимфомы (21%), множественная миелома (18%), другие (5%). Все три теста были положительными только у 4 (3%) больных. Положительный ГМ был выявлен в жидкости БАЛ в 91 (71%) случае, в сыворотке крови – в 21 (16%). Культура *Aspergillus* была получена в

74 (58%) образцах БАЛ, из них в монокультуре – в 66 (89%) и в сочетаниях с другими видами *Aspergillus* – в 8 (11%). Было выделено 82 штамма *Aspergillus*. Видовое разнообразие, представленное 13 видами: 19 (29%) *A.fumigatus*, 16 (24%) *A.flavus*, 9 (14%) *A.niger*, 4 (6%) *A.sydowii*, 4 (6%) *A.nidullans*, 3 (4,5%) *A.versicolor*, 2 (3%) *A.ochraceus*, 2 (3%) *A.candidus*, 2 (3%) *A.alliaceus*, 2 (3%) *A.terreus*, 3 (4,5%) других (*A.carneus*, *A.oryzae*, *A.restrictus*). Положительный ГМ в сыворотке крови у больных с гранулоцитопенией определяли достоверно чаще в сравнении с больными без гранулоцитопении (26% против 10%; $p = 0,02$). Наличие гранулоцитопении или отсутствие ее не повлияли на положительные результаты ГМ в жидкости БАЛ (86% против 67%; $p = 0,17$) и выделение культуры *Aspergillus* из жидкости БАЛ (54% против 60%; $p = 0,48$).

Заключение. При подозрении на ИА легких у больных с гемобластозами необходимо применять культуральные (получение культуры *Aspergillus*) и серологические (определение ГМ в БАЛ и в сыворотке крови) методы исследования. Значимо чаще положительные значения ГМ в сыворотке крови определяли у больных с гранулоцитопенией. Частота выявления в жидкости БАЛ культуры *Aspergillus* и определение положительных значений ГМ были сопоставимыми у больных с наличием и без гранулоцитопении.

Мангасарова Я.К., Ковригина А.М., Мисюрина А.Е., Магомедова А.У., Нестерова Е.С., Кравченко С.К.

МЕДИАСТИНАЛЬНАЯ ЛИМФОМА «СЕРОЙ ЗОНЫ»

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Медиастинальная лимфома «серой зоны» (МЛСЗ), или В-клеточная лимфома неклассифицируемая, занимающая промежуточное положение между диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) и классической лимфомой Ходжкина (ЛХ) была выделена в отдельную нозологическую группу в классификации ВОЗ (2008) на основании морфоиммунологических характеристик. Встречаемость МЛСЗ крайне невелика, однако увеличивается при исследовании репрезентативного операционного материала. Морфоиммунологическая диагностика данного вида лимфомы подчас может представлять трудности, особенно в случаях метастатически возникших опухолей, когда иммунофенотип ПМВККЛ или ЛХ в дебюте заболевания не вызывает сомнений. В мировой гематологической практике не разработано единого подхода лечения МЛСЗ, применяют протоколы лечения как для ДВККЛ, так и для ЛХ.

Цель работы. Охарактеризовать клиничко-морфоиммунологические особенности МЛСЗ, проанализировать эффективность терапии больных МЛСЗ.

Материалы и методы. В ФГБУ ГНЦ МЗ РФ из 113 больных В-клеточной лимфомой с первичным вовлечением средостения у 6 (5,3%) установлен диагноз МЛСЗ (согласно ВОЗ по классификации 2008 г.). Медиана возраста больных МЛСЗ составила 28 (26–45) лет, повышение активности лактатдегидрогеназы выявлено

у 4 (77%) из 6 больных, bulky mediastinal disease – у 6 (100%) из 6.

Результаты и обсуждение. У 2 из 6 пациентов верифицирован 1 морфоиммунологический вариант (МВ) МЛСЗ (опухоль морфологически представлена преимущественно компонентом В-крупноклеточной лимфомы), у 2 из 6 – 2 МВ (опухоль морфологически представлена преимущественно компонентом лимфомы Ходжкина), у 2 из 6 – 3 МВ (перекрестная морфоиммунологическая картина). В результате проведенного лечения (BEACOPP14, m-NHL-BFM-90, EP-OSN) у 3 (60%) из 5 больных констатирована прогрессия заболевания. В результате терапии 2-й линии у 2 из 3 удалось достигнуть полной ремиссии (ПР) заболевания, у 1 из 5 больного констатировано первично резистентное течение заболевания. Медиана наблюдения за больными МЛСЗ составила 10 мес. В настоящий момент все больные живы, 4 из 5 находятся в ПР. Общая и бессобытийная выживаемость в течение года составили 100% и 40% соответственно.

Заключение. МЛСЗ является вариантом агрессивной В-клеточной лимфомы, характеризующейся частыми рецидивами, прогрессированием заболевания. Целесообразна интенсификация химиотерапии 1-й линии с проведением ранней консолидации ремиссии с помощью аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови.

Марченко Е.Н., Бордюгова Е.В., Дудчак А.П., Юлдашева С.А.

БОЛЕЗНЬ ВИЛЛЕБРАНДА III ТИПА У РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького; Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака

Болезнь Виллебранда (МКБ-Х: D68.0.) – заболевание с генетически обусловленным нарушением сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза в результате количественного и качественного дефекта синтеза фактора Виллебранда (ФВ). В норме при повреждении тканей ФВ инициирует адгезию тромбоцитов к стенке сосуда и стабилизирует циркулирующий фактор свертывания VIII за счет комплексообразования с ним, предупреждая кровотечение. Болезнь Виллебранда III типа (очень низкое содержание фактора Виллебранда и VIII фактора) встречается редко.

Цель работы. Представить клинический случай болезни Виллебранда III типа у ребенка раннего возраста.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ истории болезни и амбулаторной карты развития ребенка с клиническими проявлениями болезни Виллебранда III типа.

Результаты и обсуждение. Девочка П., 2-х лет, поступила в отделение онкогематологии для детей с жалобами на большое количество синяков, кровоточивость десен. Первые геморрагии на коже туловища и конечностей появились на первом году жизни. На втором году жизни наряду с кожными геморрагиями отмечалась непостоянная умеренная кровоточивость десен при прорезывании зубов. Ребенок от VII беременности, II родов в срок. Масса

тела при рождении 2950 г. Семейный анамнез не отягощен. При поступлении состояние и самочувствие удовлетворительное. Кожные покровы бледные, на туловище, нижних конечностях множество экхимозов различной формы и размеров с гематомным компонентом. Слизистая десен кровоточит. Периферические лимфоузлы не увеличены. Живот мягкий, безболезненный, печень на 2,5 см ниже реберной дуги, селезенка не определяется. Стул регулярный, моча светлая. В периферической крови: Hb 10⁸ г/л, эр. 2,9 Т/л, тр. 214 г/л, лейкоц. 8,4 г/л, э. 2, ю. 1, п. 1, с. 21, л. 69, м. 6; СОЭ 10 мм/ч, длительность кровотечения больше 8 мин. Агрегация с ристомидином 2% (N 55–100); агрегация с АДФ 54% (N 55–75); агрегация с коллагеном 68, тромбиновое время 14,2 с, активированное частичное тромбопластиновое время 49,6 с (N 24,3–35), протромбин по Квику 95,8%, протромбиновый индекс 96% (N 90–105%), фактор Виллебранда 3% (N 50–200), содержание фактора VIII 4,3% (N 50–200). На основании жалоб, анамнеза, данных объективного и лабораторного обследований диагностирована болезнь Виллебранда, III тип, тяжелое течение. Ребенку проведена заместительная терапия концентратом ФВ.

Заключение. Болезнь Виллебранда III типа – редкий вариант геморрагического диатеза, клинические проявления которого реализовались у ребенка в раннем возрасте.

Матюхина Н.М.¹, Бутылин П.А.¹, Силютин А.А.¹, Сиordia Н.Т.¹, Лисина Е.Г.³, Сендерова О.М.², Ломаиа Э.Г.¹, Зарицкий А.Ю.¹

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ КАЛЬРЕТИКУЛИНА У ПАЦИЕНТОВ С Rh НЕГАТИВНЫМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НЕОПЛАЗИЯМИ

¹ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», 197341, г. Санкт-Петербург, Россия; ²Иркутская региональная клиническая больница, г. Иркутск, Россия; ³Чувашская региональная клиническая больница, г. Чебоксары, Россия

Со времени открытия мутаций в 9-м экзоне гена кальретикулина CALR в 2013 г. прошло уже более 2 лет. За это время описано более чем 10 различных типов перестроек, в основном делеций и инсерций, встречающихся при Ph- миелолифолиферативных заболеваниях (МЛН). Все мутации сопровождаются сдвигом рамки считывания и образованием альтернативной последовательности на С-конце белка. Исследование роли различных вариантов мутаций CALR в патогенезе и прогрессии Ph- МЛН является важной современной задачей.

Цель работы. Целью данного исследования является исследование распределения вариантов мутаций в 9-м экзоне гена кальретикулина в популяции больных с Ph-МЛН.

Материалы и методы. ДНК была получена из периферической крови больных с диагнозами истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), первичный миелофиброз (ПМФ). Определение мутаций JAK2 V516F и MPL W515L/K проводили с помощью аллель-специфической ПЦР с детекцией флуоресценции используя наборы ООО «ГеноТехнология». Определение мутаций в 9-м экзоне проводили как описано ранее (Nan-

galia J., et al., 2013). Последовательность мутантной аллели и аллели «дикого» типа определяли с помощью Сэнгерского секвенирования. Анализ проводили с использованием программного обеспечения Ugene.

Результаты и обсуждение. В исследование включены 188 больных Ph- МЛН. При этом с диагнозом ИП – 52, ЭТ – 69, ПМФ – 67 больных. У всех больных ИП обнаружена мутация JAK2 V516F, мутаций в гене кальретикулина не обнаружено. В группе больных ЭТ и ПМФ JAK2 V616F – 43,5 и 52% соответственно. Мутации MPL W515L/K обнаружены у 1 (1,5%) больного ЭТ и у 2 (3%) – ПМФ. У 23% и 18% больных ЭТ и ПМФ не обнаружено исследуемых мутаций. Мутации в 9-м экзоне гена кальретикулина обнаружены у 32% больных ЭТ и у 27% – ПМФ. При этом количество инсерций статистически значимо выше в группе ЭТ 13% против 6% в ПМФ; а количество делеций было сходно: 19% в случае ЭТ и 21% у ПМФ.

Заключение. Обнаруженное в исследованной популяции больных МЛН распределение мутаций в 9-м экзоне гена кальретикулина соответствует описанному в литературе.

Мисюрин В.А.¹, Мисюрин А.В.¹, Мисюрина А.Е.², Финашутин Ю.П.¹, Кесаева Л.А.¹, Лыжко Н.А.¹, Тихонова В.А.¹, Сальник А.А.¹, Слётин С.Ю.¹, Степанова С.С.¹, Комаров И.Г.¹, Марьин Д.С.², Нестерова Е.С.², Марголин О.В.², Барях Е.А.², Кравченко С.К.²

СВЯЗЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЛИМФОМ С ПРОФИЛЕМ ЭКСПРЕССИИ РАКОВО-ТЕСТИКУЛЯРНЫХ ГЕНОВ

¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия; ²ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Патогенез злокачественных В-клеточных лимфом протекает не молниеносно, как в случае острых лейкозов, а может проходить в течение нескольких лет (ДВКЛ), и даже десятилетий (ФЛ). Активность раково-тестикулярных генов (РТГ) при В-клеточных лимфомах возможна вследствие накопления мутаций в период развития.

Цель работы. Мы полагаем, что активность РТГ прямо коррелирует с протяженностью патогенеза В-клеточных лимфом.

Материалы и методы. Для количественного определения уровня экспрессии мРНК РТГ NY-ESO-1, MAGEA1, PASD1, SCP1, SEMG1, SPANXA1, SSX1 и PRAME использовался метод RQ PCR. мРНК из лимфатических узлов (ЛУ) 27 больных с диагнозом лимфома Ходжкина (ЛХ); ЛУ 17 больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ); 22 ЛУ больных фолликулярной лимфомой (ФЛ); 6 ЛУ больных лимфомой Беркитта (ЛБ); 11 ЛУ больных лимфомой из клеток мантийной зоны (ЛМЗ); 8 ЛУ больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой (ПМВКЛ); 8 ЛУ больных лимфомой из клеток маргинальной зоны (ЛКМЗ). Больные были первичными.

Результаты и обсуждение. В ЛУ больных ЛХ выявлен профиль экспрессии генов: NY-ESO-1 – в 6/27 случаях; MAGEA1 – 2/27; PASD1 – 4/27; SCP1 – 3/27; SEMG1 –

7/27; SPANXA1 – 4/27; SSX1 – 2/27 и PRAME – 17/27. В ЛУ больных ФЛ ген MAGEA1 – в 1/22; SCP1 – 3/22; SEMG1 – 8/22; SPANXA1 – 7/22 и PRAME – 14/22. В ЛУ больных ЛБ экспрессировался ген SEMG1 – 1/6. У больных ЛМЗ наблюдалась экспрессия гена NY-ESO-1 – 1/11; SEMG1 – 3/11; SPANXA1 – 3/11; SSX1 – 1/11 и PRAME – 3/11. У больных ДВКЛ экспрессировались гены NY-ESO-1 – 1/17; SEMG1 – 4/17; SSX1 – 3/17 и PRAME – 1/17. У больных ПМВКЛ мРНК гена NY-ESO-1 была обнаружена в 3/8; SEMG1 – 2/8; SPANXA1 – 2/8 и PRAME – 3/8. Наконец, в ЛУ больных ЛКМЗ экспрессировались гены SCP1 – 1/8 случаях; SEMG1 – 2/8; SSX1 – 1/8 и PRAME – 1/8. С наибольшей частотой РТГ были активны у больных с диагнозом ЛХ. В данной группе экспрессия РТГ наблюдалась чаще, чем у больных ФЛ ($p = 0,048$), ЛБ ($p = 0,001$), ЛМЗ ($p = 0,022$), ДВКЛ ($p = 0,009$), ЛКМЗ ($p = 0,003$) и достоверно чаще, чем у больных ПМВКЛ ($p = 0,12$). Уровни экспрессии РТГ при ЛХ были существенно выше, чем при других В-клеточных лимфомах.

Заключение. Мы показали, что время патогенеза неходжкинских лимфом сопровождается постепенным увеличением числа активных РТГ в ЛУ. При ЛХ РТГ активны, но их уровни экспрессии существенно ниже. Это может объясняться небольшой массой клеток в составе опухоли при ЛХ.

Мисюрина А.Е., Ковригина А.М., Мисюрин В.А., Мисюрин А.В., Барях Е.А., Обухова Т.Н., Кравченко С.К.

КОРРЕЛЯЦИЯ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКА MYC С ТРАНСКРИПЦИОННОЙ АКТИВНОСТЬЮ ГЕНА С-MYC У БОЛЬНЫХ ДИФфуЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия; ³ООО «Генотехнология», г. Москва, Россия; ⁴ ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения города Москвы, 123182, г. Москва, Россия

Фактор MYC увеличивает пролиферативную активность В-клеток независимо от механизма, который привел к активации его экспрессии. Среди причин повышения уровня экспрессии MYC у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ) могут быть транслокации с участием гена с-MYC, амплификация гена, мутации в регуляторных генах, нарушение деградации мРНК, регуляция экспрессии гена на уровне микроРНК. В большинстве случаев при наличии перестройки или амплификации гена с-MYC – экспрессия белка более 70% опухолевых клеток.

Цель работы. Сопоставить уровень экспрессии MYC, определяемый методом иммуногистохимического окрашивания (ИГХ), с количеством мРНК гена с-MYC, определяемого методом RQ-PCR, у больных ДВКЛ.

Материалы и методы. В исследование включен 51 больной ДВКЛ, проходивший лечение в ФГБУ ГНЦ МЗ РФ с 2004 по 2013 гг. Опухолевые образцы окрашивались антителами к BCL-2 (клон 124, Dako) и MYC (клон Y69, Eritomics). Пороговые значения экспрессии для MYC и BCL-2 были выбраны на основании ранее опубликованных данных ($\geq 40\%$ и $\geq 50\%$ соответственно) (N. Johnson et al., 2012). Данные стандартного цитогенетического исследования были доступны у 19 больных. В одном случае была выявлена транслокация t(8;14)(q24;q32). В остальных случаях

выполнялось FISH исследование с зондами Vysis LSI MYC Dual color, Break Apart Rearrangement Probe, Vysis LSI BCL-2 Dual color, Break Apart Rearrangement Probe. Перестроек генов с-MYC и BCL-2 не выявлено. RQ-PCR была выполнена на 17 образцах мРНК, выделенной из парафиновых блоков опухоли, с целью оценки уровня экспрессии мРНК генов с-MYC и BCL-2. Оценку уровня экспрессии проводили относительно контрольного гена ABL. Для определения корреляции результатов ИГХ и RQ-PCR использовался корреляционный анализ (рассчитывался коэффициент R2) (SAS 9.3).

Результаты и обсуждение. В 18/50 (36%) случаев в отсутствие перестройки гена с-MYC выявлялась экспрессия белка MYC $\geq 40\%$. В 27/43 (63%) случаев в отсутствие перестройки BCL2 экспрессия BCL-2 была $\geq 50\%$. Медиана уровня экспрессии мРНК гена с-MYC составила 1748% (492–5408%). В случае с транслокацией t(8;14)(q24;q32) уровень экспрессии мРНК с-MYC был выше медианы (3940%). Мы наблюдали тенденцию к увеличению уровня экспрессии белка MYC при возрастании количества мРНК гена с-MYC ($R^2 = 0,13$; $p = 0,08$).

Заключение. Уровень экспрессии белка MYC при иммуногистохимическом исследовании соотносится с транскрипционной активностью гена с-MYC, определяемой методом RQ-PCR, в случаях без перестройки гена с-MYC.

Михайлова Е.А., Фидарова З.Т., Устинова Е.Н., Шитарева И.В., Кожурин С.В., Двирник В.Н., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н.

ХЕЛАТОРНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ РЕФРАКТЕРНОЙ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Рефрактерная апластическая анемия (РАА) характеризуется отсутствием ответа на современные программы ИСТ, сохранением глубокой цитопении и зависимости от гемотрансфузионной терапии. Нарушение обмена железа у больных АА связано как с патогенезом заболевания, так и многочисленными трансфузиями донорских эритроцитов. Перегрузка железом диктует необходимость проведения таким больным хелаторной терапии. Назначение хелаторов нередко становится необходимым в условиях продолжающейся иммуносупрессии циклоспирином А (ЦА). Сочетанное применение деферазирокса и ЦА может сопровождаться нарушением функции почек, так как оба препарата в определенной степени нефротоксичны (Lee et al., 2010).

Целью работы стало изучение возможности сочетанной терапии ЦА и деферазироксом у больных РАА.

Материалы и методы. В анализ включены 10 больных РАА в возрасте от 25 до 44 лет, мужчины – 5, женщины – 5, находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, срок наблюдения от 6 до 12 мес. Больные получали ЦА в суточной дозе 250–300 мг, деферазирокс в суточной дозе 20 мг/кг и трансфузии донорских эритроцитов от 1 до 4 раз в месяц. Уровень сывороточного ферритина (СФ) использовался в качестве основного показателя перегрузки железом (N 11–160 нг/мл). Функция почек контролировалась концентрацией креатинина (КК) в сыворотке крови (N 40–110 мкмоль/л). Критической в плане отмены или сни-

жения дозы деферазирокса считалась КК в сыворотке крови в 2 и более раза выше верхней границы нормы.

Результаты. Начало приема деферазирокса в дозе 20 мг/кг в день сопровождалось у 2 из 10 больных РАА появлением желудочно-кишечных расстройств (тошнота, диарея), которые были купированы изменением времени приема препарата и диетой. До назначения хелатора КК в сыворотке колебалась в пределах нормы: 48–109 мкмоль/л (Me 83 мкмоль/л). В процессе лечения у 7 из 10 больных КК в сыворотке оставалась в нормальных значениях. У 2 больных на 6-м и 9-м месяце отмечалось временное повышение данного показателя (до 160 мкмоль/л) не превышающее критического значения и быстрая нормализация при повторных исследованиях (в течение 1–2 нед) без изменения суточной дозы препарата. Только у 1 больной суточная доза была снижена до 10 мг/кг в связи с повышением КК в сыворотке через 3 мес до 230 мкмоль/л с последующей нормализацией этого показателя. У всех больных происходило снижение СФ на фоне лечения: до начала хелаторной терапии Me 2870 (6270–1430) нг/мл и через 6 мес Me 1824 (3023–1000) нг/мл. У 1 больной РАА через 10 мес от начала лечения была отмечена положительная динамика Hb (с 69 до 96 г/л) и прекращение зависимости от трансфузий донорских эритроцитов.

Заключение. Сочетание ЦА и деферазирокса в программах лечения больных РАА не сопровождается высокой токсичностью при четком контроле доз препаратов и мониторинге показателей функции почек.

Моисеева Т.Н., Шитарева И.В., Аль-Ради Л.С., Носова Н.А., Ковригина А.М.

В-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА, НЕКЛАССИФИЦИРУЕМАЯ, С ЧЕРТАМИ ПРОМЕЖУТОЧНЫМИ МЕЖДУ ДИФFUЗНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ И КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Нозология введена в классификацию ВОЗ в 2008 г., прежнее название – медиастинальная лимфома «серой зоны». Встречается в 1% случаев при диагностике всех лимфопролиферативных заболеваний. Тактика терапии не разработана.

Цель работы. Описание клинического случая данной лимфомы.

Материалы и методы. Пациент М., 42 лет, впервые обратился в ГНЦ в октябре 2014 г. В анамнезе: в 2005 г. выявлена массивная опухоль переднего средостения с прорастанием передней грудной стенки. В 2006 г. проведена резекция опухоли тела и рукоятки грудины, прилегающей части I–III ребер справа, медиальной головки правой ключицы, гистологически – саркома мягких тканей. В 2007 г. при гистологическом пересмотре (РОНЦ) – диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ). Проведена ПХТ по программе NHL-BFM-90, достигнута полная ремиссия заболевания. В 2014 г. возник кожный зуд, фебрильная лихорадка, потливость, боли в поясничной области. При КТ грудной и брюшной полостей, забрюшинного пространства, УЗИ периферических лимфатических узлов (ЛУ) патологии не выявлено. В трепанобиоптате гипоплазия костного мозга. При МРТ крестца выявлен опухолевый инфильтрат 1 см в области S5. В 2015 г. при МРТ выявлен опухолевый инфильтрат 118 × 82 × 66 мм на уровне L3–L5 с вовлечением мышц поясничной области, прорастанием в спинно-мозговой канал.

Результаты и обсуждение. Выполнена биопсия с гистологическим и гистохимическим исследованием, обследование. Установлен диагноз: лимфома Ходжкина (ЛХ), нодулярный склероз II типа IV стадия с вовлечением шейных, аксиллярных, медиастинальных, внутрибрюшных и забрюшинных ЛУ до 30 мм, печени, селезенки, костного мозга. Исходно в гемограмме: Hb 104 г/л; тромбоцитоз 529 тыс/мкл; лейкоцитоз $22,6 \times 1$ тыс/мкл; лимфопения 10%; ускоренное СОЭ 52 мм/ч. Учитывая анамнез, проведено исследование первичного биоптата опухоли от 2007 г. и уточнено, что опухоль исходно имела гистологические и гистохимические признаки обеих лимфом – и ДВККЛ и ЛХ, что позволяет отнести данный случай к неклассифицируемой лимфоме, занимающей промежуточное положение между ДВККЛ и классической ЛХ. Больному в 2015 г. проведено 8 курсов ПХТ по программе BEACOPP-14. При контрольном обследовании констатирована полная клинико-гематологическая ремиссия, подтвержденная ПЭТ.

Заключение. Данный вид лимфомы является редкой, сложной в диагностике и терапии нозологией. Выявление у пациента «второго» лимфопролиферативного заболевания требует пересмотра гистологических препаратов предыдущей биопсии. Для выяснения оптимальной тактики лечения данной нозологии требуется длительное наблюдение за когортой подобных пациентов.

Моор Ю.В., Хальзов К.В., Поспелова Т.И.

ИЗУЧЕНИЕ МОТИВОВ К БЕЗВОЗМЕЗДНОМУ ДОНОРСТВУ НА РЕГУЛЯРНОЙ ОСНОВЕ У ДОНОРОВ ЦЕНТРА КРОВИ

ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови»; ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630087, г. Новосибирск, Россия;

Безвозмездное и регулярное донорство является главным условием безопасности компонентов крови и эффективного функционирования Службы крови. Новосибирск – третий по численности населения город России. Для Новосибирской области характерна высокая степень урбанизации населения: городскими жителями являются 77,9% населения, сельскими – 22,1%. Чтобы выстроить эффективную коммуникационную кампанию по пропаганде донорства в мегаполисе необходимо определить мотивации к донорству среди посетителей центра крови, идентифицирующих себя как доноры, так как именно мотивы участия в донорстве – ключевой

момент в понимании того, как строить региональную коммуникационную программу по пропаганде донорства крови.

Цель работы. Изучение основных мотивов к донорству среди посетителей Новосибирского центра крови (далее НЦК) и предпосылок для развития регулярного безвозмездного донорства в Новосибирске.

Материалы и методы. Изучение результатов опроса и самостоятельно заполненных донорами анкет, содержащих ряд общих вопросов.

Результаты и обсуждение. Дважды с годовым интервалом в НЦК проводилось анкетирование

действующих доноров. Всего приняло участие в опросах 1146 человек: 687 респондентов при первом анкетировании, из них 255 женщин и 432 мужчины и 459 респондентов при втором анкетировании, из них 186 женщин и 273 мужчины. Респондентам было предложен выбор из 7 вариантов ответа на вопрос о том, почему они стали донорами с возможностью дополнить список другими, важными именно для них мотивами. На первое место с большим отрывом вышла позиция «желание помочь близкому или больному, нуждающемуся в переливании крови», она стабильно собирала большое число голосов (более 50%). Наиболее упоминаемые мотивы участия в донорстве крови, кроме желания помочь больному/ близкому человеку, проверить здоровье (около 40% голосов) и пример друзей (20%). Независимо от пола и возраста лидирует желание помочь не только

родственнику, но и незнакомому, оказавшемуся в беде, человеку. Многие из респондентов-мужчин отмечают возможность проверить свое здоровье (около 40%, а также престижность донорства (20%), особенно средняя возрастная группа. Женщины среди прочего отмечают важность примера друзей и знакомых, а также любопытство. Частота такого мотива, как материальная заинтересованность составила лишь 5%.

Заключение. На основании полученных результатов, можно говорить о доминировании предпосылок для развития регулярного безвозмездного донорства в центре крови, так как преобладает альтруистический настрой донорского сообщества, проживающего на территории такого высоко урбанизированного региона, как Новосибирская область.

Морозов С.В.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта»; ГБУЗ КО «Центральная городская клиническая больница», 236016, г. Калининград, Россия

Иммунная тромбоцитопения относится к группе приобретённых иммунных тромбоцитопений с аутоиммунным механизмом разрушения тромбоцитов. Заболевание считается орфанным: частота выявления новых случаев тромбоцитопенической пурпуры составляет от 10 до 125 на 1 млн населения в год.

Цель работы. Оценить эффективность методов лечения иммунной тромбоцитопенической пурпуры.

Материалы и методы. В исследование включено 17 больных ИТП, зарегистрированных в Калининградской области и находящихся на диспансерном учете у врача-гематолога.

Результаты и обсуждение. Возраст больных ИТП от 20 до 54 лет, средний возраст больных на момент появления клинической картины 39,4 года. Диагноз ИТП устанавливается на основании данных о клинических проявлениях, гемограммы, миелограммы. Из 17 больных только у 29% больных имелись клинические проявления – геморрагический синдром в виде носовых, десневых кровотечений, кожно-геморрагического синдрома, маточных кровотечений. Средний уровень тромбоцитов у пациентов до лечения составил $39,7 \times 10^9/\text{л}$, при этом среди тех, у кого имелась клиника, средний уровень тромбоцитов составил $12,2 \times 10^9/\text{л}$. При морфологическом исследовании костного мозга у пациентов выявлена гиперплазия мегакариоцитарного ростка, мегакариоциты «без отшнуровки тромбоцитов», «не деятельные».

Согласно современным подходам к лечению ИТП, всем пациентам проводилась терапия ГКС (1-ю неделю 1 мг/кг в сутки из расчета на преднизолон и 2-ю неделю 2 мг/кг в сутки из расчета на преднизолон) и ромипластимом, спленэктомия проводилась только в 40% случаев. Анализ уровня тромбоцитов при различных видах лечения ИТП показал, что на фоне терапии ГКС количество тромбоцитов к концу второй недели лечения увеличилось в 2 раза (с 12 до $36 \times 10^9/\text{л}$). После спленэктомии у всех пациентов сохранился геморрагический синдром, уровень тромбоцитов остался без изменений. На фоне лечения ромипластимом отмечается повышение уровня тромбоцитов до $400 \times 10^9/\text{л}$. Среди осложнений терапии ромипластимом у всех пациентов было отмечено гриппоподобное состояние в 1-й день после начала лечения, которое проявилось в виде субфебрильной температуры и заложенности носа. У одного больного после спленэктомии назначение ромипластима оказалось неэффективным.

Заключение. Распространенность ИТП в Калининградской области составляет 1,7:100 000 человек. Изучение различных методов лечения ИТП показало высокую эффективность ромипластима по сравнению с другими ранее известными методами. Терапия ромипластимом улучшает качество жизни пациентов, так как купирует геморрагический синдром и не вызывает тех осложнений, которые имеют место при применении других методов лечения.

Мустьяц В.Г., Корчмару И.Ф., Мереуцэ И.Е., Мустьяцэ Л.З., Робу М.В.

ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемицану, Институт онкологии, г. Кишинев, Республика Молдова

Менеджмент хронического миелолейкоза (ХМЛ) остается актуальной проблемой гематологии ввиду часто несвоевременной диагностики и начала лечения на позднем этапе хронической фазы, что снижает показатели выживаемости и качество жизни больных.

Цель работы. Изучение эпидемиологических и клинических особенностей ХМЛ.

Материалы и методы. В исследование включены 125 больных ХМЛ, наблюдавшихся в Институте онкологии Молдовы в 2007–2014 гг. Посредством гематологических и цитогенетических анализов хроническая фаза диагностирована у 113 (90,4%) больных, фаза акселерации и бластный криз – у 12 (9,6%).

Результаты и обсуждение. Распространенность ХМЛ растет в динамике: 2004 г. – 2,11%⁰⁰⁰, 2010 г. – 3,4%⁰⁰⁰, 2014 г. – 4,16%⁰⁰⁰. Возраст больных варьировал в пределах от 19 до 81 года (медиана возраста 46,1 ± 2,13 года), что указывает на преимущественное поражение работоспособного населения. Соотношение мужчин и женщин – 1,4:1. При дискриминантном анализе факторов поздней диагностики коэффициент канонической корреляции (ККК) был выше при олигосимптоматическом начале ХМЛ (0,548), недостаточном уровне санитарной грамотности пациентов

(0,525). В 59,6 ± 4,99% случаев отмечалось длительное воздействие солнечных лучей (ККК 0,479). Различалась ($p < 0,05$) 3-летняя выживаемость у мужчин (51%) и женщин (66%). У пациентов, включенных в Glivec® International Patient Assistance Program (GIPAP), показатель 3-летней выживаемости составил 66% и превзошел таковой ($p < 0,05$) у больных, пролеченных конвенциональной химиотерапией ± интерферон α (44,5%). Продолжительность жизни была меньше в возрастных группах 20–29 лет (43,13 ± 2,8 мес) и свыше 70 лет (43,14 ± 3,92 мес).

Заключение. ХМЛ поражает чаще работоспособное население мужского пола. Длительное воздействие солнечных лучей можно считать предрасполагающим фактором в развитии ХМЛ. Олигосимптоматическое начало, недостаточный уровень санитарной грамотности пациентов служат факторами поздней диагностики ХМЛ. Мужской пол, возрастные группы 20–29 лет и свыше 70 лет могут рассматриваться как неблагоприятные прогностические факторы. Участие больных ХМЛ в GIPAP значительно улучшило непосредственные и отдаленные результаты лечения, способствуя их физической реабилитации, восстановлению трудоспособности и социальной реинтеграции.

Назарова Е.Л., Шардаков В.И., Демьянова В.Т., Ноговицына А.С., Докшина И.А., Зотина Е.Н.

ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ГАПЛОТИПОВ ГЕНОВ ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ ИНДОЛЕНТНЫХ И АГРЕССИВНЫХ ФОРМАХ В-КЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ С УЧЕТОМ ГЕНДЕРНЫХ РАЗЛИЧИЙ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, 610027, г. Киров, Россия

Установлено, что однонуклеотидные замены в промоторном регионе генов врожденного иммунного ответа, в частности, толл-подобных рецепторов (toll-like receptors – TLR), ассоциированы с риском развития опухолей лимфатической системы и особенностями их течения.

Цель работы. Оценка мутационного статуса генов TLR в качестве прогностического критерия при индолентных и агрессивных типах В-клеточных опухолей лимфатической системы (В-ОЛС).

Материалы и методы. Проведен анализ распределения полиморфных участков генов TLR в 146 случаях В-ОЛС – хроническом лимфолейкозе/лимфоме из малых лимфоцитов (ХЛЛ/ЛМЛ), 75 больных, или 51,4%) и множественной миеломе (ММ, 71 больной, или 48,6%). Среди обследованных наблюдалось 28 (19,2%) мужчин и 43 (29,5%) женщины с ММ, а также 46 (31,5%) мужчин и 29 (19,8%) женщин с ХЛЛ/ЛМЛ. Геномное тестирование семи полиморфных участков пяти генов TLR (TLR2, 3, 4, 6, 9) проводили методом ПЦР. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. У мужчин, в отличие от женщин, при ММ достоверно чаще выявлялся мутантный генотип гена TLR6 (C-174G) (32,1% vs. 11,9%; $\chi^2 = 4,30$; $p = 0,04$; OR = 3,51; 95%CI: 1,03–11,94).

У них при ХЛЛ/ЛМЛ с большей частотой, чем у женщин, выявлялся мутантный аллель гена TLR2 (Arg753Gln) (16,3% vs. 5,2%; $\chi^2 = 4,17$; $p = 0,04$; OR = 3,57; 95%CI: 0,99–12,94) и реже гаплотипы с мутантным аллелем гена TLR4 (Asp299Gln). Кроме того, отмечены различия в частоте распределения гаплотипов гена TLR3 (Phe421Leu) у мужчин при ММ и ХЛЛ/ЛМЛ. Заболевание с индолентным характером течения (ХЛЛ/ЛМЛ) ассоциировалось с большей частотой присутствия мутантного аллеля (40,2% vs. 21,4%; $\chi^2 = 5,55$; $p = 0,02$; OR = 2,47; 95%CI: 1,15–5,29). Выявлены различия и у женщин с ММ и ХЛЛ/ЛМЛ, которые затрагивали мутантные локусы Asp299Gln и Thr399Ile гена TLR4. Как и у мужчин, в случае исследования мутационного статуса гена TLR3, у женщин с ХЛЛ/ЛМЛ, в отличие от ММ, преобладали гаплотипы с мутантным аллелем гена TLR4 (Thr399Ile) (42,3% vs. 17,1%; $\chi^2 = 4,70$; $p = 0,03$; OR = 3,54; 95%CI: 1,1–11,46) и с мутантным аллелем этого же гена в локусе Asp299Gln (80% vs. 30,4%; $\chi^2 = 8,92$; $p = 0,003$; OR = 9,14; 95%CI: 1,95–42,9).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что с учетом половой принадлежности пациентов в качестве дополнительных прогностических критериев ММ и ХЛЛ/ЛМЛ можно рекомендовать исследование полиморфных вариантов генов TLR2, TLR3, TLR4 и TLR6.

Наумов А.А., Дубровский А.В., Поцелуева М.М., Тихоненко С.А.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫХ МИКРОКАПСУЛ С РАЗЛИЧНЫМ ЗАРЯДОМ ПОВЕРХНОСТИ НА СКОРОСТЬ ОСЕДАНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ

ФГБОУ ВПО Пущинский государственный естественно-научный институт, г. Пущино, Россия; ФГБУН Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, г. Пущино, Россия

В настоящее время ведется активная разработка лекарственных препаратов пролонгированного действия с управляемой доставкой на основе полиэлектролитных микрокапсул. Предполагается, что они будут вводиться в организм и распространяться через кровеносную систему. Присутствие микрокапсул в кровотоке может привести к изменению микрореологических свойств крови за счет усиления агрегации эритроцитов. Одним из наиболее доступных методов измерения агрегации эритроцитов является оценка скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

Цель работы. Исследовать изменения СОЭ в зависимости от концентрации и знака заряда полиэлектролитных микрокапсул.

Материалы и методы. Микрокапсулы были получены в результате поочередной адсорбции противоположно заряженных полиэлектролитов – полистиролсульфоната натрия (ПСС) и полиаллиламин гидрохлорида (ПАА) на поверхности микросферолитов из CaSO_3 с последующим растворением этого ядра. СОЭ измеряли по методу Панченкова. Забор крови производили у крыс линии Вистар после декапитации с использованием 5% раствора цитрата натрия в соотношении 4:1. Пробы белков плазмы крови разделяли методом вертикального электрофореза в 7,5% полиакриламидном геле.

Результаты и обсуждение. Установлено, что с увеличением концентрации положительно заряженных

микрокапсул (ПАА) в крови СОЭ снижается, доходя до минимального значения (около 50% от нормы) при концентрации микрокапсул ~20 тыс. капс./мл. При дальнейшем увеличении концентрации микрокапсул значение СОЭ больше не изменяется. В образцах, содержащих отрицательно заряженные микрокапсулы (ПСС), изменения СОЭ не отмечалось. Снижение СОЭ при использовании ПАА капсул, как показало микроскопическое исследование, происходит в следствие уменьшения агрегации эритроцитов, о чем свидетельствует снижение количества «монетных столбиков». Установлено, что наблюдаемый эффект связан с изменением белкового состава плазмы крови за счет адсорбции белков в микрокапсулах. ПАА микрокапсулы сорбируют из плазмы крови, в основном, высокомолекулярные белки, не изменяя количество альбумина. ПСС-капсулы не влияли на спектр белков плазмы крови.

Заключение. Применение положительно заряженных микрокапсул нежелательно, так как они способны изменять состав белков плазмы крови. Отрицательно заряженные микрокапсулы не вызывают значительного изменения белкового состава и микрореологических показателей крови и могут быть использованы в медицине как носители биологически активных веществ.

Работа выполнена поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации.

Нестерова Е.С.¹, Кравченко С.К.¹, Мангасарова Я.К.¹, Барях Е.А.¹, Лукина А.Е.¹, Пластинина Л.В.¹, Воробьев В.И.², Ковригина А.М.¹, Обухова Т.Н.¹, Клясова Г.А.¹, Гемджян Э.Г.¹, Гапонова Т.В.¹, Воробьев А.И.¹, Савченко В.Г.¹

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ В ПЕРВОЙ РЕМИССИИ Фолликулярной лимфомы как «ТЕРАПИЯ СПАСЕНИЯ» ПАЦИЕНТОВ С ФАКТОРАМИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА: РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения города Москвы, 123182, г. Москва, Россия

Фолликулярная лимфома (ФЛ) составляет около 22% случаев всех НХЛ в России. У 15–20% больных в дебюте заболевания, независимо от цитологического типа, наблюдается быстро прогрессирующее течение опухолевого процесса. У больных ФЛ с факторами неблагоприятного прогноза (FLIPI-1 III–IV, bulky, наличие В-симптомов, 3 цитологический тип опухоли, недостаточный ответ опухоли после терапии 1-й линии) трансплантация аутологичных стволовых клеток крови (ауто-ТСКК) позволяет увеличить ОВ и БПВ.

Цель работы. Оценить эффективность ВХТ с ауто-ТСКК в первой линии терапии больных ФЛ с факторами неблагоприятного прогноза.

Материалы и методы. В период с 2000 по 2015 гг. в ФГБУ ГНЦ МЗ РФ было сконцентрировано 39 из 215 пациентов ФЛ с факторами неблагоприятного прогноза. В качестве индукционной терапии данной группе больных (39/215) была проведена терапия R-CHOP. 29 (74%) из 39 пациентов в случае частичного ответа опухоли на R-CHOP или достижения ЧР после 4–6 курсов ПХТ, но при наличии факторов неблагоприятного прогноза, была выполнена ПВХ с ауто-ТСКК. Из 29 больных ауто-ТСКК в 1-й линии терапии после R-CHOP выполнена у 22 из 29 больных, из

них было 17 мужчин с медианой возраста 46 (31–68) лет. У 21 из 22 больных констатирована IV стадия ФЛ по Ann-Arbor. У 14 из 22 больных в дебюте заболевания определялись bulky внутрибрюшной или забрюшинной локализаций. У 2 из 22 больных отмечались явления лейкоэмизации. Основная группа пациентов (16 из 22) имела поражение костного мозга. По критериям FLIPI-1 пациенты разделились: в I группе риска – 5 из 22 больных, во II группе риска – 3, в III–IV группах риска – 14 больных. В большинстве случаев наблюдалось наличие В-симптомов (16/22). У 16/22 пациентов диагностирован I–II цитологический тип ФЛ, у 6/22 – IIIA. По характеру пролиферации опухоли: нодулярный характер роста – 6/22, нодулярно-диффузный – 13/22, диффузный – 3/22. Ki67 в среднем составил 30% (8–90%). Активность ЛДГ превышала нормальное значение у 14/22 пациентов (266–7806 Е/л).

Результаты и обсуждение. Из 22 пациентов ПР – у 18/22 больных, ЧР – у 2/22 при медиане наблюдения 40 мес. После ауто-ТСКК 2 рецидива – ранний рецидив спустя 9 мес, поздний – спустя 6 лет от окончания терапии.

Заключение. ПВХ с последующей ауто-ТСКК в 1-й линии при ФЛ терапии позволяет достичь ПР у больных с факторами неблагоприятного прогноза, а также увеличить ОВ и БПВ.

Образцов И.В., Гордукова М.А., Северина Н.А., Бидерман Б.В., Смирнова С.Ю.,
Карачунский А.И., Касаткин В.Н., Судариков А.Б., Никитин Е.А.

РАЗНООБРАЗИЕ АНТИГЕННОГО РЕПЕРТУАРА В- И Т-КЛЕТОК КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР ПРИ В-ХЛЛ

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия; Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы, 123317, г. Москва, Россия; ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; Московский городской гематологический центр ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, 125284, г. Москва, Россия

Экзационные кольца Т-клеточного рецептора (ТРЭКи) и рекомбинационные кольца к-делеционного элемента (КРЭКи) представляют собой внехромосомные структуры ДНК, формирующиеся в процессе V(D)J рекомбинации и характеризующие разнообразие антигенного репертуара Т- и В-клеток. Молекулярный анализ этих структур позволяет оценить активность V(D)J рекомбинации в Т- и В-клетках и, следовательно, иммунологическую компетентность лимфоидной ткани пациента.

Цель работы. Оценка антигенного репертуара Т- и В-клеток и его прогностической значимости у больных ХЛЛ группы высокого риска на основе количественного измерения ТРЭКов и КРЭКов.

Материалы и методы. Обследованы 109 больных В-ХЛЛ от 56 до 60 лет перед началом режима FCR и 16 пациентов от 59 до 77 лет без острых воспалительных, аутоиммунных, гематологических и онкологических заболеваний в качестве контрольной группы. Содержание ТРЭКов и КРЭКов определяли методом количественной ПЦР в режиме реального времени (БиТ-тест, Новосибирск, Россия). Статистическая обработка результатов выполнена в пакете SPSS 19 (IBM, США).

Результаты и обсуждение. Выявлена обратная корреляция (η Пирсона = - 0,40; $p < 0,05$) между содержанием ТРЭКов и возрастом пациентов,

согласующаяся с данными о возрастной функциональной инволюции тимуса. Содержание КРЭКов у больных В-ХЛЛ снижено ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой, что может быть вызвано опосредованным подавлением эффективного созревания наивных В-клеток опухолевым клоном. Кроме того, доказано повышенное ($p < 0,05$) содержание ТРЭКов в группе пациентов с мутированными генами варибельного региона иммуноглобулинов по сравнению с немутированными, а также повышенное ($p < 0,05$) содержание КРЭКов у носителей мутаций NOTCH1 по сравнению с пациентами, таковых не имеющими. Исследование исходов терапии показало ассоциацию между высоким содержанием ТРЭКов и наступлением полной ремиссии; прогностическая ценность показателя подтверждена с использованием ROC-анализа: AUC(ТРЭК) = 0,713 ($p = 0,001$).

Заключение. Высокое содержание ТРЭКов у больных В-ХЛЛ группы высокого риска ассоциировано с увеличением вероятности достижения полной ремиссии. Таким образом, разнообразие антигенного репертуара Т-клеточного звена у данных пациентов способствует эффективному контролю опухолевого клона. Диагностические возможности оценки В-клеточного репертуара неоднозначны и требуют дальнейшего изучения.

Обыденный С.И., Подоплелова Н.А., Костанова Е.А., Бирюкова М.И., Розенфельд, М.А.,
Пантелеев М.А.

СВЯЗЫВАНИЕ ФАКТОРА XIII С СУБПОПУЛЯЦИЯМИ АКТИВИРОВАННЫХ ТРОМБОЦИТОВ

Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, 119991, г. Москва, Россия;
ФГБУ «Федеральный научно-клинический центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия; ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН, г. Москва

Фактор XIII (фXIII) является претрансглутаминазой циркулирующей в крови и активирующей тромбин. Его активная форма известно связывается с активированными тромбоцитами.

Цель работы. Целью данной работы было исследовать взаимодействие зимогена фXIII с субпопуляциями активированных тромбоцитов.

Материалы и методы. Связывание флуоресцентно-меченного фXIII с отмытыми гелефильтрацией активированными тромбоцитами человека (либо от здоровых доноров как контроль,

либо от пациентов с синдромом серых тромбоцитов или тромбастенией Гланцманна) анализировалось, используя проточную цитометрию и конфокальную микроскопию.

Результаты и обсуждение. Тромбоцитарный фXIII, тканевая трансглутаминаза и экзогенно-добавленный фXIII наблюдались в основном в небольшой области на прокоагулянтных активированных тромбоцитах. Экзогенный фXIII в физиологической концентрации связывается приблизительно 1000–1500 молекул/клетку с фосфатидилсерин (ФС)-положительной

субпопуляцией тромбоцитов образованной при активации тромбином или коллаген-подобным пептидом (CRP) и 200–400 молекул/клетку с ФС-отрицательной субпопуляцией при тех же самых условиях активации или с тромбоцитами активированными АДФ или интактными. Связывание линейное, обратимое, без видимого насыщения в пределах физиологической концентрации фХIII и кальций-независимое для обеих субпопуляций активированных тромбоцитов. Связывание фХIII с тромбин-активированными ФС–отрицательными или АДФ-стимулированными тромбоцитами повышалось добавлением внешнего фибриногена, этот эффект отменялся добавлением антагониста интегрина $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ монафрама. Монафрам статистически не значимо слегка снижал связывание

фХIII с ФС-положительными тромбоцитами, как при добавлении, так и без добавления внешнего фибриногена. Связывание фХIII с тромбин- или CRP-активированными тромбоцитами было ниже в 1,5–3 раза для тромбоцитов у пациентов с синдромом "серых" тромбоцитов и было вариабельным для пациентов с тромбастенией Гланцманна.

Заключение. фХIII может связываться с активированными, но не с интактными, тромбоцитами при сильной активации или в присутствии экзогенного фибриногена $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ -зависимым способом, хотя дополнительные механизмы также могут быть необходимы. Это связывание может быть важным для увеличения локальной концентрации фХIII в тромбоцитарных тромбах.

Овечкина В.Н., Бондаренко С.Н., Морозова Е.В., Моисеев И.С., Слесарчук О.А., Екушев К.А., Смирнова А.Г., Бабенко Е.В., Гиндина Т.Л., Бархатов И.М., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ 5-АЗАЦИТИДИНА ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ И МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) наиболее эффективна при остром миелобластном лейкозе (ОМЛ) и миелодиспластическом синдроме (МДС). Развитие рецидива после алло-ТГСК является частой причиной неудачи лечения. Однако, применение профилактической терапии ограничено множественным взаимодействием лекарственных средств, риском усиления миело- и иммуносупрессии. «Идеальный» препарат должен обладать низкой миелотоксичностью, усиливать реакцию «трансплантат-против-лейкоза» (РТПЛ) или иной противоопухолевой механизм и не усиливать реакцию «трансплантат-против-хозяина» (РТПХ).

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность 5-азацитидина (5-аза) у больных ОМЛ/МДС после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включены 136 больных (75 мужчин, 61 женщина). Медиа возраста составила 27,5 (1–68) лет. Исследование выполнено методом парного анализа, группа исторического контроля (ГИК) статистически не отличалась от группы 5-аза (Г5) по возрасту, полу, кариотипу, статусу заболевания, типу донора, режиму кондиционирования и источнику трансплантата. Г5 включала 68 пациентов, из них с диагнозом ОМЛ – 61, МДС – 7. В Г5 5-аза назначался с

профилактической, превентивной целью и при рецидиве после алло-ТГСК на 94-й (28–180) день, в дозе 35 мг/м² в сутки 5 дней, каждые 28 дней. В среднем проводили 3 (1–8) курса. Медиана наблюдения в Г5 была 439 (36–1092) дней.

Результаты и обсуждение. Однолетняя общая выживаемость (ОВ) в Г5 составила 76%, а в ГИК – 44%, ($p = 0,001$). У пациентов в рецидиве использование 5-аза не привело к достижению ремиссии заболевания. Вероятность рецидива (ВР) в течение одного года составила 29% и 43% ($p = 0,04$) соответственно. Летальность несвязанная с рецидивом (ЛНР) составила 3% и 19% ($p = 0,004$) соответственно. В Г5 в ремиссии умерли 4 больных (от инфекции – 2, от РТПХ – 2). При проведение многофакторного анализа влияние на однолетнюю ОВ оказал ремиссионный статус заболевания (ремиссия/вне ремиссии) (ОР 1,3; 95% ДИ 1,0–1,6; $p = 0,01$). ЛНР не увеличивалась при использовании 5-аза. ВР у больных МДС оказалась статистически значимо ниже, чем у больных ОМЛ (ОР 0,5; 95% ДИ 0,3–0,9; $p = 0,01$).

Заключение. ОВ в Г5 была лучше за счет снижения рецидивов и ЛНР суммарно. Использование 5-аза не увеличивает токсичность, а также не подавляет РТПЛ, и может использоваться у больных ОМЛ/МДС в раннем посттрансплантационном периоде.

Овсеян В.А., Шубенкина А.А.

ВОЗМОЖНАЯ СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ РЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА С НАЛИЧИЕМ ДЕЛЕЦИИ 7544_7545DELCT В ГЕНЕ NOTCH1 ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, 610027, г. Киров, Россия;

Молекулярный патогенез хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), наиболее распространенного лейкоза среди взрослых, до сих пор остается в значительной мере неизвестным. В качестве возможного патогенетического фактора развития данного заболевания в последнее время все большее внимание привлекают вовлеченные в регуляцию апоптоза гены, в частности, такие как: гены каспазы 8, цитокина TNF α , транскрипционного фактора NF-kB (NFKB1), а также ген *NOTCH1*, который кодирует трансмембранный рецептор, конститутивно экспрессирующийся в лейкозных клетках. При этом особый интерес представляет изучение взаимосвязи конститутивных и приобретенных особенностей указанных генов при ХЛЛ.

Цель работы. Целью настоящей работы явилось изучение возможной ассоциации полиморфных маркеров -652ins>del, -308G>A и -94ins>del соответственно генов *CASP8*, *TNFA* и *NFKB1* с наличием 2-нуклеотидной делеции 7544_7545delCT в гене *NOTCH1* при ХЛЛ в момент постановки диагноза.

Материалы и методы. Исследование полиморфизмов -308G>A, -94ins>del и -652ins>del соответственно генов *TNFA*, *NFKB1* и *CASP8* было проведено у 230 больных ХЛЛ с помощью стандартной или аллель-специфичной ПЦР с последующей детекцией ампликонов методом электрофореза. Для анализа гена *NOTCH1* на наличие

делеции с.7544_7545delCT, составляющей 80% от всех мутаций в гене *NOTCH1* (34 экзон, домен PEST), была использована аллель-специфичная ПЦР.

Результаты и обсуждение. В результате проведенных исследований установлено, что генотипы, содержащие аллель *NFKB1-94del*, встречались у больных с делецией с.7544_7545delCT в гене *NOTCH1* реже, чем у пациентов с интактным геном в лейкозных клетках (соответственно 52,6% и 67,6%; $\chi^2=4,17$; $p = 0,04$) на момент постановки диагноза. При этом делеция встречалась чаще у больных с поздними стадиями (3+4 согласно классификации K. Rai), чем с ранними (0+1+2): соответственно 40% и 23,1% ($p = 0,047$). Из анализа отношений шансов следует, что *NFKB1-94del*-генотипы понижают риск появления опухолевых клеток с двухнуклеотидной делецией в гене *NOTCH1* (OR 0,53; 95%CI 0,29–0,98) к моменту постановки диагноза.

Заключение. Полученные результаты указывают на то, что существует возможная взаимосвязь между полиморфизмом -94ins>del гена *NFKB1*, обусловленной четырехнуклеотидной делецией, и появлением двухнуклеотидной делеции с.7544_7545delCT в гене *NOTCH1*: носительство, по крайней мере, одного аллеля -94del препятствует появлению лейкозных клеток с указанной мутацией у больных ХЛЛ к моменту постановки диагноза.

Овсеян В.А., Шубенкина А.А., Зотина Е.Н.

ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ РЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, 610027, г. Киров, Россия

В качестве возможного генетического фактора предрасположенности к развитию хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) в последнее время все большее внимание привлекает функционально значимый полиморфизм генов регуляции апоптотических путей. К числу таких генов следует отнести, прежде всего, ген каспазы 8 (*CASP8*) – важного регулятора апоптоза Т-лимфоцитов, пролиферации Т-, В- и НК-клеток, активации NF-kB; ген цитокина TNF α – ключевого медиатора иммунных и воспалительных реакций, способного индуцировать различные эффекты (апоптоз, некроз, ангиогенез, пролиферацию и дифференцировку лимфоидных клеток) в зависимости от клеточного контекста; ген транскрипционного фактора NF-kB (NFKB1), играющего важную роль в развитии и прогрессировании опухолей благодаря вовлечению в подавление апоптоза и иммунного ответа, а также в усиление ангиогенеза опухоли и пролиферации.

Цель работы. Целью настоящей работы явилось изучение возможной ассоциации полиморфных маркеров -308G>A, -94ins>del и -652ins>del соответственно генов *TNFA*, *NFKB1* и *CASP8* с развитием ХЛЛ и манифестацией заболевания на поздних стадиях в момент постановки диагноза.

Материалы и методы. Исследование полиморфизмов -308G>A, -94ins>del и -652ins>del соответственно генов *TNFA*, *NFKB1* и *CASP8* было проведено у 234

больных ХЛЛ и 316 здоровых неродственных представителей – этнически русских жителей Вятского региона России с помощью стандартной или аллель-специфичной ПЦР с последующей детекцией ампликонов методом электрофореза. Стадирование болезни у пациентов было выполнено согласно стратификационной системе J. Binet.

Результаты и обсуждение. В результате проведенных исследований были установлены ассоциации аллеля -308A, генотипа -308AA и -308A-генотипов (-308AA/-308AG) с повышенным риском развития ХЛЛ (соответственно OR 1,64; 95%CI 1,14–2,37; $p = 0,007$; OR 4,48; 95%CI 1,2–16,8; $p = 0,02$ и OR 1,57; 95% CI 1,05–2,36; $p = 0,03$). Кроме того, обнаружено, что аллель -94del и генотип -94del/del гена *NFKB1* понижают риск манифестации заболевания на поздних стадиях (соответственно OR 0,66; 95% CI 0,46–0,97; $p = 0,03$ и OR 0,43; 95% CI 0,2–0,92; $p = 0,03$) в период постановки диагноза.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что однонуклеотидная замена -308G>A в промоторной области гена *TNFA* является возможным генетическим фактором риска развития ХЛЛ, в то время как 4-нуклеотидная делеция -94ins>del в промоторной области гена *NFKB1*, по-видимому, играет протективную роль в манифестации заболевания на поздних стадиях в момент постановки диагноза.

Ольховский И.А., Столяр М.А.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИНСТРУМЕНТЫ ОПИСАНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ «ПОРТРЕТОВ» СИГНАЛЬНЫХ СЕТЕЙ ПРИ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

Красноярский филиал ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, г. Красноярск; ФГАОУ ВПО «Сибирский федеральный университет», г. Красноярск; ФГБУН «Красноярский научный центр» СО РАН, г. Красноярск

Поскольку все разнообразие внешних факторов, воздействующих на тромбоциты, интегрируется ограниченным числом внутриклеточных сигнальных каскадов, комплексное сопоставление ответа на индукторы при фармакологической блокаде отдельных сигнальных путей может стать полезным критерием прогноза тромбогенных осложнений у больных хроническими миелоидными опухолями (ХМО).

Цель работы. Оценить индивидуальные особенности агрегационного ответа при стимуляции АДФ-рецепторов тромбоцитов в пробах цельной крови пациентов с ХМО в условиях истощения внеклеточного кальция, ингибирования тромбина и ЦОГ.

Материалы и методы. Обследованы 111 пациентов, из них 46 с подтвержденным диагнозом ХМО. Кровь забирали в вакутейнеры с цитратом 3,2%, гепарином и гирудином. Агрегацию тромбоцитов в цельной крови анализировали до и после инкубации с 0,1 мМ раствором ацетилсалициловой кислоты (АСК) методом импедансной агрегометрии на агрегометре «Chronolog 700» с индуктором АДФ.

Результаты и обсуждение. Полученные результаты демонстрируют высокую гетерогенность индивидуальных ответов на АДФ в условиях цитратной среды, блокады ЦОГ и тромбина. Методом кластерного анализа выявлено, что по степени ингибирования ЦОГ в

% от исходного уровня выделяются три варианта: «А» – умеренный ингибирующий эффект АСК (менее 30%), не зависящий от используемых антикоагулянтов; «Б» – значительное ингибирование агрегации при внесении АСК в пробу с цитратом (Ме 60%) и парадоксальное увеличение агрегации в пробах с АСК на фоне гепарина или гирудина; «В» – усиление агрегации на фоне АСК в ряду антикоагулянтов: гепарин (Ме 13%), цитрат (Ме 22%), гирудин (Ме 42%). Только у 26% пациентов с ХМО наблюдались характерные дезагрегационные «портреты» реактивности с усилением на фоне ЦОГ и гирудина. Очевидно, индивидуальный агрегационный ответ в пробах цельной крови на различные индукторы агрегации в условиях избирательного ингибирования внутриклеточных путей трансдукции рецепторного сигнала, количественно выраженный в «лепестковой» диаграмме (тромбоцитарном портрете), может иметь самостоятельное диагностическое значение.

Заключение. Повышенный дезагрегационный потенциал у большинства пациентов с ХМО вероятно имеет адаптивное значение при тромбоцитозах. Наряду с традиционными критериями, комплексная оценка индивидуальных «портретов» агрегационной активности тромбоцитов в цельной крови позволит разработать адекватную модель оценки риска тромбогенных осложнений.

Ольховский И.А., Филина Н.Г., Горбенко А.С., Колотвина Т.Б., Столяр М.А., Субботина Т.Н.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МУТАЦИИ В ГЕНЕ JAK2 СРЕДИ ДОНОРОВ КРОВИ В Г. КРАСНОЯРСКЕ

Красноярский филиал ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, г. Красноярск; ФГАОУ ВПО «Сибирский федеральный университет», г. Красноярск; ФГБУН «Красноярский научный центр» СО РАН, г. Красноярск; КГБУЗ «Красноярский краевой центр крови №1», г. Красноярск, Россия

Обусловленная мутацией V617F в гене JAK2 пролиферативная активность миелоидного ростка кроветворения вовлечена в патогенез хронических Ph-негативных миелоидных опухолей. Вместе с тем, распространенность данной мутации среди населения достигает 1%, что на два порядка превышает официально регистрируемую заболеваемость хроническими миелоидными опухолями. Носительство мутации V617F JAK2 увеличивает риск артериальных и венозных тромбозов, обуславливая около 6% случаев развития тромбозов церебральных сосудов, около 16% тромбозов вен кишечника и до 40% случаев синдрома Budd-Chiari. В связи с этими данными предполагается, что у большинства пациентов с мутацией V617F JAK2 гематологическое заболевание имеет латентную форму или скрыто под маской иного диагноза. Вместе с тем, вопросы распространенности мутации среди доноров крови и потенциальной безопасности трансфузии реципиентам препаратов крови с наличием трансформированного клона изучены недостаточно.

Цель работы. Выявление частоты встречаемости соматической мутации V617F JAK2 среди доноров крови г. Красноярска.

Материалы и методы. В качестве объекта исследования были использованы анонимные образцы

венозной крови 1230 доноров, собранных в период с октября по декабрь 2015 г. Возраст доноров укладывался в диапазон от 18 до 67 лет, медиана возраста 39 лет. Выявление мутации V617F JAK2 выполняли методом аллель-специфической ПЦР-РВ, разработанным в лаборатории Красноярского филиала ФГБУ «ГНЦ Минздрава России» с гарантированным пределом аналитической чувствительности 0,06% аллельной нагрузки.

Результаты и обсуждение. Мутация была выявлена у 4 (0,49%) мужчин, в возрасте от 32 до 39 лет. Величина аллельной нагрузки составляла от 0,07 до 2,3%. Никаких клинических проявлений или гематологических сдвигов, характерных для развернутой стадии хронических миелоидных опухолей, у доноров с мутацией V617F JAK2 не выявлено. Учитывая способность мутантного клона к образованию независимых от присутствия эритропоэтина колоний *in vitro* и к образованию экстрамедуллярных очагов кроветворения, встает вопрос о безопасности гемотрансфузий от доноров, несущих данную мутацию.

Заключение. Выявление мутации V617F JAK2 у доноров крови требует проведения исследования безопасности трансфузий крови, содержащих трансформированный клон клеток.

Охмат В. А., Клясова Г. А., Троицкая В. В., Грибанова Е. О., Паровичникова Е. Н.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И РАННЯЯ ОТМЕНА АНТИБИОТИКОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛИМФОБЛАСТНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ В ПЕРИОД ГРАНУЛОЦИТОПЕНИИ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Инфекции входят в число ведущих осложнений у больных гемобластозами.

Цель работы – изучить спектр инфекционных осложнений (ИО) и возможность отмены антибиотиков (АБ) в период гранулоцитопении (ГП) у больных острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) на разных этапах полихимиотерапии (ПХТ).

Материалы и методы. В проспективное исследование (2013–2015) включали больных с *de novo* ОЛЛ при лечении по протоколу ОЛЛ-2009 (NCT01193933). Проводили анализ 4 ЭПХТ.

Результаты и обсуждение. В исследование включили 44 больных (22 мужчины и 22 женщины), медиана возраста 26 (17–61) лет, имевших 165 этапов ПХТ (44 – индукция I, 42 – индукция II, 40 – консолидация I, 39 – консолидация II). При поступлении гиперлейкоцитоз был у 25% больных, статус 3–4 балла по шкале ECOG – у 61%. ГП была в 38% ЭПХТ (медиана 15 дней), чаще и дольше в индукции I, чем в других ЭПХТ ($p < 0,05$). ИО были в 38 (23%) из 165 этапов ПХТ, чаще в индукции I и II, чем в консолидации I (57% vs 17% vs 15%; $p = 0,0001$), отсутствовали в консолидации II. Причинами ИО (38) явились лихорадка неясной этиологии (ЛНЭ) – 21% (8), клинически доказанная инфекция (КДИ) – 47% (пневмония – 15, инфекция мягких тканей – 3), бактериемия – 32% (12). Из гемокультуры грамотрицательные бактерии были выделены в 66% (*E. coli* – 3, *Salmonella* spp. – 3,

K. pneumonia – 2, *E. asburiae* – 1, *C. youngae* – 1) и грамположительные – в 44% (*B. cereus* – 2, *S. aureus* – 2, *E. faecium* – 1). Частота инвазивных микозов (ИМ) составила 16%, включая инвазивный аспергиллез вероятный (ИА) у 3 (7%) больных, сочетание ИА и мукормикоза – у 1 (2%) и гепатолиенальный кандидоз – у 3 (7%). Все ИМ возникли в индукции и отсутствовали в консолидации ($p = 0,009$). АБ отменяли в 45% (17/38) ЭПХТ в ГП (лейкоцитов $0,7 \times 10^9/\text{л}$ (0,2–0,9)). Период между нормализацией температуры и отменой АБ был 2,5 (1–3) при ЛНЭ и 7 (1–19) дней при КДИ и бактериемии. Период между отменой АБ и разрешением ГП составил 8 (4–29) дней. Возврат АБ был в 29% (5/17) ЭПХТ через 6–10 дней (медиана 8 дней). Основаниями для повторного назначения АБ были ЛНЭ в 1 случае, КДИ – 2, бактериемия – 1 (*E. cloacae*), ИА – 1. Перевода в отделение реанимации и летальных исходов не было при отмене АБ в ГП. Общая летальность (180 дней) составила 7% (3/44), 2 больных умерли в индукции I (1 – сочетание ИА и мукормикоза, 1 – сочетание ИА и бактериемии (*B. cereus*)) и 1 после консолидации II (бактериемия *Salmonella* spp.).

Заключение. Частота ИО на протоколе ОЛЛ-2009 у больных ОЛЛ составила 23%, у большинства (79%) наблюдали КДИ и бактериемию. Чаще ИО были в индукции I и отсутствовали в консолидации II. АБ прекращали 45% больным до разрешения ГП, из них возвращали 29%. Отмена АБ в период ГП не повлияла на летальность.

Павлова А.А., Бубнова Л.Н., Бессмельцев С.С., Павлова И.Е.

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА IL-10 В РАЗВИТИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, 193024, г. Санкт-Петербург, Россия

В патогенезе множественной миеломы (ММ) задействован широкий спектр различных цитокинов, которые играют значительную роль в процессе развития опухолевого клона. Одним из ключевых цитокинов является IL-10, регулирующий пролиферацию миеломных клеток. Кроме того, IL-10 индуцирует продукцию онкостатина M и рецептора IL-11, что приводит к росту опухолевых плазматических клеток. Известно, что одиночные нуклеотидные варианты (SNP) в регуляторных областях генов цитокинов могут воздействовать на продукцию цитокинов, что в свою очередь может повлиять на развитие заболевания.

Цель работы. Целью настоящего исследования явилось определение SNP гена IL-10 (-1082 G/A), (-889C/T) и (-592C/A) ассоциированных с развитием ММ у жителей Северо-Западного региона России.

Материалы и методы. Обследованы 52 больных ММ, из них 20 мужчин и 32 женщины, средний возраст $69,7 \pm 8,6$ года. Диагноз симптоматической ММ был верифицирован на основании критериев Международной рабочей группы по изучению миеломы. У подавляющего большинства больных наблюдалась миелома G. Частота миеломы A и болезни легких цепей составила менее 20%.

Контрольную группу составили 40 здоровых волонтеров (16 мужчин и 24 женщин), средний возраст $51,2 \pm 6,9$ года. Все обследованные лица являлись жителями Санкт-Петербурга. Определение SNP гена IL-10 проводили с помощью PCR-SSP, при $p \leq 0,05$ различия считали статистически значимыми.

Результаты и обсуждение. На основании результатов анализа SNP гена IL-10 установлено, что частоты некоторых генотипов в когорте обследованных больных ММ отличались от таковых в контрольной группе. Некоторые различия наблюдались в генотипах IL-10-889CC и CT – соотношение частот в группе здоровых к группе больных составило 0,41 к 0,62 и 0,49 к 0,29 соответственно ($p \geq 0,05$). Сравнение частот генотипа IL-10-592CC показало, что в группе больных этот генотип встречался статистически значимо чаще, чем у здоровых (0,62 vs. 0,42), и, наоборот, для генотипа IL-10-592CA: 0,26 в группе пациентов и 0,46 в контрольной ($p \leq 0,05$).

Заключение. Полученные нами результаты позволяют расценивать генотип IL-10-592CC как маркер, предрасполагающий к развитию ММ, тогда как генотип IL-10-592CA, вероятно, можно рассматривать как протектор развития заболевания.

Парамонов И.В., Поздеев Н.М., Минаева Н.В., Самарина С.В., Лагунова О.Р.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕЧЕБНОГО ПРОЦЕССА ПРИ ОКАЗАНИИ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (ВМП) В ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России,
610027, г. Киров, Россия

Организация медицинской помощи (МП) в клинике института до 2014 г. заключалась в выполнении Государственного задания на оказание высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП), утверждаемого Минздравом РФ для учреждений ФМБА России, Государственного задания на оказание амбулаторной и специализированной медицинской помощи (СМП), утверждаемого ФМБА России. В 2014 г. в связи с внедрением в ФМБА России финансирования МП, включая ВМП, через ФОМС, учреждение вошло в регистр медицинских организаций, оказывающих МП в системе ОМС. В соответствии с новыми условиями финансирования МП, в 2014 г. в клинике проведены организационно-штатные мероприятия, включавшие сокращение 40 из 126 круглосуточных коек с одновременным открытием дневного стационара гематологии и химиотерапии на 20 коек. В 2015 г. осуществлено объединение консультативной поликлиники и дневного стационара в новое подразделение – клинко-диагностическое отделение с дневным стационаром гематологии и химиотерапии. Учреждение является единственным специализированным гематологическим стационаром на территории Кировской области.

Цель работы. Повышение эффективности организации оказания ВМП в гематологической клинике

Материалы и методы. Формы статистического учета и отчетности, используемые при организации оказания ВМП

с применением специализированной информационной системы; Приказ директора института от 25.12.2-13 №180 «О проведении организационно-штатных мероприятий».

Результаты и обсуждение. Проведенные структурные преобразования в клинике обеспечивают условия для рационального использования коечного фонда, что способствует увеличению объемов всех видов медицинской помощи, включая СМП, в том числе ВМП. В 2013 г. объем ВМП состоял из 1288 федеральных квот. В 2014 г. – объем федеральных квот уменьшился до 992 (на 30%). Дополнительно из бюджета ТФОМС была выделена 231 квота, что в целом составило 1223 квоты (общее уменьшение объемов составило 5%). С целью рационального расходования финансовых средств, в учреждении были разработаны модели ведения пациентов, включающие высокотехнологичные методы диагностики, позволяющие обследовать пациентов в условиях КДО. В результате в 2015 г. несмотря на уменьшение объема федеральных квот до 958, объем квот ВМП ОМС составил 615. Весь объем ВМП суммарно составил 1573 квоты, что на 22% больше объема 2014 г.

Заключение. Организация оказания ВМП в гематологической клинике требует обеспечения эффективного взаимодействия с ТФОМС, включающего разработку и внедрение моделей ведения пациентов, в сочетании с рациональным использованием коечного фонда в круглосуточном и дневном стационарах.

Пирогова О.В., Моисеев И.С., Дарская Е.И., Слесарчук О.А.,
Бондаренко С.Н., Алянский А.Л., Бабенко Е.В., Афанасьев Б.В.

СРАВНЕНИЕ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ЦИКЛОФОСФАМИДА И АНТИТИМОЦИТАРНОГО ГЛОБУЛИНА В ПРОФИЛАКТИКЕ РЕАКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ НЕРОДСТВЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия

Реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) одно из самых тяжелых осложнений после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Целью многих исследований является поиск оптимальных подходов к профилактике РТПХ.

Цель работы. Сравнить частоту РТПХ при использовании разных режимов профилактики РТПХ после неродственной трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Материалы и методы. Исследуемая группа (ПТЦ), проспективное исследование 110 взрослых пациентов, после аллоТГСК от неродственного донора (НД). Профилактика РТПХ для ПТЦ; циклофосфамид 50 мг/кг в сутки в Д+3,+4, такролимус(Так) и микофенолята мофетил (ММФ). Контрольная группа (АТГ): ретроспективный анализ историй болезни 160 пациентов после алло-ТГСК

от неродственного донора. Профилактика РТПХ для АТГ: АТГАМ, Так и ММФ, или метотрексат. Группы статистически не различались по основным клиническим параметрам.

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения для выживших пациентов составила 322 (84–900) дня для ПТЦ и 1146 (238–2113) дней для АТГ. В однофакторном и многофакторном анализе использование ПТЦ было ассоциировано со статистически значимым снижением частоты оРТПХ II–IV (18,2% против 40,4%; ОР 0,322; 95% ДИ 0,194–0,533).

Заключение. Новый режим профилактики РТПХ демонстрирует низкий уровень оРТПХ и хРТПХ после алло-ТГСК. Высокий уровень выживаемости без рецидивов и РТПХ делает профилактику РТПХ с ПТЦ более привлекательной, чем использование стандартных режимов с включением АТГ.

Плотникова С.В.¹, Сафуанова Г.Ш.^{1,2}, Азнабаева Л.Ф.^{1,2}

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ И МЕЖКЛЕТОЧНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ У ПЕРВИЧНЫХ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

¹ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России;²ГБУ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», г. Уфа

При острых лейкозах (ОЛ) происходит нарушение взаимодействия опухолевых клеток и клеток иммунной системы, которое сопровождается изменениями в системе цитокинов, которые активируя функции иммунокомпетентных клеток, усиливают резистентность организма к опухоли. ICAM-1 является одним из основных медиаторов процесса воспаления, обеспечивая межклеточные и клеточно-стромальные взаимодействия в процессе кроветворения. Представляется актуальным изучить активность молекул межклеточной адгезии sICAM-1 и некоторых провоспалительных цитокинов у больных ОЛ с позициями инфекционных осложнений (ИО).

Цель работы. Оценить динамику провоспалительных цитокинов и молекулы межклеточной адгезии sICAM-1 у больных острым лейкозом.

Материалы и методы. Обследованы 69 больных с впервые выявленным ОЛ. В сыворотке крови определяли концентрации провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α и ИЛ-8 и молекул межклеточной адгезии sICAM-1 методом иммуноферментного анализа. ИО в виде различных инфекционно-воспалительных заболеваний (пневмонии, бронхиты, тонзиллиты и др.) наблюдались у 19 (27,5%) больных. У 18 (26,1%) пациентов была выявлена системная воспалительная реакция (СВР) в виде

фебрильной нейтропении (50%) и изолированной температурной реакции (50%).

Результаты и обсуждение. У всех больных острым лейкозом независимо от наличия ИО, было установлено повышение уровня sICAM-1 ($570,44 \pm 25,51$ нг/мл, в группе контроля – $439,85 \pm 24,17$ нг/мл; $p < 0,01$). ФНО α увеличился во всех исследуемых группах больных (до $11,25 \pm 2,47$ пг/мл, в группе контроля – $1,2 \pm 0,13$ пг/мл; $p < 0,001$). Отмечалось повышение уровней ИЛ-6 у больных без ИО – $50,51 \pm 18,17$ пг/мл, с СВР – $37,43 \pm 15,8$ пг/мл, в группе контроля – $4,7 \pm 0,84$ пг/мл ($p < 0,05$). При наличии инфекционно-воспалительных заболеваний концентрация ИЛ-6 имела лишь тенденцию к увеличению ($67,62 \pm 46,18$ пг/мл; $p > 0,05$). Отсутствовало ожидание для инфекционно-воспалительной патологии повышение уровней ИЛ-1 β и ИЛ-8.

Заключение. В нарушении иммунологических защитных механизмов у больных ОЛ важную роль играют цитокиновая регуляция и межклеточное взаимодействие. У больных без ИО и при наличии СВР отмечены повышенные концентрации в сыворотке крови ФНО α и ИЛ-6. Инфекционно-воспалительные заболевания у больных ОЛ сопровождались повышением только ФНО α без динамики провоспалительных цитокинов, обеспечивающих противоинфекционный иммунитет.

Поздеев Н.М., Тимофеева М.А.

ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ И ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В КЛИНИКЕ КИРОВСКОГО НИИ ГЕМАТОЛОГИИ И ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, 610027, г. Киров, Россия

Клинические исследования лекарственных препаратов (КИ) проводят в клинике института с 2001 г. В течение 15 лет выполнено более, чем 50 КИ I–IV фаз, в том числе, международных многоцентровых КИ по оценке безопасности, эффективности и фармакокинетических свойств препаратов в области гематологии, онкогематологии и др. Работа организована в соответствии со Свидетельством об аккредитации на право проведения КИ. Согласно требованиям надлежащей клинической практики (GCP) в учреждении создан локальный этический комитет, имеется достаточная клинико-лабораторная база, квалифицированные специалисты. Увеличение числа КИ возможно при проведении системной административной работы в учреждении.

Цель работы. Определить пути повышения эффективности системы организации КИ.

Материалы и методы. Протоколы КИ в области гематологии (наследственный дефицит VIII и IX факторов свертывания крови), коагулопатии; Протоколы КИ в области онкогематологии (хронические лимфо- и миелолифферативные заболевания, множественная миелома); Протокол КИ в области онкологии (рак яичников); Протокол КИ иммунобиологических препаратов (ИБП).

Результаты и обсуждение. Анализ выполненных в течение 15 лет КИ позволяет выделить два периода. Первый – с 2001 по 2014 г., второй – с 2014 г. по настоящее время. В течение первого периода ежегодно выполнялись от

1 до 3 КИ. В 2014 г. число КИ выросло до 5, а в 2015 г. – до 12. Полученные результаты удалось достигнуть благодаря системным изменениям в организации и проведении КИ:

1. В соответствии с требованиями GCP оборудован кабинет со шкафами для хранения документов по КИ, лабораторных наборов. В кабинете размещены фармацевтические холодильники для хранения ЛП. В кабинете выделено рабочее место с оргтехникой и интернетом для обеспечения деятельности мониторов и аудиторов.

2. Организовано структурное подразделение – научно-клинический отдел, уполномоченное за организацию и проведение КИ.

3. Срок согласования и подписания Договора на проведение КИ не превышает 7 дней.

4. На системную основу поставлено обучение сотрудников клиники основам GCP. В настоящее время удостоверение по GCP имеют 9 сотрудников.

5. Для выполнения КИ ИБП проведена специализация работника, получено дополнение к лицензии на медицинскую деятельность. 6. При необходимости участия в КИ врачей других специальностей, привлекаются сотрудники из сторонних учреждений.

Заключение. Для увеличения числа КИ в гематологической клинике необходимо создание инфраструктуры, обеспечивающей оптимальные условия для проведения КИ, а также административный контроль за сроками подготовки документов на всех этапах организации КИ.

Попова М.¹, Шнейдер Т.², Зюзгин И.^{2,11}, Успенская О.², Медведева Н.³, Зинина Е.⁴, Мясников А.⁵, Поспелова Т.⁶, Капланов К.⁷, Ксензова Т.⁸, Карягина Е.⁹, Дзола С.¹⁰, Михайлова Н.¹, Афанасьев Б.¹

ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЛИМФОМЫ: МНОГОЦЕНТРОВОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия; ²Ленинградская областная клиническая больница, отделение онкогематологии № 1 и № 2, г. Санкт-Петербург, Россия; ³Городская больница № 31, г. Санкт-Петербург, Россия; ⁴БУ «Сургутская окружная клиническая больница», 628408, г. Сургут, Россия; ⁵Республиканская клиническая больница, г. Петрозаводск, Россия; ⁶Городской гематологический центр, 630051, г. Новосибирск, Россия; ⁷ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер № 1», 400138, г. Волгоград, Россия; ⁸Областная клиническая больница № 1, г. Тюмень, Россия; ⁹Городская больница № 15 отделение гематологии, г. Санкт-Петербург, Россия; ¹⁰Клиника профпатологии и гематологии СГМУ, г. Саратов, Россия; ¹¹НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, химиотерапевтическое отделение онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга, г. Санкт-Петербург, Россия

С учетом ухудшения эпидемиологической ситуации, актуальность проблемы лечения лимфом на фоне ВИЧ-инфекции возрастает.

Цель работы. Оценить эффективность терапии, прогноз у пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы. Ретроспективное многоцентровое исследование, гематологические центры РФ в период с мая 2006 г. по февраль 2015 г. Медиана наблюдения составила 2 года.

Результаты и обсуждение. Группу исследования составили 50 пациентов, 14% с лимфомой Ходжкина и 86% с неходжкинскими лимфомами (НХЛ): диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома – 46,5%, лимфома Беркитта – 35%, другие – 18,5%. Медиана возраста 37 (22–66) лет. ВИЧ обнаружен до установления лимфомы – 78%. Медиана количества курсов ПХТ – 5 (1–8). ПХТ

проводилась вместе с АРВТ (89%), и 75% пациентов с CD20⁺ НХЛ получали ПХТ с ритуксимабом. ОВ в течение 2 лет составила 73%. Уровень ЛДГ выше 500 МЕ/л является неблагоприятным фактором прогноза (56% vs 86,4%; $p = 0,011$). ПХТ в сочетании с АРВТ (75% vs 43%; $p = 0,024$) и назначение ПХТ соответствующей диагнозу и стадии (83,3% vs 47,1%; $p = 0,013$) достоверно улучшает ОВ. Проведение ПХТ в сочетании с ритуксимабом улучшает ОВ (81,5% vs 33,3%; $p = 0,01$) и уменьшает вероятность прогрессирования заболевания у больных CD20⁺ НХЛ.

Заключение. У больных ВИЧ чаще диагностируют ДВККЛ. ОВ больных лимфомами на фоне ВИЧ в течение 2 лет – 73%. Проведение АРВТ в сочетании с ПХТ соответствующей диагнозу и стадии заболевания, применение ритуксимаба обеспечивает благоприятный прогноз.

Поспелова Т.И., Нечунаева И.Н., Бабаева Т.Н.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МАРШРУТИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ОРФАННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №2»; ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630087, г. Новосибирск, Россия

В условиях современного здравоохранения важное значение имеет оказание медицинской помощи гематологическим пациентам, страдающим жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими орфанными заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидизации.

Цель работы. Внедрение маршрутизации пациентов с орфанными заболеваниями с целью обеспечения доступности и качества оказания специализированной гематологической помощи.

Материалы и методы. Сотрудниками Городского гематологического центра выделена группа пациентов, страдающих редкими заболеваниями, внедрены формы документов для ведения регионального сегмента Федерального регистра, а также разработана схема маршрутизации пациентов с орфанными заболеваниями.

Результаты и обсуждение. Порядок, правила, формы документов для ведения Федерального регистра пациентов с орфанными заболеваниями, а также перечень жизнеугрожающих и хронических орфанных заболеваний определены Постановлением Правительства РФ от 26.04.2012 № 403, ФЗ от 21.11.2011 №323, приказом МЗ РФ от 19.11.2012 № 950н. Согласно данным нормативным документам, включение и исключение пациентов, страдающих редкими заболеваниями, в Федеральный регистр, заполнение всех рекомендуемых форм осуществляется гематологом Городского консультативного гематологического кабинета. При необходимости

получения лекарственного препарата готовится выписка из первичной документации, которая представляется на рассмотрение врачебной комиссии медицинской документации. В последующем запрос на обеспечение пациента необходимым лекарственным препаратом с указанием МНН препарата, дозы и длительности терапии направляется в отдел лекарственного обеспечения МЗ НСО. Запрос рассматривается главным внештатным гематологом МЗ НСО для принятия решения о целесообразности назначения запрашиваемого лекарственного препарата. При положительном решении информация о закупке препарата и наименование аптеки, в которую распределен препарат, сообщаются медицинской организации по месту жительства. Введение или прием препарата осуществляются в гематологическом отделении или в условиях дневного стационара медицинской организации, наблюдающей данного пациента. До окончания периода приема лекарственного средства повторно врачебной комиссией рассматривается необходимость продления лечения с оценкой эффективности проводимой терапии, либо коррекция дозы вследствие развития нежелательных, побочных эффектов, либо снятие с терапии по причине отсутствия эффективности. Для продления терапии повторно регистрируется запрос в МЗ НСО.

Заключение. Представленная маршрутизация позволяет обеспечить доступность и повысить качество оказания специализированной помощи пациентам с орфанными заболеваниями.

Поспелова Т.И., Овчинников В.С., Филипенко М.Л., Воропаева Е.Н.

АНАЛИЗ СВЯЗИ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ RS1801274 И RS396991С ПЕРВИЧНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630087, г. Новосибирск, Россия; ²ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН; «НИИ терапии» СО РАН, г. Новосибирск, Россия

Резистентность к таргетной терапии является актуальной проблемой на сегодняшний день. Одним из вариантов развития резистентности является нарушение антителозависимой клеточной цитотоксичности вследствие полиморфизмов *FcyIIIa* и *FcyIIa* рецепторов к IgG.

Цель работы. Изучить частоту встречаемости полиморфизмов генов *FcyIIIa* и *FcyIIa* рецепторов у больных В-клеточными неходжкинскими лимфомами и оценить их влияние на эффективность таргетной терапии.

Материалы и методы. Методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом кривой плавления ДНК проведен анализ образцов периферической крови 173 больных НХЛ, 64 – индолентными лимфомами, 82 – агрессивными лимфомами, 27 – высокоагрессивными лимфомами.

Результаты и обсуждение. Анализ эффективности терапии больных НХЛ показал:

для полиморфизма гена *FcyIIIa* эффективность лечения для генотипа Н/Н – 80%, для генотипа Н/Р – 77%, для генотипа Р/Р – 65%, для полиморфизма *FcyIIa* эффективность лечения для генотипа V/V – 69%, для генотипа V/F – 72%, для генотипа F/F – 61%. Показано, что нет достоверной разницы между наличием полиморфизмами генов *FcyIIIa* или *FcyIIa* в развитии резистентности, однако наличие низкоафинного генотипа (R/R или F/F) характеризуется достоверно худшим ответом на терапию.

Заключение. Определение наличия полиморфизма генов *FcyIIIa* и *FcyIIa* у пациентов с индолентными и агрессивными лимфомами позволяет прогнозировать течение и исход заболевания. Данные о резистентности к таргетной терапии дают основание планировать курсы лечения, в зависимости от факторов риска и резистентности, что может увеличить вероятность достижения ремиссии.

Поспелова Т.И., Скворцова Н.В., Ковынев И.Б.

КОМОРБИДНОСТЬ КАК ФАКТОР ПРОГНОЗА ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630087, г. Новосибирск, Россия

Несмотря на современные возможности терапии, множественная миелома (ММ) остается неизлечимым заболеванием с большим разнообразием исходов в зависимости от наличия факторов риска. Классификация ММ на основании критериев Durie/Salmon и ISS, включают, в первую очередь, факторы риска, связанные с самим заболеванием. Тем не менее, факторы, связанные с пациентом, такие как сопутствующие заболевания и нарушения функции органов, которые дополнительно влияют на исход опухолевого процесса, пока еще до конца не интегрированы в прогностические модели.

Цель работы. Проанализировать влияние прогностических факторов: возраст, пол, соматическое состояние и сопутствующие заболевания, а также индексов коморбидности Charlson и Freiburger, на общую выживаемость (ОВ) больных ММ.

Материалы и методы. Обследовано 206 больных ММ (91 мужчина и 115 женщин), в возрасте от 36 до 81 года (медиана 68 лет). При статистическом анализе использовался пакет программ SPSS 23. Влияние изучаемых факторов на отдаленный прогноз оценивали по отношению шансов (доверительный интервал 0.95). При разработке модели прогнозирования вероятности наступления неблагоприятного исхода использовались методы корреляционного, факторного и регрессионного анализа.

Результаты и обсуждение. При проведении факторного анализа, все исследуемые прогностические факторы, такие как соматический статус, СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м², наличие любой опухоли или метастазов солидных опухолей и оказывали существенное влияние на показатели ОВ. Распространенность сопутствующей патологии у больных ММ на момент постановки диагноза составила – 80%. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были болезни пищеварительного тракта (88,4%), сердечно-сосудистой (78,6%), мочевыделительной (44,5%) и эндокринной систем (26,8%). При оценке прогностического влияния на общую выживаемость индекса коморбидности Charlson и индекса Freiburger показано, что оба индекса достоверно влияют на выживаемость пациентов с ММ в зависимости от увеличения балла по их шкалам. Так, медиана выживаемости при оценке индекса Freiburger составила 55,0, 29,5 и 19,5 мес для 0, 1 и 2–3 баллов, соответственно. Индекс коморбидности Charlson также указал на достоверное различие в выживаемости пациентов соответствующих 0, 1–2, 3 и более баллов.

Заключение. Таким образом, коморбидность пациентов влияет на выживаемость и эффективность лечения у больных ММ, снижая эти показатели.

Поспелова Т.И.¹, Тарновский Р.В.¹, Березина О.В.¹, Зенкова М.А.², Таирова С.А.³

ВЫЯВЛЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ ПРОГНОЗА ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ С ПОМОЩЬЮ ДНК-МИКРОЧИПОВ

¹ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630087, г. Новосибирск, Россия; ²ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН; ³ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №2» г. Новосибирск, Россия

По данным статистики гемобластозы составляют около 1% от всех причин смертности населения, но при этом среди пациентов в возрасте до 30 лет – 50%. Известно большое количество генетических нарушений, ведущих к развитию определенных видов опухолевых заболеваний крови. ДНК-микрочипы могут помочь обеспечить глобальный взгляд на изменения профиля экспрессии генов.

Цель работы. С помощью мiсroаgаu-метода определить характерные профили экспрессии химерных генов у больных острыми лейкозами.

Материалы и методы. На базе Городского гематологического центра г.Новосибирска обследовано 47 пациентов с острыми лейкозами: 38 больных с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), 9 больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Средний возраст больных составил $48 \pm 26,3$ года. Все пациенты с впервые выявленным заболеванием были разделены на две прогностические группы: в группу с благоприятным прогнозом вошли 18 (38,3%), с неблагоприятным прогнозом – 29 (61,7%) больных. Полученные данные об экспрессии генов сопоставляли с эффективностью программной полихимиотерапии и прогнозом заболевания.

Результаты и обсуждение. Генетические мутации были выявлены в обеих группах: в группе неблагоприятного

прогноза у 20 больных, что составило 42,5%, из них у 16 (80%) больных удалось добиться ремиссии на фоне проводимой химиотерапии, в группе с благоприятным прогнозом мутации выявлены у 9 (19,1%), у 8 (88%) из них получена полная ремиссия. В группе благоприятного прогноза наиболее часто встречались одиночные хромосомные aberrации, – *AML/ETO* (у 8 больных ОМЛ) и *MLL* (у 1 больного ОЛЛ). В группе пациентов с неблагоприятным прогнозом заболевания, с частотой 22,5% отмечено наличие множественных генетических aberrаций с наиболее характерным профилем: *MLL, AML/ETO, BCR/ABL* и *MLL, AML/ETO* и *TEL/AML*. Одиночные хромосомные aberrации (наиболее часто ген *AML/ETO*) отмечены у 10 (34%) больных ОМЛ.

Заключение. У пациентов с острыми лейкозами, неблагоприятным течением заболевания и рефрактерностью к проводимой терапии достоверно чаще встречаются множественные генетические aberrации в отличие от пациентов группы с благоприятным прогнозом заболевания, у которых преимущественно отмечаются одиночные генетические aberrации. Определение генетического профиля с помощью ДНК чипов позволяет одновременно выявлять широкий спектр клинически значимых генетических аномалий для определения прогноза больных острыми лейкозами.

Поспелова Т.И., Хальзов К.В., Моор Ю.В., Иванчей О.С., Чернявский Д.Б.

ОЦЕНКА ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ЛПУ Г. НОВОСИБИРСКА ТРОМБОКОНЦЕНТРАТОМ ЗА ПЕРИОД 2012–2015 ГГ.

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630087, г. Новосибирск, Россия; ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови», 630054, г. Новосибирск, Россия

Применение компонентов крови в ЛПУ является одной из важнейших составных частей лечебного процесса. В настоящее время реализуется концепция компонентной гемотерапии с избирательным действием по строгим показаниям, поскольку современная медицинская помощь проявляется увеличением агрессивных медицинских технологий и повышением доли тяжелых пациентов, нуждающихся в концентрате тромбоцитов. НКЦК обеспечивает компонентами донорской крови около 100 медицинских организаций НСО. Выдача продукции производится круглосуточно. Основными «потребителями» тромбоконцентрата на протяжении последних лет являются отделения гематологии, где он используется в качестве заместительной терапии при аплазии костного мозга.

Цель работы. Оценить обеспеченность ЛПУ г.Новосибирска тромбоконцентратом за период 2012–2015 гг.

Материалы и методы. Для проведения анализа использовались данные годовых и месячных отчетов НКЦК, данные Журнала приема заявок на заготовку тромбоконцентрата за период 2012 – 3 кв. 2015 г.

Результаты и обсуждение. В НКЦК заготавливаются следующие виды тромбоконцентрата: из дозы крови; полученный методом афереза лейкофильтрованный; пулированный. Общий объем выдачи тромбоконцентрата составил: в 2012 г. – 17 271 ед., в 2013 г. – 17 304 ед., в 2014 г. – 17 054 ед., за 3 квартала 2015 г. заготовлено

15 897 ед. В связи с модернизацией Службы крови в рамках национального проекта «Здоровье», с каждым годом количество тромбоцитов, заготовленных методом афереза, увеличивается. Если в 2012 г. тромбоцитный концентрат, полученный методом афереза, составил 27% от общего числа заготовленных тромбоцитов, то к концу третьего квартала 2015 г. эта цифра увеличилась до 52%. Количество тромбоцитов, выданных на 1 гематологическую койку, составляет, в среднем, 80,3 ед/год. Единицей учета заготовки и переливания тромбоцитов в мире является «доза тромбоцитов для взрослого» на тысячу жителей (ДТВ на тысячу жителей). В среднем, этот показатель в Новосибирской области составляет 13,9. Показатель ДТВ на тысячу жителей в 2014 г. составил 6,2 ед. При этом процент обеспеченности заявок от ЛПУ на тромбоконцентрат за период 2012 г. – 3 кв. 2015 г. составил 97,2%. Таким образом, при отсутствии запаса тромбоконцентрата, в Новосибирске нет дефицита данного гемокомпонента.

Заключение. НКЦК выдает, в среднем, 17209 ед. тромбоцитов в год (6,2 ДТВ на 1000 населения), что составляет 83,5 ед. или 13,9 ДТВ на 1 гематологическую койку, и не имеет запаса тромбоцитов. Процент обеспеченности заявок составляет 97,2%. Полученные данные свидетельствуют о достаточной заготовке тромбоконцентрата и соответствии ее коечному фонду отделений гематологии города и области.

Протопопова Е.Б., Мочкин Н.Е., Шестаков Е.А., Мельниченко В.Я., Мадзаев С.Р., Жибурт Е.Б.

КОЛИЧЕСТВО CD34⁺ И ВОССТАНОВЛЕНИЕ ГЕМОПОЭЗА ПОСЛЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КРОВЕТВОРНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 105203, г. Москва, Россия

Скорость восстановления гемопоэза связана с количеством реинфузируемых стволовых (CD34⁺) клеток. Для успешного приживления трансплантата достаточно $0,75 \times 10^6/\text{кг}$ CD34⁺-клеток.

Цель работы. Оценить влияние количества CD34⁺-клеток при реинфузии на восстановление гемопоэза в посттрансплантационном периоде.

Материалы и методы. Изучили 169 АТСК у пациентов с аутоиммунными ($n = 87$) и онкогематологическими ($n = 82$) заболеваниями. Кровотечений не зарегистрировано, летальных исходов – 2. Оценили связь количества аутологичных CD34⁺-клеток для реинфузии и восстановление гемопоэза после АТСК. Мобилизацию стволовых клеток проводили с использованием Г-КСФ. У 106 пациентов мобилизовали более $2,0$, а у 63 менее $2,0 \times 10^6/\text{кг}$ CD34⁺.

Результаты и обсуждение. У реципиентов более $2,0 \times 10^6/\text{кг}$ CD34⁺ гемоглобин восстанавливается выше 80 г/л на 4 дня раньше, чем у реципиентов меньшего числа клеток. Различий в периоде анемии между реципиентами разного количества стволовых клеток не выявлено. Пациенты с аутоиммунными заболеваниями, получившие более $2,0 \times 10^6/\text{кг}$ стволовых клеток меньше подвержены развитию тромбоцитопении ниже 10×10^9 и риску трансфузий концентратом тромбоцитов (КТ). Не выявлено различий в потребности пациентов в КТ и характеристиках периодов тромбоцитопении ниже 20 и 10×10^9 .

Онкогематологические реципиенты малого объема стволовых клеток более чем в два раза чаще получают 3 и более дозы КТ. У пациентов, получивших более $2,0 \times 10^6$ CD34⁺, восстановление тромбоцитов выше 10 и 20×10^9 происходит раньше. В аутоиммунной группе не выявлено различий в характеристиках нейтропении при реинфузии разного количества CD34⁺. Однако, был получен коэффициент средней и высокой степени отрицательной корреляции между количеством стволовых клеток и временем восстановления нейтрофилов выше $0,5$ и $1,0 \times 10^9/\text{л}$ ($-0,6$ и $-0,8$ соответственно). У гематологических пациентов реинфузия более $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ ассоциируется с уменьшением периода нейтропении и более быстрым восстановлением нейтрофилов.

Заключение. У пациентов с гематологическими заболеваниями при реинфузии более $2 \times 10^6/\text{кг}$ CD34⁺-клеток снижается длительность тромбоцитопении, время восстановления тромбоцитов и потребность в тромбоцитах; сокращается период нейтропении и время восстановления нейтрофилов. У пациентов с аутоиммунными заболеваниями при реинфузии более $2 \times 10^6/\text{кг}$ CD34⁺ снижается риск развития анемии, переливания эритроцитов и время восстановления гемоглобина выше 80 г/л; снижается риск развития тромбоцитопении ниже $10 \times 10^9/\text{л}$ и риск трансфузий тромбоцитов. Длительность периода тромбоцитопении и нейтропении не ассоциируется с объемом трансплантата.

Разумова С.В., Бондаренко С.Н., Екушев К.А., Слесарчук О.А., Овечкина В.Н., Бабенко Е.В., Гиндина Т.Л., Бархатов И.М., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В.

ВЛИЯНИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ РЕЖИМА КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА РЕЗУЛЬТАТ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия

Цель работы. Сравнить результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от интенсивности режима кондиционирования.

Материалы и методы. В исследование включены 118 больных (58 мальчиков, 60 девочек). Медиана возраста 12,5 (1–21) лет. В 1 первой ремиссии (1ПР) – 36% пациента, во 2 ПР – 30 (25%), вне ремиссии – 46 (39%) больных. Родственная алло-ТГСК – у 31 (26%), неродственная – у 87 (74%) больных. Миелоаблативный режим кондиционирования (МАК) – у 66 (56%), РИК – 52 (44%) больных. С целью про-

филактики и лечения рецидива после алло-ТГСК 35 больным проведены инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ). У 28 пациентов ИДЛ комбинировали с дополнительной терапией (химиотерапия, азацидин, интерлейкин 2). Медиана наблюдения была 27 (2–120) мес.

Результаты. При выполнении алло-ТГСК с МАК или РИК 5-ОВ составила в 1ПР 65% (95% CI 45–85) и 80% (95% CI 59–99) ($p = 0,4$), во 2ПР – 65% (95% CI 35–95) и 17% (95% CI 1–37) ($p = 0,003$), вне ремиссии – 17% (95% CI 1–43) и 19% (95% CI 1–37) ($p = 0,4$) соответственно. Рецидивы

ОМЛ составили 24% (95% CI 10–41) и 29% (95% CI 12–48) ($p = 0,7$) после МАК и РИК алло-ТГСК соответственно. Установлено достоверное снижение количества рецидивов у пациентов, имевших 1–3-ю степень острой реакции «трансплантат против хозяина» (oРТПХ) при проведении МАК в сравнении с РИК алло-ТГСК ($p = 0,05$) и отсутствие этого влияния при развитии хронической (хрРТПХ) ($p = 0,2$). После РИК алло-ТГСК наиболее значимым было уменьшение частоты осложнений, связанных с токсичностью препаратов, при сопоставимой частоте

инфекционных осложнений между РИК и МАК алло-ТГСК. ПР после ИДЛ была достигнута у 12 (40%) пациентов: после РИК – у 6, после МАК – у 6. Медиана продолжительности ПР после ИДЛ составила 5,5 (1–38) мес. Летальность не зависела от возраста и режима кондиционирования. Основные причины летальных исходов при РИК алло-ТГСК – рецидив/прогрессия – 36%, инфекция – 21%, oРТПХ – 43%; при МАК алло-ТГСК – рецидив/прогрессия – 37%, инфекция – 30%, oРТПХ – 22%, токсичность – 11%.

Робу М.В., Корчмару И.Ф., Мустьяцэ Л.З., Гладыш В.В.,
Попеску М.Г., Мустьяцэ В.Г., Киу М.И., Катан К.И.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕДИАСТИНАЛЬНЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ У ВЗРОСЛЫХ

Кафедра онкологии, гематологии и радиотерапии Государственного университета медицины и фармации им.
Н. Тестемицану; Институт онкологии, г. Кишинев, Республика Молдова

Неходжкинские лимфомы представляют собой опухоли лимфоидной ткани, отличающихся по морфологическому строению, иммунологическим, цитогенетическим, биологическим свойствам, клиническим проявлениям, ответу на терапию и прогнозу. Неходжкинские лимфомы могут первично локализоваться в любых органах и тканях. Одной из наиболее сложной локализации НХЛ в плане диагностики и лечения является средостение. Частота первичного поражения средостения при неходжкинских лимфомах составляет 2,5–10%.

Цель работы. Изучение клинических проявлений неходжкинских лимфом в зависимости от возраста.

Материалы и методы. Изучены клинические проявления медиастинальных неходжкинских лимфом у 53 больных в возрасте от 19 до 70 лет. С учетом возраста больные были распределены на 3 группы: 19–39 лет, 40–59 лет и старше 60 лет.

Результаты и обсуждение. Медиастинальные неходжкинские лимфомы чаще развились у лиц в возрасте 19–39 и 40–59 лет (43,4 и 45,3% соответственно). Редко были диагностированы в возрасте старше 60 лет (11,3%). У женщин дебют неходжкинских лимфом в средостении чаще имел

местовозрастной группе 19–39 лет (73,9%), а у мужчин в возрасте 40–59 лет (79,1%). При медиастинальных неходжкинских лимфомах преимущественно были диагностированы агрессивные формы (81,1%). У больных в возрасте 19–39 лет наблюдались только агрессивные неходжкинские лимфомы (100%), которые преобладали и у пациентов в возрастной группе 40–59 лет (70,8%). Индолентные неходжкинские лимфомы с первичным поражением средостения были выявлены значительно реже (18,9%) и зарегистрированы только у лиц старше 40 лет. Экстранодальные очаги метастазирования чаще были обнаружены в легочной ткани (55,2%), костном мозге (26,3%), центральной нервной системе (21,1%). Вовлечение в опухолевый процесс костного мозга, центральной нервной системы имело место только у пациентов с агрессивными неходжкинскими лимфомами, преимущественно у больных в возрасте 19–39 лет.

Заключение. Выявленные особенности клинических проявлений медиастинальных неходжкинских лимфом в зависимости от возраста могут служить основанием для разработки дифференцированного подхода в их лечении.

Ройтман Е.В.¹, Давыдкин И.Л.², Козлова Н.С.², Колесникова И.М.³

О РОЛИ ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В РАЗВИТИИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ НЕКОТОРЫХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

¹ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», 117997, г. Москва, Россия; ²ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, г. Самара, Россия; ³ФГБУ «Федеральный научно-клинический центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия

Гемореологические формы занимают первое место в классификации тромбофилий по З.С. Баркагану. Изменения реологических свойств крови входят в триаду Вирхова. Не является ли игнорирование значимости гемореологических факторов одной из причин, вследствие которой статистика ВТЭО у онкологических пациентов существенно не улучшается?

Цель работы. Проанализировать особенности реологического поведения крови при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) и при истинной полицитемии (ИП).

Материалы и методы. Обследованы 42 пациента с ОЛЛ, 16 больных с ИП и 67 здоровых доноров (группа сравнения). Около 40% пациентов развили ВТЭО. Определялись вязкость плазмы и крови, концентрация натрийуретического пептида В-типа (BNP), параметры ОАК.

Результаты и обсуждение. По сравнению с донорами пациенты с ИП обладают более высокой, а пациенты с ОЛЛ более низкой вязкостью цельной крови. В отличие от доноров у пациентов не происходит восстановления исходных реологических свойств крови при изменении направления приложения сдвигового напряжения. Также кровь пациентов значительно быстрее утрачивает и позднее восстанавливает свое неньютоновское поведение. Гемореологические изменения у пациентов оказались во многом

обусловлены клеточными характеристиками эритроцитов и межклеточным взаимодействием последних с лейкоцитами, увеличивающих вероятность инициации тромбообразования. Вязкость крови пациентов становится функцией размера единичного клеточного агрегата, а также зависит от его гидродинамической стойкости. Из 40% пациентов, развивших ВТЭО, в 18–20% случаев была выявлена повышенная концентрация BNP, что свидетельствовало о наличии субклинической бессимптомной кардиальной дисфункции – еще одного действующего фактора риска ВТЭО.

Заключение. Таким образом, у пациентов с онкогематологической патологией не наблюдается полностью обратимого структурирования крови, что обуславливает различия в поведении гемореологической кривой и свидетельствует о нарушении регулирования реологических свойств крови. Отмеченные изменения доказывают наличие негемостазиологических условий для образования тромбов, при этом гемореологические нарушения могут послужить триггером для развития тромботических осложнений. Наконец, формирование негемостазиологических условий для образования тромбов делает гемореологическую терапию привлекательной для включения в комплекс стандартных антитромботических мероприятий, однако выбор средств и методов требует дополнительных исследований.

Романенко Н.А., Тиранова С.А., Зенина М.Н., Абдулкадыров К.М.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ С АНЕМИЕЙ НА ФОНЕ ПЕРЕЛИВАНИЙ ЭРИТРОЦИТОВ И ПРИМЕНЕНИЯ ЭРИТРОПОЭТИНОВ

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, 193024, г. Санкт-Петербург, Россия

Анемия является частым осложнением лимфо-пролиферативных заболеваний (ЛПЗ) и противоопухолевой терапии, снижает частоту общей выживаемости и качество жизни (КЖ). Основными методами коррекции анемии являются трансфузии эритроцитов (ТЭ) и применение препаратов эритропоэтина (ЭПО). Оба метода коррекции повышают уровень гемоглобина и улучшают качество жизни. Однако ТЭ используют у больных с тяжелой степенью анемии, а ЭПО – для лечения легкой и средней степени тяжести анемии, следовательно, и изменения КЖ могут отличаться.

Цель работы. Сравнить динамику КЖ больных ЛПЗ на фоне коррекции анемии с помощью ТЭ и назначения ЭПО.

Материалы и методы. В исследование включены больные ЛПЗ с анемией. Эффективность коррекции анемии с помощью ТЭ (1-я группа) и назначения ЭПО (2-я группа) оценивали на основании клинических, лабораторных методов, а также динамики качества жизни, используя опросник FACT-An.

Результаты и обсуждение. В 1-ю группу вошли больные ($n = 54$) с тяжелой или средней степенью тяжести анемии с исходным уровнем гемоглобина $70 \pm 1,6$ г/л. Для коррекции анемии им назначались ТЭ. После трансфузий (Me 3 дозы) Hb повышался до $93,1 \pm 1,2$ г/л. Во 2-ю группу включены пациенты

($n = 77$) с легкой и средней степенью тяжести анемии с исходным содержанием гемоглобина $88,4 \pm 1,4$ г/л. Эти пациенты получали лечение препаратами эритропоэтина. Положительный ответ на ЭПО в виде повышения уровня Hb на ≥ 20 г/л констатирован у 52 (67,5%) из 77 больных. При этом у больных с положительным ответом на ЭПО уровень Hb повысился до $123,1 \pm 2,4$ г/л. Исследование КЖ у больных после ТЭ позволило выявить существенное изменение в шкалах «Физическое благополучие», «Эмоциональное благополучие», «Благополучие в повседневной жизни» и «Анемия». После терапии ЭПО значительное улучшение КЖ отмечалось в шкалах «Физическое благополучие» и «Анемия». Однако при сравнительном анализе КЖ обеих групп максимальное улучшение отмеча-

лось по шкалам «Физическое благополучие» (в 1-й группе – после ТЭ – с $12,9 \pm 0,7$ до $11 \pm 0,8$ баллов; $p < 0,001$, во 2-й группе – после терапии ЭПО – с $11,6 \pm 0,7$ до $9,6 \pm 0,7$ баллов; $p < 0,02$) и «Анемия» (после ТЭ – с $41,1 \pm 2,0$ до $34,2 \pm 2,1$ баллов; $p < 0,001$, после терапии ЭПО – с $34,5 \pm 1,7$ до $30,1 \pm 1,6$ баллов; $p < 0,001$).

Заключение. ТЭ и терапия ЭПО существенно увеличивают уровень Hb и улучшают качество жизни. Однако КЖ пациентов после терапии ЭПО выше, чем после ТЭ в связи с тем, что конечное содержание гемоглобина при назначении эритропоэтинов достигает нормальных значений. Тем не менее, оба метода коррекции анемии эффективны, а терапия ЭПО может быть назначена для продолжения лечения анемии после ТЭ.

Рукояткина Н.И.¹, Баллюзек М.Ф.², Якимов Е.Н.², Судницына Ю.С.¹, Миндукшев И.В.¹,
Кривченко А.И.¹, Гамбарян С.П.¹

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ АПОПТОЗА ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ДЕЙСТВИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ: АВТ-737 И ТИМОКИНОНА

¹ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУЗ Санкт-Петербургская клиническая больница РАН, г. Санкт-Петербург, Россия

Препараты навитоклакс, АВТ-737 и тимокинон, вызывающие апоптоз опухолевых клеток (Ryan, 2005; Rooswinkel, 2012), в настоящее время применяются для лечения больных с онкологическими заболеваниями различной этиологии (Salem, 2005; Aggarwal, 2008; Park, 2008). Применение данных препаратов для лечения онкологических заболеваний часто ограничено, поскольку они также вызывают тромбоцитопению (Franchini 2013). Данная проблема исследуется в ряде работ (Towhid, 2011; Vogler, 2011), но, остается не ясным ряд вопросов по механизму развития апоптоза тромбоцитов при действии этих препаратов.

Цель работы. Исследование возможности и механизмов развития апоптоза тромбоцитов человека при действии противоопухолевых препаратов: АВТ-737 и тимокинона.

Материалы и методы. Методом проточной цитофлюориметрии (Navios, “Beckman Coulter”, США) исследовали: экстернализацию фосфатидилсерина, падение мембранного потенциала, активацию каспазы 3, активацию интегринов $\alpha\text{IIb}\beta_3$, продукцию реактивных форм кислорода; увеличение содержания церамида. Иммунохимическим методом (Вестерн-блот анализ) – фосфорилирование VASP, протеинкиназ B, p38, ERK-, MAP-киназы. Ca^{2+} -зависимую флуоресценцию (Fluo-3/AM) измеряли на Cytation 3 Cell Imaging Multi Mode Reader (“BioTek”, США).

Результаты и обсуждение. Исследования показали, что противоопухолевые препараты в концентрациях, соответствующих лечебным дозам (АВТ-737 – 1 мкМ, тимокинон – 40 мкМ), индуцируют апоптоз тромбоцитов человека, который сопровождается экстернализацией фосфатидилсерина, падением мембранного потенциала и активацией каспазы 3. Оба препарата в концентрациях, вызывающих апоптоз, тормозили активацию интегринов ($\alpha\text{IIb}\beta_3$) и модифицировали процессы, связанные с активацией ряда киназ (протеинкиназа B, p38, ERK-, MAP-киназы). В то же время эти препараты вызывали фосфорилирование VASP, которое возникало в тех же временных рамках, что и экстернализация фосфатидилсерина и торможение активации тромбоцитов. В отличие от действия сильных активаторов (тромбин/конвульксин), АВТ-737 не вызывает увеличения продукции реактивных форм кислорода, повышения внутриклеточной концентрации ионов кальция и увеличения содержания церамида.

Заключение. Раскрытие механизмов гибели тромбоцитов актуально для понимания как нормальных, так и патологических процессов, связанных с клеточной системой гемостаза в условиях системной химиотерапии раковых больных.

*Работа поддержана
грантом РФФИ 15-04-02438.*

Румянцев А.М., Стадник Е.А., Бутылин П.А., Шевчук А.С., Зарицкий А.Ю.

СТЕРЕОТИПИЯ ВАРИАБЕЛЬНОГО РЕГИОНА ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В ВЫБОРКЕ ПЕРВИЧНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ХЛЛ

ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», 197341,
г. Санкт-Петербург, Россия

Хронический лимфоцитарный лейкоз возникает из В-лимфоцитов, экспонирующих В-клеточный рецептор. Иммуноглобулины, входящие в состав рецептора, отличаются от других белков исключительным полиморфизмом. Однако, примерно у 30% больных ХЛЛ отмечено совпадение последовательностей комплементарных регионов HCRD3, которые определяют специфичность иммуноглобулинов к антигенам. Такие случаи ХЛЛ со стереотипными HCRD3 последовательностями объединены в кластеры. 19 основных кластеров стереотипии составляют более 90% от всех обнаруженных случаев стереотипных рецепторов, при этом продолжают обнаруживать новые кластеры, количество которых неуклонно возрастает. Исследование стереотипных последовательностей иммуноглобулинов при ХЛЛ имеет высокую прогностическую значимость, так наличие кластера № 2 достоверно связано с негативным прогнозом.

Цель работы – исследование распределения стереотипных последовательностей и мутационного статуса IGHV в выборке пациентов с ХЛЛ до начала терапии.

Материалы и методы. ДНК получали из периферической крови больных ХЛЛ до начала терапии. Для проведения ПЦР использовали праймеры (ExFR1-6 и ExJc), созданные на основе набора BIOMED-2, в собственной модификации. Последовательность IGHV генов определяли

с помощью Сэнгерского секвенирования. Полученные последовательности анализировали с помощью базы данных IMGT. Для определения стереотипии применяли приложение ARResT/AssignSubsets, позволяющее отнести исследуемые последовательности к одному из 19 основных кластеров стереотипии.

Результаты и обсуждение. В ходе данного исследования был определен мутационный статус IGHV генов у 183 больных ХЛЛ. Мутированный статус IGHV был обнаружен у 34%, немутированный у 66%. Стереотипные последовательности выявлены у 35(19%) пациентов. Обнаружены пациенты с принадлежностью к 12 различным кластерам стереотипии. Самым распространенным в нашем исследовании был кластер № 2 – 6% (11 пациентов). Помимо этого у 3 (1,6%) больных был выявлен ген IGHV3-21 в сочетании с гетерогенной последовательностью HCRD3. Другие стереотипные последовательности были отнесены к кластеру № 1 – 5 (2,7%); кластеру № 7 – 5 (2,7%); кластеру № 8 – 4 (2,2%) и другим кластерам – 10 (5,5%). Среди стереотипных последовательностей 71% (25 пациентов) были отнесены к немутированным последовательностям, оставшиеся 29% (10 пациентов) – мутированным. Среди стереотипных рецепторов с мутированным статусом преобладали HCDR3 второго кластера стереотипии, обнаруженные в 6 из 10 случаев.

Рустамова Х.М.

ИЗУЧЕНИЕ УРОВНЯ ВИТАМИНА В₁₂ В КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХМЛ

Ташкентская медицинская академия, 100109, г. Ташкент, Узбекистан; Научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Минздрава Республики Узбекистан, г. Ташкент, Узбекистан

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – это злокачественная опухоль кроветворной ткани, исходящая из клеток-предшественниц миелопоэза, морфологическим субстратом которой являются дифференцирующиеся и зрелые гранулоциты. Ежегодная заболеваемость ХМЛ – 3–5 случая на 100 000 взрослого населения. ХМЛ составляет около 7–15% от всех лейкозов.

Цель работы. Определение уровня витамина В₁₂ в крови у больных ХМЛ.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 50 больных (средний возраст 44,7 года), состоявшие на «Д» учете в НИИ Ги ПК МЗ РУз с верифицированным диагнозом «хронический миелолейкоз». Диагноз и стадия ХМЛ устанавливали на основании клинической картины, гемограммы,

морфологического исследования костного мозга, наличия Rh-положительного или BCR-ABL-положительного клона. Все обследуемые поступали в стационар в развернутый период и различные стадии болезни. Уровень В₁₂ в сыворотке определяли с помощью автоматического электрохемилюминесцентного иммуноанализатора Cobas e411 (“Roche Diagnostics”, Швейцария), с применением специфических индикаторов и дальнейшим сравнением полученного результата с эталонными показателями. Референсные значения исследования были: 211–946 пг/мл.

Результаты и обсуждение. Количество цианокобаламина в крови у больных ХМЛ в хронической стадии заболевания составило $1106,7 \pm 43,4$ пг/мл, что превысило нормальные значения в 2 раза ($p < 0,05$). Известно, что В₁₂-связывающие белки проду-

цируются не только в печени, но и в нейтрофильных лейкоцитах. Увеличение в крови содержания транскобаламинов и, соответственно, витамина В₁₂ происходит, вероятно, за счет увеличения продукции транскобаламина большим количеством гранулоцитов. Уровень витамина В₁₂ и транскобаламинов прямо пропорционален количеству лейкоцитов в крови. В стадии акселерации мы также выявили резкое превышение референсных значений исследуемого показателя у больных – $1474,2 \pm 29,9$ пг/мл. В этой фазе уровень лейкоцитов также был увеличен ($p < 0,05$). В терминальной стадии на фоне лечения основного заболевания, а также понижением уровня лейкоцитов мы отметили резкое снижение количества В₁₂ у

обследованных – $189,1 \pm 7,9$ пг/мл ($p < 0,05$). Таким образом, установлено, что хронической фазе ХМЛ соответствует высокий уровень В₁₂. При трансформации заболевания в прогрессирующую фазу, наблюдалось дальнейшее увеличение содержания цианокобаламина. У больных с бластным кризом ХМЛ наблюдалось резкое снижение уровня витамина В₁₂.

Заключение. Нами установлено, что количество В₁₂ в крови может быть дополнительным маркером фазы заболевания у больных ХМЛ. Приведенные данные существенно расширяют представление о стадийности опухолевого процесса и, кроме того, указывают на важное значение исследований уровня витамина В₁₂ при верификации фаз ХМЛ.

Рустамова Х.М.

НЕКОТОРЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ С ТРОМБОЦИТОПАТИЕЙ

Ташкентская медицинская академия, 100109, г. Ташкент, Узбекистан; Научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Минздрава Республики Узбекистан, г. Ташкент, Узбекистан

Частота различных форм геморрагических диатезов, по данным большинства исследователей, колеблется от 2–3 до 10–15%. Среди них наиболее серьезную проблему составляют тромбоцитопатии в связи с тем, что около 80% от всех случаев кровоточивости у больных приходится на долю нарушений первичного (тромбоцитарного) звена гемостаза.

Цель работы. Изучение иммунологических показателей у больных с тромбоцитопатиями.

Материалы и методы. Обследованы 68 юношей с дисфункциями тромбоцитов в возрасте от 16 до 27 лет, которые в течение 1 мес до обследования не болели инфекционно-воспалительными заболеваниями, из них 40% страдали наследственной формой тромбоцитопатий, 60% – приобретенной формой заболевания. Диагноз тромбоцитопатии был верифицирован на основании клинико-гемостазиологических данных. Иммунологическое обследование включало в себя: количественное определение Т-лимфоцитов и его субпопуляций, В-лимфоцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов. Исследование гуморального звена системы иммунитета включало количественное определение иммуноглобулинов класса G, A, M в сыворотке крови.

Результаты и обсуждение. Проведенные исследования выявили нарушения в иммунологической реактивности организма у юношей с тромбоцитопатиями. Причем у юношей с наследственной формой тромбоцитопатий (НТ) отмечался Т-зависимый иммунодефицит – недостаток относительного количества общих Т-лимфоцитов ($35,4 \pm 3,3\%$;

$p < 0,001$), снижение индекса иммуномодуляции – $1,15 \pm 0,3$ ($p < 0,05$) и снижение общих неспецифических факторов защиты. Спонтанное ауторозеткообразование лимфоцитов у юношей с НТ было достоверно выше $14,3 \pm 3,8\%$ ($p < 0,01$). Фагоцитарная активность нейтрофилов у юношей с НТ и ПТ была угнетена по отношению к контрольной группе (соответственно $34,7 \pm 3,5\%$, $33,8 \pm 4,5\%$, при норме $57,9 \pm 1\%$; $p < 0,001$). У больных с приобретенными формами тромбоцитопатий (ПТ) выявлено повышение гуморальных факторов защиты, в виде достоверного увеличения продукции иммуноглобулина G, предположительно обусловленное латентными или явными хроническими инфекционно-воспалительными процессами. Также у больных с ПТ наблюдалось повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Высокий уровень иммуноглобулинов и ЦИК свидетельствует о развитии повышенной сенсibilизации на различные виды антигенов.

Заключение. Дефицит общего количества Т-лимфоцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов и активации иммуноглобулина G, увеличение ЦИК указывают на важную патогенетическую роль иммунных механизмов в развитии и прогрессировании изменений в тромбоцитарном звене свертывающей системы при тромбоцитопатиях. На основании полученных результатов рекомендуется к общепринятой базисной терапии наследственных и приобретенных тромбоцитопатий добавления соответствующей иммунокорректирующей терапии.

Рябчикова Н.Р., Сафуанова Г.Ш., Миннихметов И.Р., Галина Г.А.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ И МУТАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 450083, г. Уфа, Россия; ФГБУН «Институт биохимии и генетики» Уфимского научного центра РАН, 450054, г. Уфа, Россия

На сегодняшний день мониторинг терапии препаратами ингибиторов тирозинкиназы с помощью генетических технологий является обязательным атрибутом контроля эффективности лечения хронического миелолейкоза (ХМЛ).

Цель работы. Целью данного исследования было проведение комплексного молекулярно-генетического мониторинга, с использованием методов стандартного цитогенетического исследования, полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени и мутационного анализа для оценки эффективности лечения больных ХМЛ, получающих терапию иматинибом.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили образцы РНК и кДНК, выделенные из образцов периферической крови 114 больных ХМЛ (55 мужчин и 59 женщин) в возрасте от 14 до 76 лет; медиана возраста 43 года. Все больные получали лечение иматинибом согласно рекомендациям ELN. Максимальная длительности

терапии составила 205 мес, минимальная – 6 мес; медиана – 65,5 мес.

Результаты и обсуждение. В исследовании показана корреляция цитогенетического и молекулярного ответов. Анализ экспрессии гена *BCR-ABL* выявил неоднородность структуры молекулярного ответа в каждой группе пациентов. У пациентов с резистентностью к иматинибу выявлены 4 миссенс-мутации (M244V, T315I, M351T и H396R). Установлено, что наиболее высокий средний уровень экспрессии химерного гена наблюдается у пациентов с компаунд-мутацией T315I+M351T (медиана экспрессии 442,3%), а также пациентов с мутацией M351T (медиана экспрессии 94,6%).

Заключение. Нами установлено, что мутации киназного домена встречаются у 32% больных ХМЛ, резистентных к терапии иматинибом, что свидетельствует о необходимости проведения своевременной диагностики данных мутаций и коррекции тактики лечения.

Садовская Д.С.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МИЕЛОМНОЙ БОЛЕЗНИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОПОРТУНИСТИЧЕСКИМИ ИНФЕКЦИЯМИ

ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта»;
ГБУЗ КО «Центральная городская клиническая больница», 236016, г. Калининград, Россия

Множественная миелома (ММ) является широко распространенным злокачественным заболеванием системы крови, частота которого неуклонно растет. Эта болезнь отличается разнообразием форм и вариантов, чрезвычайно пестрой симптоматикой, обусловленной не только поражением костного мозга и костей скелета, но и вызванной продуцированием опухолью патологического иммуноглобулина и его фрагментов. Наблюдаются поражения различных органов и систем организма, существенно страдает иммунитет.

Цель работы. Изучить влияние оппортунистической инфекции на течение и прогноз миеломной болезни.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 106 историй болезни больных ММ, получавших лечение в гематологическом отделении ЦГКБ г. Калининград с 2009 по 2013 г.

Результаты и обсуждение. С января 2009 г. по декабрь 2013 г. под наблюдением находились больные ММ (64 мужчины и 42 женщины), средний возраст 52 года. Жители города – 38,7%, жители Калининградской области – 61,3%. При первичном обращении к врачу пациенты предъявляли жалобы на: боли в костях – 94%, слабость и быструю утомляемость – 96% больных, потерю аппетита – 68%, снижение массы тела более 5 кг – 39%. У 3% больных отмечалось бессимптомное

течение болезни, и диагноз был «случайной находкой» при обследовании по поводу каких-либо других патологических состояний. У 76% пациентов отмечается протеинурия. Основным диагностическим критерием миеломной болезни является плазмоцитоклеточная пролиферация более 10%. В нашем исследовании, по данным миелограммы, уровень плазматических клеток составил в среднем 27,2%. Так как множественная миелома характеризуется поражением других органов и развитием вторичного иммунодефицита, нами был проведен анализ характера и структуры оппортунистической инфекции. Полученные данные свидетельствуют о том, что у 86% пациентов течение множественной миеломы осложнилось поражением почек, у 9% диагностировано поражение органов дыхания, и только у 5% пациентов не отмечались инфекционные осложнения. Из поражений почек на первый план выступает пиелонефрит с последующим развитием хронической почечной недостаточности.

Заключение. 1. Частым осложнением миеломной болезни в 67 % случаев является пиелонефрит с последующим развитием хронической почечной недостаточностью. 2. Локальная оппортунистическая инфекция усугубляет течение миеломной болезни. Летальность при миеломной болезни, ассоциированной с оппортунистической болезнью в 1,2 раза выше по сравнению с неосложненной миеломной болезнью.

Салимов Э.Л., Каабак М.М., Рагимов А.А., Дашкова Н.Г., Бабенко Н.Н.

ЗАВИСИМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ АВО-НЕСОВМЕСТИМОЙ ПЕРЕСАДКИ ПОЧКИ ОТ НАЧАЛЬНОГО УРОВНЯ ТИТРОВ АНТИГРУППОВЫХ АНТИТЕЛ

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия

Уровень титров антигрупповых антител в крови реципиентов с АВО-несовместимой трансплантацией почки является одним из важнейших маркеров, который определяет саму возможность пересадки, а также риски развития послеоперационных осложнений.

Цель работы. Определить динамику титра антигрупповых антител в до- и послеоперационном периоде и зависимость результатов трансплантации от их начального уровня.

Материалы и методы. Были проанализированы данные 35 пациентов, проходивших лечение на базе отделения трансплантации почки РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского с 2007 по 2013 г. Всем пациентам до трансплантации были проведены сеансы лечебных плазмаферезов. Пациентам с массой тела более 40 кг, плазмаферез проводили на аппаратах Haemonetics PCS-2. Удаляли не менее 100% ОЦП со скоростью 400–1200 мл/ч. У пациентов с массой тела до 40 кг применялся аппарат «Гемофеникс» с плазменным фильтром «Роса». Удаляемый объем плазмы рассчитывали согласно должному ОЦК, определяемому по таблице Moore, и гематокриту на момент начала процедуры. Заместительная терапия составляла 70-150% от объема удаленной плазмы. Объем и характер замещения определялся состоянием гемодинамики, величиной диуреза, характером и темпом отделяемого по дренажу.

Результаты и обсуждение. Количество процедур плазмафереза, необходимых для снижения титра

антител коррелировало с их исходным уровнем. Всем пациентам с начальным титром 1:4 и 1:32 уровень антител был снижен до нормальных/субнормальных величин и пересажены АВО-несовместимые почки. В то же время, у пациентов с начальным титром 1:16 только у 50% удалось снизить титр до уровня, позволившего провести трансплантацию. Наиболее эффективно использование плазмафереза было у пациентов с начальным титром антител 1:32. У этой группы исходный титр ко дню операции был снижен в 4 раза. Наименьшее снижение титра в предоперационном периоде наблюдалось у пациентов с начальным уровнем 1:16. Связь количества отторжений с начальным титром антител не была выявлена. Но количество эпизодов инфекций достоверно находилось в прямой зависимости от начального уровня антител, достигая почти 50% роста при сравнении групп с титром 1:4 и 1:16.

Заключение. На основании проведенных исследований можно сделать вывод о прогностически более благоприятном течении пересадки у реципиентов с исходно низким титром антигрупповых антител. Этим пациентам потребовалось меньшее количество процедур плазмафереза в пред- и послеоперационном периоде, при этом число пациентов с успешной трансплантацией было выше, а количество эпизодов инфекций в послеоперационном периоде значительно меньше.

Салимов Э.Л., Каабак М.М., Рагимов А.А., Байрамалибеги И.Э., Бабенко Н.Н.

ПЛАЗМАФЕРЕЗ ПРИ ПОДГОТОВКЕ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ КРОСС-МАТЧ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ПАР ДОНОР-РЕЦИПИЕНТ

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия

Наличие предшествующих антилейкоцитарных антител у реципиентов аллогенных почек значительно ухудшает прогноз выживания трансплантата и часто делает невозможной трансплантацию. Использование плазмафереза с целью элиминации HLA-антител у реципиентов делает возможной пересадку почки и сохраняет ее выживаемость на уровне реципиентов без HLA-антител.

Цель работы – изучить эффективность использования плазмафереза при наличии HLA-антител у реципиентов аллогенных почек.

Материалы и методы. Сравнивали первичную функцию трансплантата, двухлетнюю выживаемость трансплантата и реципиента, количество перенесенных отторжений и инфекционных осложнений, частоту послеоперационных сеансов гемодиализа. В основную группу вошли 10 реципиентов почек с положительным кросс-матчем, в контрольную – 30 реципиентов с отрицательным.

Результаты и обсуждение. Послеоперационные концентрации натрия и калия в крови и моче пациентов основной и контрольной групп в целом совпадают. В то же время, уровни креатинина и мочевины в основной группе были выше в моче и ниже в крови, что говорит о лучшей фильтрационной функции трансплантата в сравнении с контролем. Расчет фильтрации по эндогенному

креатинину и клиренса креатинина по Шварцу в раннем послеоперационном периоде подтверждают этот вывод. Диурез в раннем послеоперационном периоде (общий объем и минутный диурез в первые послеоперационные сутки) в основной группе также был выше, чем в контрольной. Протеинурия в основной группе была в среднем 1721 мг/сут, а в контрольной более чем в 2 раза меньше – 820 мг/сут. Средняя скорость кровотока в междолевой артерии трансплантата в контрольной группе также была выше, чем в основной. Инфекционные осложнения в основной группе были в среднем 13,7 на человека, в контрольной группе – 8,3. Частота случаев острого отторжения в обеих группах была практически одинаковой. Двухлетняя выживаемость трансплантата и реципиента в двух группах была сопоставима.

Заключение. Использование комплексной терапии метода объемного плазмафереза у реципиентов с положительным кросс-матчем снижает титр антилейкоцитарных антител до уровней, позволяющих провести трансплантацию, предупреждает аутоиммунное повреждение трансплантата, что проявляется в сохраненной первичной функции и улучшении фильтрационной способности трансплантата и обеспечивает двухлетнюю выживаемость трансплантата и реципиента на уровне пациентов, у которых антилейкоцитарные антитела отсутствуют.

Саломашкина В.В.¹, Пшеничникова О.С.¹, Сурин В.Л.¹, Перина Ф.Г.², Лихачева Е.А.¹, Зозуля Н.И.¹

ИССЛЕДОВАНИЕ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ ФАКТОРА VIII У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ А

¹ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия;

²Центр детской онкологии и гематологии ГБУЗ СО Областная детская клиническая больница №1, 620149, г. Екатеринбург, Россия

Гемофилия А – рецессивное X-сцепленное наследственное заболевание, обусловленное мутациями в гене фактора VIII (FVIII). К настоящему времени исследователями из разных стран мира идентифицировано свыше 3000 генных дефектов, приводящих к гемофилии А. В России масштабные работы по изучению мутаций в гене FVIII до сих пор не проводились.

Цель работы – исследование спектра мутаций в гене FVIII у российских больных гемофилией А.

Материалы и методы. Объектом исследования являются больные гемофилией А и их родственники. ДНК выделяли из ядерных клеток периферической крови фенольным методом. Инверсию inv22 тестировали при помощи модифицированной методики LD-PCR. Инверсию inv1 выявляли по стандартной методике (Bagnall et al., 2001). Неинверсионные мутации определяли с помощью секвенирования всех функционально важных участков гена FVIII по методу Сэнгера.

Результаты и обсуждение. Обследованы 85 больных тяжелой формой гемофилии А на на-

личие распространенной инверсии inv22. Инверсия выявлена у 40 (47%) больных, из них у 6 из 11 больных ингибиторной формой заболевания. Показано, что данная мутация возникает de novo преимущественно в сперматогенезе. На присутствие инверсии inv1 проанализированы образцы ДНК 201 больных тяжелой формой гемофилии А. Инверсия inv1 выявлена у 5 (2,5%). Неинверсионные мутации к настоящему времени найдены у 22 больных. Всего идентифицировано 18 различных мутаций, 9 из которых являются новыми и ранее в мировой популяции не встречались. Единственным распространенным дефектом оказалась микроделеция delA в экзоне 14 (He1213Phefs*5), встретившаяся у 5 больных.

Заключение. Основным результатом данного исследования явилась разработка системы полномасштабного мутационного анализа гена FVIII, позволяющей принципиально улучшить молекулярную диагностику носительства и пренатальную диагностику гемофилии А. Предложена усовершенствованная более эффективная система LD-PCR для анализа инверсии inv22.

Саржевский В.О., Мельниченко В.Я., Мочкин Н.Е, Смирнова Е.Г., Колесникова Д.С., Банникова А.Е.

ПРЕСЕПСИН, ПРОКАЛЬЦИТОНИН И С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК КАК ПРЕДИКТОРЫ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 105203, г. Москва, Россия

Методы ранней диагностики инфекционных осложнений у больных лимфопролиферативными заболеваниями при проведении трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) остается актуальной проблемой

Цель работы. Оценить значимость биохимических маркеров воспаления у больных с нейтропенией при проведении ауто-ТГСК

Материалы и методы. В исследовании оценивалась прогностическая значимость 3 маркеров воспаления: пресепсина (ПСП), прокальцитонина (ПКТ) и С-реактивного белка (СРБ). ПСП, ПКТ и СРБ исследовали в день госпитализации (ДГ), в Д+1, в Д+3, в Д+7 и в день выписки (ДВ). В исследование включены

52 больных (24 – лимфомой Ходжкина, 10 – неходжкинскими лимфомами, 18 – множественной миеломой). Кондиционирование проводили по схемам СВV, ВЕАМ, мелфалан. В зависимости от наличия инфекционных осложнений, больные были разделены на 2 группы: 1-я группа ($n = 22$) – пациенты без инфекционных осложнений, 2-я группа ($n = 30$) – пациенты с инфекционными осложнениями, из них у 28 больных – нейтропеническая лихорадкой (НЛ), у 2 – сепсис.

Результаты и обсуждение. Медиана возникновения НЛ составила 6 дней. В ДГ медиана ПСП в 1-й группе составила 191,5 пг/мл (77,2–476), а в ДВ – 228,5 пг/мл (90–439) ($p = 0,13$). Медиана ПСП в 2-й группе в ДГ также значимо

не различалась с медианой в ДВ ($p = 0,06$). При сравнительном анализе изменений ПСП в 1-й и 2-й группах не отмечено значимых различий по уровню маркера в ДГ и на Д+1. Значимые различия по уровню ПСП между анализируемыми группами были получены на Д+3 и на Д+7. Было выявлено значимое повышение ПКТ после выполнения ТГСК как в 1-й, так и во 2-й группе. Медиана ПКТ в ДГ и в ДВ в 1-й группе составила 0,031 нг/мл (0,02–0,115) и 0,16 нг/мл (0,02–0,61) соответственно ($p = 0,0003$), а во 2-й группе – 0,05 нг/мл (0,02–0,158) и 0,13 нг/мл (0,045–3,67) соответственно ($p = 0,00003$). В отличие от ПСП, ПКТ значимо не различался при сравнении 1-й и

2-й групп в точках исследования после проведения ауто-ТГСК. Отмечено значимое повышение СРБ после ауто-ТГСК в обеих группах. Медиана СРБ в ДГ и в ДВ в 1-й группе составила 2,2 мг/л (0,6–81,2) и 17,9 мг/л (3,3–72,8) соответственно ($p = 0,00005$), а во 2-й группе – 2,8 мг/л (0,2–68,9) и 16,7 мг/л (5,1–152,2) соответственно ($p = 0,00003$). Значимых различий при сравнении показателей СРБ между группами во время исследования не получено.

Заключение. Предварительный анализ показывает, что ПСП можно использовать как ранний предиктор инфекционных осложнений у больных при проведении ауто-ТГСК.

Семенова Н.Ю., Бессмельцев С.С., Ругаль В.И.

ЭКСПРЕССИЯ БЕЛКА ZAP-70 И ПЛОТНОСТЬ МИКРОСОСУДОВ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ХЛЛ

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России,
193024, г. Санкт-Петербург, Россия;

Экспрессия опухолевыми лимфоцитами белка Zap70 – один из неблагоприятных факторов течения хронического лимфолейкоза (ХЛЛ). В то же время прогрессирование заболевания сопровождается повышением плотности сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) в костном мозге (КМ). В связи с этим исследование взаимосвязи экспрессии Zap70 и состояния ангиогенеза КМ позволит получить новые сведения о прогностической значимости анализа сосудов МЦР в КМ больных ХЛЛ.

Цель работы. Охарактеризовать состояние МЦР, являющегося одним из основных элементов васкулярной ниши ГСК и оценить экспрессию прогностического фактора Zap-70 в КМ больных ХЛЛ.

Материалы и методы. Исследовали трепанобиоптаты подвздошной кости 96 больных ХЛЛ в возрасте 49–73 лет с первично установленным диагнозом, полученные до начала терапии. Использовали гистологические, гистохимические, морфометрические (VideoTest®) и ИГХ-методы.

Результаты и обсуждение. На основании гистологических исследований губчатой кости больных ХЛЛ в паренхиме КМ было выделено три типа инфильтрации. Нодулярная инфильтрация отмечена у 18 (18,8%) больных, интерстициальная – у 26 (27%), диффузная – у 52 (54,2%). Изучена плотность сосудов МЦР в группах с разными типами инфильтрации КМ с использованием ИГХ-панели антител–маркером клеток эндо-

телиа – CD34 cl. II, CD31, фактор Фон Виллебранда (vWF). Площадь сосудов при диффузной инфильтрации ($17,9 \pm 3,7\%$) возрастает почти в 2 раза по сравнению с контролем ($9,1 \pm 1,2\%$; $p < 0,05$), при интерстициальной инфильтрации площадь сосудов также значимо увеличивается ($13,1 \pm 1,2\%$; $p < 0,05$), при нодулярной инфильтрации статистически значимых изменений не обнаружено ($12,3 \pm 2,5\%$). Увеличение количества сосудов МЦР отмечалось во всех отделах КМ пространств и, что особенно важно, в субэндоствальных участках. В работе проводили ИГХ-оценку экспрессии белка Zap70. Корреляционный анализ экспрессии Zap70 и удельной площади сосудов МЦР при разных типах инфильтрации КМ выявил статистически значимую корреляцию между этими показателями ($R = 0,7$; $p < 0,05$; $N = 96$). Экспрессия Zap70 также коррелирует с типом инфильтрации КМ: во всех случаях диффузной инфильтрации КМ ($n = 52$) большинство лейкозных клеток были положительны (более 65%), при нодулярной инфильтрации ($n = 18$) экспрессия практически не обнаружена, интерстициальная инфильтрация КМ ($n = 26$) отличалась переменной экспрессией Zap70.

Заключение. Установлена корреляция между прогностическим фактором Zap70 и плотностью сосудов МЦР КМ, а также взаимосвязь между плотностью сосудов МЦР и объемом опухолевого поражения КМ. Усиление плотности сосудов МЦР связано с неблагоприятными прогностическими признаками.

Семочкин С.В.^{1,2}, Толстых Т.Н.², Дудина Г.А.³, Финк О.С.⁴, Мисюрин Е.Н.²

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ У ВЗРОСЛЫХ ПО ДАННЫМ МУНИЦИПАЛЬНЫХ ОТДЕЛЕНИЙ ГЕМАТОЛОГИИ Г. МОСКВЫ

¹ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», 117997, г. Москва, Россия; ²ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения города Москвы, 123182, г. Москва, Россия; ³ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения г. Москвы, 111123, г. Москва, Россия;

⁴Российская детская клиническая больница Минздрава России, г. Москва, Россия

Миелодиспластические синдромы (МДС) – гетерогенная патология кроветворения, манифестирующая периферическими цитопениями. Точные данные по эпидемиологии этого заболевания в России отсутствуют.

Цель работы. Оценить регистрируемую заболеваемость МДС у взрослых, методологию диагностики и выбора терапии в городском здравоохранении Москвы.

Материалы и методы. В наблюдательное исследование включены пациенты – жители г. Москвы, с впервые установленными в 2010 г. диагнозом МДС. Учитывали всех пациентов, зарегистрированных в первичной медицинской документации окружными гематологами и врачами городских стационаров. Оценку результатов лечения провели по состоянию на сентябрь 2014 г.

Результаты и обсуждение. В 2010 г. диагноз МДС впервые был установлен в общей сложности у 201 пациента (92 мужчин и 109 женщин) в возрасте от 23,9 до 93,7 года, медиана возраста 71,5 года. Регистрируемая заболеваемость составила 2 случая (максимум 75–79 лет – 12 случаев) на 100 тыс. населения. Морфологические варианты МДС распределились следующим образом: 5q- – у 7; РА – у 68, РАКС – у 17, РЦМД – у 24; РЦМД-КС – у 8; РАИБ-1 – у 26; РАИБ-2 – у 44 и МДС-Н – у 7 больных. Цитогенетический вариант МДС оценен у 38

(18,9%) больных. В зависимости от типа 1-й линии терапии выделено 5 групп: 69 больных получали препараты эритропоэтина (ЭПО); 20 – малые дозы цитарабина (МДЦ); 12 – гипометилирующие агенты (ГА); 60 – симптоматическую (заместительная терапия препаратами крови для МДС низкого риска) и 38 – паллиативную терапию (пожилые и ослабленные больные высокого риска). Два пациента с 5q- синдромом пролечены леналидомидом. При медиане наблюдения за выжившими больными 46 мес. 4-летняя общая выживаемость (ОВ) по всей группе составила $34,8 \pm 13,4\%$ (медиана 24,3 мес). Ранняя летальность (первые 60 дней) – 5%. ЭПО использовали преимущественно у пациентов низкого риска: 4-летняя ОВ $60,7 \pm 5,9\%$. ГА и МДЦ применялись при продвинутых морфологических вариантах МДС: 4-летняя ОВ составила ОВ $25 \pm 12,5\%$ (медиана 21,1 мес) для ГА и лишь $15 \pm 8\%$ (15,3 мес) для МДЦ соответственно.

Заключение. Заболеваемость МДС в Москве в 1,5–2 раза ниже аналогичных показателей Европы и США. Текущие стандарты диагностики в рамках ОМС не предусматривают генетических и молекулярных исследований. Проведение кариологического исследования и FISH к характерным для МДС хромосомным aberrациям всем пациентам с необъяснимыми цитопениями позволит повысить уровень диагностики.

Сердюк О.Д., Напсо Л.И., Новоспасская Н.В.

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ЛИМФОМой ХОДЖКИНА ПРИ СОЧЕТАНИИ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ ВО II–III ТРИМЕСТРЕ

ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Минздрава Краснодарского края, 350040, г. Краснодар, Россия

Известно, что беременность не является неблагоприятным прогностическим фактором на момент установления диагноза при лимфоме Ходжкина. Правильно и своевременно установленный диагноз с последующей выработкой тактики лечения включающей химиолучевые методы позволяет достигнуть ремиссии заболевания, выносить и родить здорового малыша.

Цель работы. Оценка эффективности и переносимости курсов полихимиотерапии по

схеме ABVD проводимых при лимфоме Ходжкина на фоне беременности во II–III триместре.

Материалы и методы. В отделении гематологии с января по декабрь 2015 г. пролечено 2 больных лимфомой Ходжкина ПА стадии (н.с.), II кл.гр., беременность 18(14) нед на момент обращения.

Результаты и обсуждение. Диагноз установлен во II триместре на основании данных биопсии периферического лимфатического узла (ЛУ) с

последующим гисто- и иммуногистохимическим исследованием. Для уточнения стадии проведено УЗИ периферических ЛУ и органов брюшной полости, рентгенография ОГК, КТ ОГК, ОАК, БАК. Решение о проведении курсов полихимиотерапии (ПХТ) принято врачебным консилиумом с участием акушеров-гинекологов. Лечение проводили в условиях дневного стационара. Лечение начато при сроке беременности 27 и 22 нед. Проведено по 3 курса ПХТ по схеме ABVD в полных дозах на фоне сопроводительной инфузионной терапии, антиэметиков. Лечение переносилось удовлетворительно, нежелательных явлений не зарегистрировано. Роды в срок 37–38 нед и 38–39 нед соответственно, самостоятельно, без осложнений. Родились доношенные дети. По шкале Апгар 8/9 баллов. При контрольном обследовании у обеих пациенток сохранялось увеличение

размеров ЛУ средостения, у одной – увеличение размеров шейного ЛУ. Проведено еще по 3 курса ПХТ по схеме ABVD. У одной больной по данным ПЭТ-КТ: полная регрессия опухоли средостения с сохраняющимися признаками метаболической активности в левом шейном ЛУ (4 гр. по Deauville). Этой больной проведена лучевая терапия на ЛУ средостения и шеи СОД 36 Гр. У другой больной выявлено сохраняющееся увеличение ЛУ средостения со стабильными размерами после 3 курсов ПХТ, полная резорбция периферических ЛУ. Больная самостоятельно прекратила лечение. В настоящее время состояние обеих пациенток удовлетворительное. Признаков активности опухолевого процесса нет.

Заключение. Курс ПХТ по схеме ABVD является оптимальным при терапии ЛХ ПА стадии в сочетании с беременностью.

Сердюк О.Д., Макаова Е.В., Яскульский Д.А., Напс Л.И., Кучерявых Л.В., Анисимова Г.В., Романова М.П., Старикова Е.В.

ОПЫТ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИУРИЕЙ ПРЕПАРАТОМ ЭКУЛИЗУМАБ В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ

ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Минздрава Краснодарского края, 350040, г. Краснодар, Россия; ГБУЗ «Армавирский онкологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, 352901, г. Армавир, Россия; ГБУЗ «Онкологический диспансер №3» Минздрава Краснодарского края, 353915, г. Новороссийск, Россия; ГБУЗ «Онкологический диспансер №2» Минздрава Краснодарского края, 354067, г. Сочи, Россия

Хронический внутрисосудистый гемолиз – основная причина патологических симптомов при пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ), приводящих к нарушению функции жизненно важных органов и систем. Единственный препарат патогенетической терапии ПНГ – экулизумаб, купирующий внутрисосудистый гемолиз, предотвращая развитие жизнеугрожающих осложнений. Экулизумаб обеспечивает быстрое и устойчивое снижение уровня ЛДГ, маркера внутрисосудистого гемолиза, который является наиболее объективным критерием эффективности терапии.

Цель работы. Оценить динамику основных маркеров внутрисосудистого гемолиза как индикаторов эффективности патогенетической терапии экулизумабом больных с ПНГ на примере лечения больных Краснодарского края.

Материалы и методы. Терапия экулизумабом проводится 11 пациентам с доказанным диагнозом ПНГ. Введение препарата внутривенно по стандартной схеме: индукция: 600 мг 1 раз в неделю в течение первых 4 нед. 900 мг препарата на 5-й неделе терапии. Поддерживающая фаза: 900 мг 1 раз каждые последующие 2 нед.

Результаты и обсуждение. Оценивали результаты лечения 11 больных. Один больной досрочно прекратил лечение из-за индивидуальной

непереносимости. Период наблюдения составил от 2 до 37 мес. В анамнезе: 5 (45%) больных апластической анемией (АА), лечение препаратом АТГАМ. На момент установления диагноза ПНГ – АА в ремиссии; у 3 (27%) – миелодиспластический синдром; у 9 (82%) – анемия тяжелой степени, нуждались в трансфузиях эритроцитной массы; у 9 (82%) были тромботические осложнения. У всех пациентов – выраженная утомляемость. Эффективность терапии оценивали по динамике ЛДГ (основной маркер внутрисосудистого гемолиза), общего билирубина сыворотки крови и гемоглобина. У 10 (91%) больных снижение ЛДГ произошло сразу после 1-го введения экулизумаба. У 1 (9%) зафиксирована нормализация билирубина, у 10 (91%) билирубин остается выше нормы. 6 (75%) стали независимы от трансфузий, у 2 (18%) она сохраняется. Уменьшение утомляемости – у 11 (100%). Рецидивов тромбозов не было. Эпизоды прорывного гемолиза с повышением ЛДГ, билирубина и снижением гемоглобина – у 3 больных из-за несвоевременного введения препарата.

Заключение. Препарат экулизумаб является эффективным средством патогенетической терапии ПНГ. Динамика ЛДГ позволяет объективно оценивать и контролировать эффективность лечения.

Серегина О.Б., Бабаева Т.Н., Долгушина Ю.В., Поспелова Т.И.

ФОРМЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630087, г. Новосибирск, Россия; ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», Городской гематологический центр, 630051, г. Новосибирск, Россия

Сосудистый эндотелий – это сложный, высокоспециализированный и метаболически активный орган, который выполняет важные функции в организме и является основной мишенью действия провоспалительных цитокинов с развитием различных форм эндотелиальной дисфункции. Цитокины являются медиаторами сложных взаимоотношений между иммунной системой и растущей опухолью, принимая участие как в активации противоопухолевого иммунитета, так и в прогрессировании опухоли и ее метастазировании. Наиболее сильное влияние на эндотелий оказывают провоспалительные цитокины TNF α , IL-1 β и IL-6, вызывая развитие гемостатической, адгезионной и ангиогенной формы эндотелиальной дисфункции (ЭД).

Цель работы. Выявить формы эндотелиальной дисфункции (ЭД) у больных агрессивными и индолентными неходжкинскими злокачественными лимфомами (НХЗЛ) на этапе установления диагноза.

Материалы и методы. На базе городского гематологического центра г. Новосибирска были обследованы 104 пациентов с агрессивными (56 человек) и индолентными (48 человек) НХЗЛ на этапе диагностики заболевания. Определяли содержание провоспалительных цитокинов, маркеры гемостатической (тромбомодулин), адгезионной (фактор Виллебранда) и ангиогенной форм ЭД, а также некоторые показатели системы гемостаза (фибриноген, D-димер, РФМК).

Результаты и обсуждение. Концентрация провоспалительных цитокинов возможно, выступающих в роли повреждающих эндотелий агентов, была значительно повышена у больных как агрессивными, так и индолентными лимфомами (TNF α в 12–12,5 раза, IL-6 в 3,5–9,3 раза, IL-1 β в 4–5 раз по сравнению с группой контроля). У больных как агрессивными, так индолентными лимфомами выявлены маркеры ЭД, при этом у больных агрессивными НХЗЛ развивались гемостатическая и ангиогенная формы ЭД, что характеризовалось увеличением содержания в сыворотке крови фактора Виллебранда (в 1,3 раза), тромбомодулина (в 2,6 раза) и VEGF (в 7,1 раза). У больных индолентными НХЗЛ преобладала ангиогенная форма поражения эндотелия, с увеличением уровня VEGF (в 8,4 раза в сравнении с группой контроля). Выявленные нарушения в системе гемостаза характеризовались повышением уровня D-димеров и РФМК (в 2–3 раза и в 1,5–2 раза выше контрольной группы соответственно) как в группе агрессивных, так и индолентных лимфом.

Заключение. Выявленные изменения свидетельствуют о наличии значимых нарушений функции эндотелия, что приводит к потере его антикоагулянтных свойств, повышению сосудистой проницаемости, нарушениям в системе гемостаза и может способствовать развитию фатальных осложнений в процессе полихимиотерапии.

Серёгина Е.А.¹, Сметанина Н.С.^{1, 6}, Полетаев А.В.¹, Вуймо Т.А.¹, Атауллаханов Ф.И.¹⁻⁵

ГЛОБАЛЬНЫЕ ТЕСТЫ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ С ГЕМОЛИТИЧЕСКИМИ АНЕМИЯМИ

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия; ²Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, 119334, Москва, Россия; ³ООО «ГемаКор», Москва, Россия; ⁴Физический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Россия; ⁵Факультет биологической и медицинской физики МФТИ, г. Долгопрудный, Россия; ⁶ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», 117997, г. Москва, Россия

Риск развития тромбоза у детей с гемолитическими анемиями на четыре порядка выше, чем у детей в общей популяции. Риск развития тромбоза связан с обострением гемолиза, повышением активности ЛДГ и снижением гемоглобина (Hb). Не существует адекватной лабораторной диагностики риска тромботических осложнений при гемолитических анемиях.

Цель работы – изучение состояние системы гемостаза у детей с гемолитическими анемиями с помощью глобальных тестов гемостаза.

Материалы и методы. В исследование включены дети с большой формой β -талассемии ($n = 15$, средний возраст $5,5 \pm 3,2$ года), с малой формой β -талассемии ($n = 5$, средний возраст $6 \pm 4,1$ года), наследственным сфероцитозом вне

криза ($n = 20$, средний возраст $7 \pm 3,8$ года) и на фоне гемолитического криза ($n = 9$, средний возраст $5 \pm 4,2$ года). В качестве контрольной группы в исследование включены 102 здоровых ребенка (средний возраст 9 ± 5 лет). Для оценки состояния пациентов измеряли активность ЛДГ, концентрацию Hb, скорость роста сгустка V в Тромбодинамике (ТД), угол α в Тромбоэластографии (ТЭГ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).

Результаты и обсуждение. Параметры ТЭГ и ТД регистрировали повышение свертывания у всех детей со сфероцитозом и при большой форме β -талассемии по сравнению с контрольной группой (43 ± 13 um/min и 31 ± 9 um/min; $p < 0,05$ для

α и 28 ± 3 um/min и 24 ± 2 um/min; $p < 0,05$ для V). В то время как для малой формы β -талассемии не было статистически значимых различий с контрольной группой. Параметры ТЭГ и ТД возрастали у детей с наследственным сфероцитозом на кризе по сравнению с состоянием вне криза (31 ± 4 um/min и 27 ± 3 um/min; $p < 0,001$ для V and 47 ± 15 deg и 39 ± 11 deg; $p < 0,05$ для α). АЧТВ не было изменено у детей с гемолитическими анемиями по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Глобальные тесты системы гемостаза чувствительны к активации системы гемостаза у детей с наследственным сфероцитозом и большой формой β -талассемии на фоне усиления гемолиза и вместе с тем роста активности ЛДГ.

Сидорова А.А., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Галстян Г.М., Обухова Т.Н., Судариков А.Б.,
Абрамова А.В., Усикова Е.В., Савченко В.Г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ ПО ПРОТОКОЛУ AIDA

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Сочетанное использование полностью трансретиноевой кислоты (АТРА) с цитостатическими препаратами революционно изменило результаты терапии острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ), увеличивая процент достижения полных ремиссий более 90%. Однако ранняя летальность достигает 10–15%, несмотря на массивную заместительную гемокомпонентную и антибиотическую терапию.

Цель работы. Оценка эффективности и токсичности лечения ОПЛ по протоколу AIDA.

Материалы и методы. С октября 2009 г. по октябрь 2015 г. проведено лечение по протоколу AIDA 36 больным (18 мужчин и 18 женщин) с диагнозом ОПЛ в ФГБУ ГНЦ МЗ РФ. Возраст от 19 до 72 лет (медиана возраста 35,5 года). К группе высокого риска было отнесено 9(25%) больных, промежуточного и низкого риска – 16(44,4%) и 11(30,6%) соответственно. Больным из группы высокого риска (инициальный лейкоцитоз $> 10 \times 10^9/л$) с 2012 г. II курс консолидации проводили с включением цитарабина (модифицированный протокол AIDA).

Результаты. Цитогенетическое исследование выполнено 35 больным, методом FISH обнаружена $t(15;17)$ в 100% случаев. Дополнительно трисомия 8 выявлена у 2(5,7%) больных, сложная транслокация $t(13;15;17)(q21;q22;q11-12)$ – у 1 больного. Методом ПЦР химерный ген PML-RAR α выявлен у 31(100%) обследованных больных: bcr1 – 15(48,4%), bcr2 – 3(9,7%), bcr3 – 13(41,9%). Нейролейкемия выявлена у 1 больного. Ранняя ле-

тальность составила 5,6%, 2 больных скончались в течение первых суток от начала приема АТРА на фоне тяжелых инфекционных и геморрагических осложнений. В обоих случаях длительность заболевания до госпитализации в ГНЦ превышал 14 дней. В период индукции ремиссии инфекционные осложнения отмечены у всех больных. АТРА-синдрома констатирован у 10 (27,7%) больных, из них в 7 (19,4%) случаях АТРА-синдром возник в первые 7 дней. Клинико-гематологическая ремиссия была достигнута в 94,4% случаев после I индукционного курса. Цитогенетическая ремиссия достигнута у 31 (88,6%) больного после I курса индукции, у 2 (5,7%) – после I курса консолидации, у 1 (2,85%) – после II курса консолидации. Молекулярная ремиссия после I индукционного курса достигнута у 18 (58%) из 31 больных кому проводили мониторинг, после I курса консолидации – в 7 (22,6%) случаях, после II курса консолидации – у 6(19,4%) пациентов. У 3 (8,8%) больных констатирован рецидив (2 ранних – 6 и 10 мес, 1 поздний – 14 мес), в 1 случае были нарушения программы поддерживающей терапии.

Заключение. Протокол AIDA демонстрирует высокую эффективность в группе больных ОПЛ: общая 5-летняя выживаемость составляет 90%, безрецидивная выживаемость 82,5%, вероятность развития рецидива – 12,7%. Адекватная антибактериальная, массивная гемокомпонентная заместительная терапия, накопленный опыт выхаживания больных ОПЛ в период достижения ремиссии позволяют сократить раннюю летальность до 5,6%.

Сиордия Н.Т., Лисина Е.Г., Силютин А.А., Сендерова О.М., Богданов К.В., Бутылин П.А.,
Ломаиа Е.Г., Зарицкий А.Ю.

ГИПЕРЭКСПРЕССИЯ WT1 ПРИ Ph(-) МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», 197341, г. Санкт-Петербург, Россия; БУ Чувашской Республики «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашской Республики, 428018, г.Чебоксары; ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница» Минздрава Иркутской области, г. Иркутск, Россия

Ген опухоли Вильмса WT1 (Wilms tumor) кодирует фактор транскрипции, экспрессия которого значительно повышена при некоторых солидных опухолях и гемобластозах. Экспрессия WT1 широко используется при острых миелобластных лейкозах для мониторинга минимальной остаточной болезни, однако ее клиническая значимость при других миелоидных неоплазиях остается неясной.

Цель работы. Целью нашего исследования было оценить распространенность повышенной экспрессии WT1 при Ph(-) миелопролиферативных заболеваниях (МПЛЗ).

Материалы и методы. Образцы периферической венозной крови были получены от 92 (женщин 42, мужчин 50) больных истинной полицитемией (ИП, $n = 25$), эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ, $n = 26$) и первичным миелофиброзом (ПМФ, $n = 34$) или вторичным миелофиброзом после ИП/ЭТ ($n = 7$). Экспрессию WT1 в крови оценивали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Анализ проводили согласно протоколу набора реагентов profile Quant (Quiagen). Количественную ПЦР с детекцией флуоресценции выполняли на оборудовании

Rotor-Gene 6000. Нормальный диапазон уровня WT1 в периферической крови составляет 0.00–50.00 WT1/104.

Результаты и обсуждение. Гиперэкспрессия WT1 наблюдалась у 100% (41/41) больных ПМФ или пост ИП/ЭТ миелофиброзом, тогда как у пациентов ИП/ЭТ уровень экспрессии данного гена не превышал нормальные значения. Среднее значение экспрессии гена WT1 была 814 WT1/104 копий ABL при миелофиброзе (значение 171–6000), 4.0 WT1/104 копий ABL при ИП (значение 1,1–17), 8.32 WT1/104 копий ABL при ЭТ (значение 1,8–14). Мы не нашли значимую корреляцию между уровнем экспрессии WT1 и статусом генов *Jak2*, *CALR* и *MPL*, а также клиническими данными (возраст, пол, группа риска по DIPSS, медианой времени развития МФ).

Заключение. У всех пациентов, как с ПМФ, так и с миелофиброзом после ИП/ЭТ выявлялась гиперэкспрессия WT1, тогда как уровень экспрессии данного гена оставался нормальным при ИП/ЭТ. Полученные данные могут свидетельствовать о потенциальной возможности использования уровня экспрессии WT1 для прогноза развития фиброза в костном мозге у пациентов с ИП/ЭТ.

Скверчинская Е.А., Судницына Ю.С., Добрылко И.А., Никитина Е.Р., Кривченко А.И.,
Миндукшев И.В.

ДВУХЭТАПНАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ ЭРИТРОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ДЕЙСТВИИ ГЕМИНА

ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, 194223, г. Санкт-Петербург

Гематины образуются только в патологических условиях и являются веществами с установленной токсичностью (малярия, язва желудка). Гемин, как биомиметик, является препаратом для исследования действия гематинов на эритроциты. Показано, что гемин свободно проникает через липидный слой мембраны эритроцитов и связывается с белком полосы 4.1, актином и спектрином, что приводит к реконструкции цитоскелета и последующему лизису эритроцитов (Kozlova E. et al., 2014).

Цель работы. Анализ ранних событий действия экзогенного гемина на эритроциты человека.

Материалы и методы. Кинетическую регистрацию трансформации эритроцитов (RBC 1×10^6 кл/мл) при действии гемина (0,1–12 мкМ) осуществляли методом малоуглового светорассеяния (лазерный анализатор частиц Ласка-ТМ, «БиоМедСистем», РФ) и методом проточной цитометрии (Navios, “Beckman Coulter”, США). Визуализацию изменения формы эритроцитов проводили методом конфокальной микроскопии (Leica TCS SP5 MP).

Результаты и обсуждение. Показано, что трансформация эритроцитов при действии гемина проходит в два этапа: сферизация клеток и последующий гемолиз. Помимо микроскопии, сферизация эритроцитов регистрируется методом малоуглового светорассеяния как снижение сигнала в диапазоне углов рассеяния $1-3^\circ$, и повышение в диапазоне углов $4-12^\circ$. Методом проточной цитометрии сферизация эритроцитов человека регистрируется как значительное сужение распределения событий в малых углах FS (уменьшение CV). Важно отметить, что этапы трансформации эритроцитов зависят от удельной концентрации гемина (отношение [гемин]/RBC). При дозах меньше $2 \text{ мкМ}/10^6 \text{ кл}/\text{мл}$ наблюдается только процесс сферизации клеток, причем такие сферизованные клетки остаются устойчивыми и не лизируют в течение нескольких часов. Однако

сферизованные эритроциты обладают пониженной осмотической устойчивостью – лизис наступает при $150 \text{ мОсмоль}/\text{л}$. Вызванный геминем процесс сферизации эритроцитов быстрый (около 10 с), реализуется и в кальциевой, и бескальцевой EGTA средах. Первичная сферизация не сопровождается изменением объема клеток, но инкубация 1–6 ч ведет к изменению среднего объема.

Заключение. Выделена и охарактеризована индуцированная геминем стадия сферизации эритроцитов, предшествующая гемолизу. Селективное связывание гемина эритроцитами, с последующей сферизацией клеток, по-видимому, является необходимой реакцией детоксикации и доставки в печень (селезенку) токсических продуктов распада окисленного гемоглобина.

Работа поддержана грантом РФФИ 16-04-00632

Смирнихина С.А.¹, Лавров А.В.^{1,3}, Адильгереева Э.П.¹, Чельшева Е.Ю.², Шухов О.А.², Туркина А.Г.², Куцев С.И.^{1,3}

ПОИСК МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПРЕДИКТОРОВ РЕЦИДИВА ПОСЛЕ ОТМЕНЫ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ У БОЛЬНЫХ ХМЛ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛНОЭКЗОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ

¹ФГБНУ Медико-генетический научный центр, 115478, г. Москва, Россия; ²ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ³ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», 117997, г. Москва, Россия

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) – клональное миелопролиферативное заболевание, характеризующееся наличием химерного гена *BCR-ABL*, белковый продукт которого обладает высокой тирозинкиназной активностью. Существующее лечение ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) является высокоэффективным и позволяет добиться глубокой молекулярной ремиссии у больных ХМЛ. Последние данные по отмене терапии ИТК показывают, что у 50% пациентов наблюдается рецидив, однако существующих клинических предикторов недостаточно для прогноза исходов отмены ИТК.

Цель работы – поиск генных вариантов, которые помогли бы оценить вероятность сохранения ремиссии у больных ХМЛ после отмены ИТК, с помощью полноэкзомного секвенирования (ПЭС).

Материалы и методы. ПЭС проводили в образцах ДНК, выделенных из периферической крови 6 больных ХМЛ, находящихся в глубокой ремиссии и включенных в исследование по отмене ИТК. Через 25 мес после отмены ИТК больных

были разделены на 2 группы – с рецидивом ($BCR-ABL > 0,1\%IS$; $n = 3$) и без рецидива ($BCR-ABL \leq 0,1\%IS$; $n = 3$). Из полученного списка генетических вариантов с помощью фильтрации и применения нескольких алгоритмов вручную были отобраны наиболее перспективные варианты.

Результаты и обсуждение. Последующая проверка прогностической ценности маркеров на тестовой выборке пациентов с отменой терапии ИТК показала, что наличие генотипа T/T в гене *CYP1B1* (rs1800440), отсутствие делеции в гене *ALPK2* (rs67925233), генотип C/C в гене *IRF1* (rs839), а также наличие аллеля A в гене *PARP9* (rs34006803) в совокупности может быть надежным прогностическим фактором стабильной ремиссии после отмены ИТК.

Заключение. С помощью ПЭС мы выявили четыре генетических маркера в генах *CYP1B1*, *ALPK2*, *IRF1* и *PARP9*, которые могут быть потенциальными предикторами сохранения ремиссии или рецидивирования у больных ХМЛ после отмены терапии ИТК.

Смирнова Н., Белогурова М., Хлебникова О., Пономарева Н., Литвинов Д., Абрамов Д.,
Коновалов Д., Мякова Н., Никонова О., Шарапова Г., Шамардина А., Самочатова Е.

ЛИМФОМЫ «СЕРОЙ ЗОНЫ» У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия; ⁴Российская детская клиническая больница Минздрава России, г. Москва, Россия; Областная детская клиническая больница, г. Екатеринбург; Областная детская клиническая больница, г. Пермь; Областная детская клиническая больница, г. Нижневартовск; Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», 197110, г. Санкт-Петербург; Областная детская клиническая больница г. Нижний Новгород, Россия

Лимфомы с промежуточными чертами между лимфомой Беркитта и диффузной В-НХЛ, а также между лимфомой Ходжкина (ЛХ) и неходжкинской лимфомой (НХЛ) отличаются трудностями в диагностике и лечении. Прогноз их неоднозначен, а тактика ведения не стандартизирована.

Цель работы. Мы оценили частоту, особенности диагностики и результаты терапии лимфом «серой зоны» в группе пациентов до 19 лет.

Материалы и методы. С 2010 по 2015 г. в мультицентровом исследовании было зарегистрировано 170 больных В-НХЛ, из них у 3 была диагностирована лимфома с чертами, промежуточными между НХЛ и ЛХ, у 9 – В-клеточная НХЛ, неуточненная. Медиана возраста составила 12 (3–16) лет, все пациенты, кроме одного имели стадии III–IV, у 2 больных было поражение ЦНС, у 7 – поражение костей. 1 ребенок был диагностирован сначала как ЛХ и рецидивировал как первичная медиастинальная НХЛ, 1 – первично диагностирован как ПМККЛ и рецидивировал как ЛХ, 1 с первичным иммунодефицитом имел гистологические и иммуногистохимические черты ЛХ и НХЛ (клетки Штернберга, слабая экспрессия CD15, CD20⁺, CD30⁺). Лечение 2 пациентов проводили соответственно первичному диагнозу по протоколам, принятым для ЛХ и В-НХЛ,

в третьем случае – по протоколу для ЛХ. При НХЛ, промежуточной между лимфомой Беркитта и диффузной В-НХЛ, отмечалась атипичная морфология или иммунофенотип клеток (VCL-6⁺, VCL-2 вариабельная экспрессия у 2 пациентов), при цитогенетическом исследовании в 5 случаях отмечалась реарранжировка с-трус (t(8;14) у 3), и ни в одном не было VCL-2, VCL-6, del P53. Лечение этих пациентов проводили по принятому протоколу НХЛ-БФМ-2010М (химиотерапия+ритуксимаб)

Результаты и обсуждение. 2 больных В-НХЛ умерли от сепсиса и от раннего рецидива, 1 пациент с первичным иммунодефицитом и лимфомой, промежуточной между ЛХ и НХЛ умер от пневмонии после 4 курса на фоне парциальной ремиссии. 7 больных НХЛ живы в 1-й ремиссии, 2 – с промежуточными между НХЛ и ЛХ живы во 2-й ремиссии после терапии 2-й линии и ауто-ТГСК.

Заключение. В нашей группе пациентов не было обнаружено лимфом с характеристиками “double-hit”, наличие промежуточных черт В-НХЛ не повлияло на результаты терапии по протоколу. Обязательным является референсный пересмотр препаратов при лимфомах с обширным медиастинальным поражением. Выбор тактики лечения для лимфом, промежуточных между ЛХ и НХЛ остается неопределенным и требует дальнейшего изучения.

Соколов А.Н., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Гальцева И.В., Фирсова М.В., Давыдова Ю.О.,
Капанов Н.М., Савченко В.Г.

РЕДУКЦИЯ Т-ХЕЛПЕРНОГО И Т-РЕГУЛЯТОРНОГО ПУЛОВ Т-ЛИМФОЦИТОВ КОРРЕЛИРУЕТ С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БЛИНАТУМОМАБ + ДАЗАТИНИБ/ИБРУТИНИБ РЕЦИДИВОВ ОСТРЫХ P^H⁺ И P^H⁻ ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗОВ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Т-регуляторные клетки и Т-хелперы могут оказывать подавляющее действие на эффекторное звено Т-клеток. Блинатумомаб, биспецифичное анти-CD3/CD19 моноклональное антитело, показал эффективность в монотерапии рецидивов и резистентных форм острых лимфобластных лейкозов (P/P-ОЛЛ). В лечении как P^H⁺, так и P^H⁻ ОЛЛ также возможно использование тирозинкиназного ингибитора (ТКИ) дазатиниба

и брутонкиназного ингибитора (БКИ) ибрутиниба.

Цель работы. Исследовать динамику субпопуляций Т-клеток у больных на фоне лечения P/P-ОЛЛ с помощью сочетания блинатумомаба и дазатиниба или ибрутиниба.

Материалы и методы. 2 больных P/P-ОЛЛ (P^H⁺ ОЛЛ и экстрамедуллярный рецидив P^H⁻ ОЛЛ после алло-ТКМ) проводили терапию блинатумомабом в дозе 28 мкг/день в виде внутривенной непрерывной

инфузии 4-недельными курсами с интервалом в 2 нед (адаптационная доза 9 мкг/день в течение 1-й недели 1-го курса). Пациентке с Ph⁺ ОЛЛ, начиная с 3-й недели курса, назначали дазатиниб в дозе 140 мг/день внутрь непрерывно. Больному с экстрамедуллярным рецидивом – ибрутиниб в дозе 420 мг/день внутрь, начиная с конца 1-го курса блинатумомаба. Методом проточной цитометрии исследовали следующие субпопуляции Т-лимфоцитов: Т-хелперы, цитотоксические Т-клетки, Т-регуляторные клетки, НК-клетки, молодые НК-клетки, зрелые НК-клетки. Исследование субпопуляций проводили на протяжении каждого курса блинатумомаба 1 раз в 7 дней.

Результаты и обсуждение. В результате проводимого лечения у больной с Ph⁺ ОЛЛ наблюдалось становление молекулярной ремиссии после 2-го курса блинатумомаб + дазатиниб. У больного Ph⁺ ОЛЛ после 1-го курса блинатумомаба наблюдалась очевидная стабилизация процесса.

Исследование субпопуляций Т-лимфоцитов показало динамическое изменение абсолютных чисел всех популяций Т-лимфоцитов. Однако, ниже референсных значений снижались только абсолютные числа Т-хелперов (с 0,437 до $0,111 \times 10^9/\text{л}$ у больной с Ph⁺ ОЛЛ и оставалось сниженным до 0,112–0,111 $\times 10^9/\text{л}$ у больного Ph⁺ ОЛЛ) и Т-регуляторных клеток (оставались сниженными до 0,006–0,002 $\times 10^9/\text{л}$ у больной Ph⁺ ОЛЛ и снижались с 0,009 до $0,006 \times 10^9/\text{л}$ у больного с Ph⁺ ОЛЛ).

Заключение. Корреляция эффективности лечения больных Р/Р-ОЛЛ блинатумомабом, использующим эффекторные Т-клетки в своем противоопухолевом действии, с редукцией Т-хелперного и Т-регуляторного пулов Т-лимфоцитов возможно свидетельствует о преодолении негативного влияния указанных субпопуляций. ТКИ и БКИ, вероятно, проявляют синергизм с блинатумомабом в случае их совместного применения.

Судницына Ю.С., Скверчинская Е.А., Добрылко И.А., Никитина Е.Р., Гамбарян С.П., Миндукшев И.В.

ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕХАНИЗМ ТРАНСПОРТА АММОНИЯ/АММИАКА ЭРИТРОЦИТАМИ ЧЕЛОВЕКА

ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, 194223, г. Санкт-Петербург, Россия

В эритроцитах человека перенос аммиака/аммония (NH₃/NH₄⁺) осуществляется с помощью аммонийного транспортера – RhAG. RhAG, наравне с анионным транспортером – AE1 (белок полосы 3), структурно расположен в Rh-Band3 макрокомплексе Анкиринового суперкомплекса мембраны эритроцита. Ассоциированное расположение RhAG с AE1 в одном макрокомплексе позволяет предположить функциональную сопряженность этих транспортеров.

Цель работы. Исследование транспорта NH₃/NH₄⁺ эритроцитами человека, выявление функциональной взаимосвязи RhAG и AE1 обменников.

Материалы и методы. Метод малоуглового светорассеяния (Lasca-ТМ, “BioMed System”, РФ) использовался для исследования кинетики изменения объема эритроцитов при различной концентрации [NH₄⁺], [HCO₃⁻], температуре и рН среды. Методом проточной цитофлуориметрии (Navios, “Beckman Coulter”, США), наряду с регистрацией изменения объема клеток, с использованием флюорофора BCECF-AM, проводилась регистрация изменения внутриклеточного рН (рН_i). Оценку влияния ингибитора AE1 – DIDS на объемные характеристики и внутриклеточный рН проводили как с помощью метода малоуглового светорассеяния, так и FACS-анализа.

Результаты и обсуждение. Показана зависимость аммонийного обмена от изменения рН среды (рН оптимум ~7,4), от изменения температуры (Q₁₀ ~2,57), от концентрации анионов HCO₃⁻ (EC₅₀ ~4,7 мМ) и воздействия ингибитора AE1 – DIDS, что свидетельствует: 1) о функциональной взаимосвязи RhAG-AE1; 2) об обусловленности процесса в большей степени функционированием транспортеров белковой природы, чем простой диффузией NH₃ через мембрану эритроцитов. Уникальная возможность эритроцитов увеличивать объемизатемлизироватьвизотоническойаммонийной среде связана с сопряженным функционированием транспортеров AE1 и RhAG в условиях изменения внутриклеточного рН. Сопряженная реакция AE1 и RhAG на изменение градиента рН (первичное защелачивание внутриклеточной среды, вызванное входом NH₄⁺/NH₃) приводит к избыточному входу ионов Cl⁻ и NH₄⁺, опосредованному входу воды и, как следствие, набуханию клеток.

Заключение. В результате проведенного исследования мы можем заключить, что совместное функционирование анионного и аммонийного обменников позволяет эритроцитам с высокой эффективностью транспортировать ионы аммония, гомеостазирова концентрацию аммиака/аммония в крови. Роль пассивной диффузии, по нашим оценкам, составляет в общем вкладе входа NH₃ не более 10%.

Работа поддержана грантом РФФИ 16-04-00632.

Татаурова И.П., Данилова Е.В., Васкина Е.А., Целоусова О.М.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА У ДЕТЕЙ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, 610027, г. Киров, Россия

Лимфома Ходжкина (ЛХ) по частоте встречаемости составляет 5–7% в структуре онкозаболеваний у детей. Заболевание встречается во всех возрастных группах, за исключением детей 1 года жизни. Среди всех лимфом у детей ЛХ составляет около 40%.

Цель работы. Оценить результаты лечения у больных с ЛХ по протоколу DAL-HD-90.

Материалы и методы. В отделении детской гематологии КНИИГиПК с ноября 1993 г. по сентябрь 2015 г. ЛХ диагностирована у 48 больных (29 мальчиков и 19 девочек). Уроженцами Кировской области были 46 человек, 2 – из Костромской области. По возрасту больные были: 4–7 лет – 11 больных, 7–12 лет – 14, 12–18 лет – 23 больных. Большинство детей заболели в препубертатном и пубертатном возрасте. Диагноз ЛХ устанавливали на основании клинической картины, биохимического исследования крови, морфогистологической и иммуногистохимической оценки тканей опухоли, УЗИ и компьютерного исследования органов грудной клетки и брюшной полости. Согласно классификации Ann-Arbor I стадия заболевания диагностирована у 3, II – у 20,

III – у 18, IV – у 7 больных. По гистологическому варианту смешанно-клеточный выявлен у 22 больных, нодулярный склероз – у 10, лимфоидное преобладание – у 10, лимфоидное истощение – у 6.

Результаты и обсуждение. Все больные получали терапию по протоколу DAL-HD-90. Из 48 больных родители 4 детей отказались от дальнейшего лечения после проведения 2 курсов химиотерапии индукции. Результаты терапии оценены у 44 больных. У 6 больных выполнена ауто-ТГСК после 6 курсов программной химиотерапии в связи с наличием остаточной опухоли. У 2 из 44 больных возникли рецидивы. Один из них был направлен в РДКБ г. Москвы, где была выполнена ауто-ТГСК. У другого (с рецидивом ЛХ) была достигнута вторая ремиссия. Через 2 года после отмены лечения у него возникла 2 опухоль – острый миелобластный лейкоз, M2-вариант, резистентный к химиотерапии, закончившийся летально.

Заключение. Таким образом, на сегодняшний день в полной ремиссии находятся 98% больных, что сопоставимо с результатами терапии в других клиниках.

Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Фролова Н.А., Мартынова Н.В.

ЛАБОРАТОРНЫЙ КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ БОЛЬШИХ АКУШЕРСКИХ СИНДРОМОВ НИЗКИМИ ДОЗАМИ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, г. Самара, Россия

В основе патогенеза большинства осложнений беременности лежит эндотелиально-гемостазиологическая дисфункция (ЭГД), при этом существует ассоциативная связь: чем раньше в динамике беременности проявляется гиперактивация сосудистого эндотелия и тромбоцитов (Тр), тем раньше наблюдается манифестация и более тяжело протекает акушерская патология. В настоящее время практически единственным профилактическим агентом с доказанной эффективностью (*степень доказательности IA*) являются низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (НДАК), которые применяются с 12 нед гестации для профилактики больших акушерских синдромов (преэклампсии, ПН, ПОНРП, преждевременных родов).

Цель работы – разработать оптимальный диагностический комплекс для оценки

эффективности НДАК в качестве профилактического агента у беременных высокого риска.

Материалы и методы. Обследованы 426 беременных группы высокого риска по ПЭ, ПН, ПОНРП, ПР, которым для профилактики данных осложнений с конца I триместра беременности назначались НДАК по 75 мг в сутки непрерывно (до 36 нед). Группу сравнения составили 128 беременных аналогичной группы риска, отказавшиеся от каких-либо профилактических мероприятий. Лабораторное обследование в 18–24 нед, 28–34 нед включало: оценку количества, адгезивных и агрегационных свойств Тр, количества циркулирующих в периферической крови эндотелиальных клеток (ЦЭК), сывороточной концентрации ФНО, СРБ, ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, фибронектина (ФН), D-димера, РФМК, ПАМГ, лимфоцитов CD95⁺, ПЩФ. В работе

применялись методы ИФА, иммунофлюоресцентный, биохимические, исследовались агрегационные свойства Тр (максимальная амплитуда агрегации – МААТр), гистостереометрия плацент. Использовались гематологический анализатор, лазерный агрегометр, аппараты УЗИ, КТГ. Информативность диагностических методов оценивали тестами клинической эпидемиологии (чувствительность, специфичность, точность метода), эффективность превентивного лечения – стандартами доказательной медицины.

Результаты и обсуждение. Анализ гестационных исходов показал, что НДАК в непрерывном режиме с

12 по 36 нед гестации оказались высокоэффективным методом профилактики тяжелой акушерской патологии – ЧБНЛ 1,5 (95% ДИ 0,9–22,2); ОШ 12,6 (95% ДИ 9,5–15,2). Среди методов контроля эффективности наиболее высокую прогностическую значимость показали количество Тр, МААТр, ЦЭК, ФН, D-димер.

Заключение. Контроль профилактической эффективности НДАК в отношении реализации больших акушерских синдромов следует проводить с применением маркеров ЭГД, которые являются патогенетически обоснованными и доступными для современных учреждений родовспоможения.

Тихомиров Д.С.¹, Винокурова Е.А.², Игнатова Е.Н.¹, Романова Т.Ю.¹, Ярославцева Н.Г.¹,
Туполева Т.А.¹

МАРКЕРЫ АКТИВНЫХ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

¹ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия;

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, г. Москва, Россия

В настоящее время процент излечения онкогематологических заболеваний достиг высоких значений. Но на фоне терапии страдает гуморальное и клеточное звенья иммунитет, что в свою очередь провоцирует развитие инфекционных осложнений, в том числе реактивацию эндогенных герпесвирусов.

Цель работы. Определить, при каких нозологических формах заболеваний системы крови наблюдается наибольшая частота реактивации герпетических инфекций.

Материалы и методы. В исследование включены 518 больных с эпизодами инфекционных осложнений (лимфома – у 154 больных, ММ – у 125, ОМЛ – у 126, ОЛЛ – у 62, ХЛЛ – у 23, МДС и АА – у 28). Из анализа исключены результаты больных находящихся на искусственной вентиляции легких более 30 суток, и результаты контроля после противовирусной терапии. Кратность вирусологического исследования в течение всего эпизода для одного больного составляла от 3 до 24 раз. Проводили мониторинг на маркеры активации (ДНК и IgM) цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ6) и вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ 1,2).

Результаты и обсуждение. Максимальная средняя кратность исследования составила 6,84 раза на одного больного в группе ОМЛ. Наименьшая – 2,07 у больных МДС и АА. Наиболее часто

выявляли маркеры ВЭБ. У больных ОМЛ, ОЛЛ, ХЛЛ, МДС и АА они обнаружены у половины пациентов (от 46,43 до 54,76%). Статистически достоверно ($p = 0,0004$) ниже ВЭБ-маркеры были зафиксированы у больных лимфомами и ММ, 30,52 и 33,6% соответственно. Маркеры ВГЧ6, выявляли у 39,68% больных ХЛЛ и 47,83% – ОМЛ. Маркеры активной ЦМВ-инфекции достоверно ($p = 0,001$) чаще обнаруживали у больных ОЛЛ (43,55%). ВПГ 1,2 выявляли у трети больных острыми лейкозами. По данным литературы, гуморальный иммунный ответ ограничивает распространение вируса от клетки к клетке. В то же время, контроль над вирусной репликацией в большой степени регулируется работой цитотоксических Т-лимфоцитов. Пациенты с заболеваниями, угнетающими Т-клеточное звено гемопоэза (ОЛЛ и ХЛЛ) показали наивысшую частоту маркеров активных герпесвирусных инфекций. У больных МДС и апластической анемией цитопения вплоть до аплазии существенно не повышала вероятность развития активных герпетических инфекций.

Заключение. Нейтропения вплоть до аплазии существенно не влияет на частоту реактивации герпетических инфекций у гематологических больных. Наибольшая частота маркеров активных герпес-вирусов наблюдается у больных гематологическими заболеваниями, ассоциированными с угнетением Т-клеточного звена гемопоэза.

Турсунова Н.А., Исматова Г.Н., Choudhary D.

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА (ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

Научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Минздрава Республики Узбекистан,
г. Ташкент, Узбекистан; Центр трансплантации BLK госпиталь

Заболеемость МДС составляет 3–4 случая на 100 000 населения. Чаще МДС диагностируется у пожилых, средний возраст 70 лет. Раньше это был диагноз исключения – при отсутствии эффекта от терапии препаратами железа, витамина В₁₂.

Цель работы. Рассмотреть этапы постановки диагноза и лечения у молодой женщины с тромбоцитопенией.

Материалы и методы. В клинику НИИГиПК обратилась женщина 44 лет с анемией тяжелой степени и кожным геморрагическим синдромом. Тромбоцитопения была 32 тыс., по миелограмме – гиперклеточный костный мозг, достаточное количество миелокариоцитов. Состояние было расценено как иммунная тромбоцитопения (ИТП). На фоне терапии преднизолоном в дозе 2 мг/кг отмечался рост тромбоцитов до нормы с купированием геморрагического синдрома, при снижении дозы гормонов вновь появились гематомы на теле и тромбоцитопения. Повторное назначение кортикостероидов парентерально привело к появлению промежуточных клеток и единичных бластов в анализе крови без роста уровня тромбоцитов. Повторное исследование костного мозга выявило гиперклеточность 70–80%, диспластичные МКЦ, сдвиг влево в миелоидном ростке, мегалобластозидный эритроидный росток, бластных клеток 5%. Выполнено FISH – 77% клеток содержало аномальный сигнал 7q, стандартная цитогенетика: del 7q и add(3). Выставлен диагноз МДС-РАИБ 1. Больной проведена алло-

трансплантация стволовых клеток периферической крови. Донором стала родная сестра – А02, А26, В37, В38, DR01, DR07, DRB4; реципиент – А02, А26, В37, В38, DR01, DR07, DRB4. Режим кондиционирования включал флюдарабин/ мелфалан. Иммуносупрессивную терапию проводили метотрексатом 5 мг/м²; циклоспорином А в дозе 5мг/кг с – 2 дня. Уровень циклоспорина поддерживался в диапазоне 150–250 нг/мл.

Результаты и обсуждение. Первоначально выставленный диагноз ИТП привел к отсрочке необходимой терапии. Кортикостероиды временно подняли уровень тромбоцитов с последующим падением. После выполнения молекулярно биологических тестов выставлен МДС, РАИБ 1, из-за имеющихся аномалий больная была отнесена к группе плохого прогноза, требовавшей алло-ТСК. Наличие родственного HLA-совместимого донора позволило провести операцию в течение полугода с момента уточнения диагноза. Отмечается полная ремиссия заболевания, состояние больной удовлетворительное. Планируется проведение вакцинопрофилактики.

Закключение. МДС относятся к трудно диагностируемым и плохо поддающимся лечению заболеваниям. Проблемы постановки диагноза МДС у молодых зачастую приводит к неправильной лечебной тактике. Возможности молекулярной биологии позволили поставить диагноз и наличие HLA-совместимого донора выбрать наиболее адекватную терапию при МДС.

Турсунова Н.А., Шадыбекова О.Б., Исматова Г.Н.

ПРИБРЕТЕННЫЕ КОАГУЛОПАТИИ

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

Геморрагические диатезы одна из часто встречаемых патологий. Пациенты с геморрагическим синдромом ежедневно обращаются к врачам любых специальностей. Тщательно собранный анамнез и лабораторная диагностика упрощают постановку диагноза и выбор тактики лечения. В настоящее время все чаще появляются больные с приобретенными патологиями свертывания на фоне передозировки антикоагулянтов, антиагрегантов. Иногда определить причину, вызвавшую гипокоагуляцию, не удается.

Цель работы. Рассмотреть этапы постановки диагноза и лечения у подростков с внезапно возникшим кровотечением.

Материалы и методы. В клинику НИИГ и ПК обратилось 4 подростка с геморрагическим синдромом в виде носового, десневого кровотечения и гематом на теле. В общем анализе крови были изменения в виде анемии различной степени тяжести, биохимические показатели в пределах нормы, при выполнении развернутой коагулограммы определилось удлинение АЧТВ до 3–4 раз (120–104 с), снижение ПТИ до 13%. РФМК 12 мг/дл; фактор V 84% (N 75–140); фактор VII 12% (N 80–120); фактор IX 41% (N 50–200). Все пациенты были сотрудниками одной точки общественного питания. Дебют кровотечения

начался у всех больных в один день. Отсутствие соответствующего отягощенного наследственного анамнеза, одномоментность развития, сходная клиника у всех больных позволила выставить диагноз приобретенной коагулопатии, дефицит витамин К-зависимых факторов. Тяжесть состояния пациентов потребовала использования свежезамороженной плазмы, криопреципитата с целью замещения дефицита плазменных факторов. Трём пациентам понадобился всего 1 курс терапии, через 1 месяц все показатели нормализовались. Только у одного гипокоагуляция по внешнему и внутреннему пути свертывания сохранялась в течение полугода наблюдения без эпизодов геморрагического синдрома. На фоне заместительной терапии СЗП и викасолом уровень у плазменных факторов начал подниматься. Срок наблюдения составляет год. Рецидива

геморрагического синдрома не было.

Результаты и обсуждение. Изменения данных коагулограммы зачастую наблюдаются у пациентов с наследственными и приобретенными геморрагическими диатезами. После контакта с неизвестным токсином у пациентов развилась коагулопатия, гипокоагуляция по внутреннему и внешнему пути свертывания.

Заключение. Геморрагический синдром в данном случае мог быть связан либо с передозировкой антикоагулянтов непрямого действия, либо при случайных или умышленных отравлениях ими. В связи с этим следует помнить, что препараты, нарушающие синтез витамин К-зависимых факторов, содержатся не только в лекарственных формах, но и в крысиных ядах (вместе с мышьяком) и некоторых видах клеев.

Тюрина Н.Г., Вернюк М.А., Червонцева А.М.

ТЕРАПИЯ ПЕРВИЧНЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА

ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Минздрава России»,
125284, г. Москва, Россия

При первичных лимфомах пищеварительного тракта (ПТ) наиболее часто поражается желудок (55–70%), тонкая (20–25%) или толстая (5–10%) кишка. Основным методом лечения лимфом этой группы является иммунохимиотерапия (ИХТ), интенсивность которой зависит от морфологического варианта опухоли, наличия факторов неблагоприятного прогноза и ответа на стандартную терапию. Хирургическое лечение выполняют при развитии угрожающих жизни состояний, лучевая терапия в качестве самостоятельного метода применяется редко.

Материалы и методы. В МНИОИ им. П.А. Герцена с 2006 по 2016 гг. наблюдались 58 больных первичными лимфомами ПТ (34 мужчины и 24 женщины) в возрасте от 17 до 77 лет, средний возраст 53,1 года. В подавляющем большинстве случаев – у 47 из 58 больных было выявлено первичное поражение желудка, реже – различных отделов кишки (у 11 из 58). У 42 (67,2%) диагностированы агрессивные варианты лимфом: диффузная В-крупноклеточная (ДВККЛ) у 37 больных (63%), лимфома Беркита – у 4 (6,8%), периферическая Т-клеточная лимфома – у 1 больного. MALT-лимфома верифицирована у 16 из 58 пациентов (у 5 – с элементами трансформации в ДВККЛ). Три и более факторов неблагоприятного прогноза по МПИ выявлены у 15 больных агрессивными вариантами лимфом ПТ.

Результаты и обсуждение. Программа терапии 1-й линии определялась вариантом заболевания: при лимфоме Беркита применяли модифицированный протокол ЛБ-М-04, в остальных случаях проводили стандартную ИХТ (СОР, СНОР, СНОЕР ± Ритуксимаб). После терапии 1-й линии полная/частичная ремиссия достигнута у 42 (72,5%) из 58 больных. Первичная резистентность была констатирована у 16 (27,5%), из них у 2 после интенсификации лечения удалось добиться полной ремиссии. У 1 пациента развился поздний химиорезистентный рецидив. В настоящее время из 58 пациентов полная ремиссия сохраняется у 41 (70%), 16 больных умерли от прогрессии заболевания. Хирургическое пособие оказано 20 пациентам: до начала лекарственного лечения – 8 (диагностика, кишечная непроходимость), во время ИХТ – 6 (перфорация, кровотечение, перитонит, рубцовый стеноз) и после ее завершения – 6 (циторедукция, рубцовый стеноз).

Заключение. Применение стандартной ИХТ позволяет получить стойкий полный эффект у большинства больных с первичными лимфомами ПТ. Для пациентов с первичнорефрактерными формами необходимы новые лечебные подходы, в том числе, возможно, с использованием высокодозной ХТ и трансплантации аутологичных стволовых кроветворных клеток.

Уракова М.А.

ИЗМЕНЕНИЕ КОАГУЛЯЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕГКИХ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Ижевск, Россия

Являясь своеобразным естественным коагулолитическим фильтром, легкие оказывают гипокоагуляционное действие на кровь после прохождения ею малого круга кровообращения в физиологических условиях (Сыромятникова Н.В., 1987). Установлено также, что в различных патологических ситуациях легкие могут усиливать или ослаблять свое гипокоагуляционное влияние на кровь (Лысенков С.П., Тель Л.З., 2014).

Цель работы. Изучить особенности коагуляционного потенциала крови после прохождения малого круга кровообращения при моделировании черепно-мозговой травмы у крыс.

Результаты и обсуждение. Черепно-мозговая травма вызывала уменьшение параметров АЧТВ и ПВ в артериальной и венозной крови ($p < 0,05$). Наряду с этим, снижались коэффициенты АЧТВ а/в до $1,02 \pm 0,02$ против $1,28 \pm 0,04$ в контроле и ПВ а/в до $1,09 \pm 0,04$ против $1,38 \pm 0,05$ в контроле ($p < 0,05$).

Заключение. Черепно-мозговая травма вызывает изменения коагуляционного гемостаза, при этом наблюдается снижение гипокоагуляционной активности легких.

Федотчева Н.И.¹, Литвинова Е.Г.¹, Фадеев Р.С.¹, Осипов А.А.², Белобородова Н.В.³

ПРИМЕНЕНИЕ НИТРОСИНЕГО ТЕТРАЗОЛИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ АКТИВНОСТИ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ В СУСПЕНЗИИ ЛЕЙКОЦИТОВ

¹Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, г. Пущино; ²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В.А. Неговского», 107034, г. Москва, Россия

Метаболическая активность митохондрий влияет на фенотип, продукцию цитокинов и функции иммунных клеток крови. Митохондрии в норме участвуют в активации про-воспалительных и анти-воспалительных реакций, влияя на уровень NAD(P)H и продукцию активных форм кислорода (АФК). Дисфункции митохондрий, характерные для хронических заболеваний и сепсиса, снижают активность иммунного ответа. Оценка митохондриальных функций лейкоцитов в норме и патологии является актуальной проблемой. В данной работе в качестве индикатора метаболической активности митохондрий в лейкоцитах был использован нитросиний тетразолий (НСТ).

Цель работы. Разработка экспериментальных условий и критериев для измерения активности отдельных митохондриальных дегидрогеназ и комплексов дыхательной цепи по восстановлению акцептора электронов НСТ в суспензии лейкоцитов.

Материалы и методы. Лейкоцитарную фракцию крови человека (70% лимфоцитов, 25% моноцитов, 4% нейтрофилов) получали от здоровых доноров в ФНКЦДГОИ. Мононуклеарные лейкоциты выделяли центрифугированием в градиенте плотности Histopaque 1077 с последующей отмывкой в растворе Хенкса. Содержание живых клеток составляло $95 \pm 4\%$, концентрация клеток в суспензии 10 млн/мл. Инкубацию клеток с НСТ, субстратами и

ингибиторами проводили в 96-луночном планшете, оптическую плотность восстановленного акцептора (длина волны 550 нм) измеряли на планшетном спектрофотометре Infinite F200. Стандартом служили изолированные митохондрии печени крыс.

Результаты и обсуждение. Инкубация интактных клеток с НСТ сопровождалась восстановлением НСТ, обусловленного продукцией АФК, поскольку развитие окраски ингибировалось супероксиддисмутазой, глутатионом, а также дигитонином, увеличивающим проницаемость клеточных мембран. В присутствии дигитонина восстановление НСТ различалось по оптической плотности в зависимости от добавленного субстрата (NAD-зависимого или сукцината) и времени инкубации. Сукцинат вызывал наиболее интенсивное развитие окраски, которое полностью подавлялось малонатом, селективным ингибитором сукцинатдегидрогеназы. Ингибиторы дыхательной цепи, цианид и антимицин, снижали скорость восстановления НСТ.

Заключение. Восстановление НСТ является чувствительным методом измерения метаболической активности митохондрий в иммунных клетках крови, обладает рядом преимуществ по сравнению с другими методами и, при наличии селективных ингибиторов, позволяет измерять активность отдельных редокс-зависимых ферментов.

Федянина О.С.¹, Закирова А.О.^{1,2}, Капранов Н.М.^{1,3}, Ядгарова П.А.⁴, Хвастунова А.Н.²,
Атауллаханов Ф.И.^{1,2,4}, Кузнецова С.А.¹⁻³

ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКОЕ ОКРАШИВАНИЕ ЛИМФОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА, ЛОКАЛИЗОВАННЫХ НА БИОЧИПЕ, НА ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНЫЕ АНТИГЕНЫ

¹Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, 119991, г. Москва, Россия; ²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия; ³ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ⁴Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119991, г. Москва, Россия

Для диагностики лейкозов используется стандартный набор методов, позволяющих выявить и охарактеризовать популяцию опухолевых клеток, включающих морфологическое исследование клеток крови и костного мозга в мазках, исследование поверхностных и внутриклеточных маркеров при помощи проточной цитометрии, цитохимию и цитогенетику. Ранее нами был разработан клеточный биочип, позволяющий рассортировать лимфоциты по поверхностным CD-антигенам и далее либо исследовать их морфологию, либо провести цитохимический или цитогенетический анализ этих клеток.

Цель работы. Данная работа посвящена разработке иммуноцитохимического метода определения внутриклеточных маркеров в лимфоцитах, связанных с биочипом, на примере CD3, CD22, являющихся диагностически важными в диагностике В- и Т-лимфобластных лейкозов.

Материалы и методы. Стандартная иммуноцитохимическая окраска на внутриклеточные маркеры включает окраску первичными антителами, специфичными к конкретному белку, и вторичными, как правило, антивидовыми антителами. В случае биочипа использование анти-мышинных-антител в качестве вторичных невозможно, поскольку на биочипе адсорбированы мышинные анти-CD-антитела для сортировки лимфоцитов по их поверхностным CD-антигенам. Поэтому мы

использовали в качестве первичных антитела, конъюгированные с FITC. Для повышения чувствительности использовали систему усиления, включающую два этапа: обработку вторичными anti-FITC-антителами, конъюгированными со щелочной фосфатазой, и добавление колориметрического субстрата щелочной фосфатазы, приводящее к образованию цветного нерастворимого осадка в местах локализации комплекса определяемого белка с первичным и вторичным антителами.

Результаты и обсуждение. Разработанный метод окраски был проверен на CD3 на клеточной линии Jurkat, положительной по внутриклеточному, но не поверхностному CD3, и пунктате костного мозга 3 больных Т-ОЛЛ, окраски на CD22 – на пунктате костного мозга 2 больных В-ОЛЛ, сравнивая с данными полученными при помощи проточной цитометрии. Количество клеток, положительных по внутриклеточным CD3 или CD22, определенное на биочипе, отличалось от результатов проточной цитометрии менее, чем на 5%.

Заключение. Данный метод может быть использован при предварительной диагностике острых лимфобластных лейкозов с помощью биочипа для подтверждения принадлежности бластных клеток к В- или Т-клеточной линии дифференцировки.

Работа частично поддержана грантами РФФИ 16-34-01030 и 16-04-00282.

Фирсова М.В., Менделеева Л.П., Костина И.Э., Покровская О.С., Урнова Е.С., Соловьев М.В., Нарейко М.В., Кузьмина Л.А., Савченко В.Г.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ, ОСЛОЖНЕННОЙ НАЛИЧИЕМ МЯГКОТКАННЫХ ПЛАЗМОЦИТОМ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Мягкотканые плазмцитомы при множественной миеломе (ММ) выявляются у 7–18% больных в дебюте заболевания, и более чем у 20% больных при развитии рецидива; часто сопровождаются резистентностью к терапии, худшим прогнозом. При внутрикостной мягкотканой плазмцитоме происходит разрушение кортикального слоя с выходом опухоли за пределы кости, при гематогенном метастазировании мягкотканые плазмцитомы образуются в различных органах и тканях.

Цель работы. Оценить результаты индукционной терапии, включавшей трансплантацию аутологичных стволовых кроветворных клеток (ауто-ТСКК) у больных ММ, осложненной мягкоткаными плазмцитомами.

Материалы и методы. В исследование включены 20 больных ММ (8 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 25 до 66 лет (медиана 53 года), у которых методом КТ выявлены экстрамедуллярные и внутрикостные плазмцитомы. У 4 (20%) больных мягкотканые очаги располагались в костях черепа, у 6 (30%) – в костях таза, у 2 (10%) – в плечевой кости. В единичных случаях наблюдались изолированные мягкотканые образования. Экстрамедуллярные очаги зафиксированы в печени, в ткани головного мозга, в мягких тканях подчелюстной области. Оценку противоопухолевого ответа определяли по критериям IMWG 2006 г. и выполняли на +100 день ауто-ТСКК.

Результаты и обсуждение. У 18 больных индукционная терапия включала бортезомиб-содержащие курсы, 2 больным выполнена химиотерапия. Локальная лучевая терапия применена 5 больным. В результате лечения у 7 (35%) больных достигнута полная ремиссия (ПР), у 4 (20%) – очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР), у 5 (25%) – частичная ремиссия (ЧР), у 1 (5%) – стабилизация заболевания. У 5 из 9 больных, достигших ОХЧР и ЧР, отмечалась иммунохимическая и костно-мозговая ремиссия ММ, однако полной регрессии мягкотканой плазмцитомы достичь не удалось. У 3 больных зафиксирована резистентность к терапии. Всем больным выполнена ауто-ТСКК (мелфалан 200 мг/м²). После трансплантации частота достижения ПР возросла до 50% (10 пациентов), ЧР сохранялась у 3 (25%) больных. У 1 больного при резистентном течении ММ после ауто-ТСКК была достигнута ОХЧР, у 2 больных ауто-ТСКК не привнесла дополнительного противоопухолевого эффекта. У 4 больных еще не наступил контрольный срок обследования.

Заключение. Проведение индукционной терапии, включающей ауто-ТСКК, является эффективным методом лечения больных ММ, осложненной мягкоткаными плазмцитомами. Так, у 50% больных после ауто-ТСКК при КТ отмечена регрессия мягкотканых плазмцитом, в ряде случаев с восстановлением коркового слоя кости.

Фоминых М.С., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С., Зотова И.И., Абдулкадыров К.М.

АЛЬТЕРНИРУЮЩАЯ СХЕМА ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, 193024, г. Санкт-Петербург, Россия

Для достижения глубокого молекулярного ответа и предотвращения рецидивов заболевания необходим постоянный прием ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) без перерывов в лечении. Длительный прием ИТК 2-го поколения (ИТК2) даже у больных без сопутствующей патологии может увеличивать риск нежелательных явлений (дазатиниба – развитие плеврального выпота, нилотиниба – сердечно-сосудистые события). С целью минимизации развития побочных эффектов интересным представляется апробация альтернирующей программы терапии ИТК2 у

больных ХМЛ. Суть схемы приема в том, что пациент 28 дней принимает дазатиниб 100 мг/сут, а следующие 28 дней нилотиниб 800 мг/сут. Таким образом соблюдается непрерывный прием и снижается риск развития побочных эффектов, характерных для каждого из ИТК2.

Цель работы. Апробация альтернирующей программы терапии ХМЛ с целью минимизации побочных эффектов

Материалы и методы. Больной Н., возраст на момент установления диагноза 27 лет. Диагноз ХМЛ в хронической фазе, низкий риск Hasford

и EUTOS, промежуточный Sokal установлен в декабре 2013 г. Начата терапия иматинибом 400 мг/сут, переносимость удовлетворительная (перерыв 1 неделя – нейтропения III стадии), возобновлена в прежней дозе. На 3 месяца терапии – отсутствие полного гематологического ответа (тромбоциты $460 \times 10^9/\text{л}$), BCR/ABL 16,016%; ЧЦО: 46,XY,inv(9)(p12q13),t(der(9);22)(q34;q11)[9]/46,XY[11], (45%Ph+). Констатирована неудача терапии – назначен дазатиниб 100 мг, с апреля 2014 г. Переносимость удовлетворительная, без гематологической и биохимической токсичности. Мутаций в гене BCR/ABL не обнаружено. При дальнейшем наблюдении: 3 мес ИТК2 – BCR/ABL: 0,182%; ПЦО; 6 мес ИТК2 – 0,195%; ПЦО; 9 мес ИТК2 – 0,181%; 12 мес ИТК2 – 0,089% – достижение БМО; 15 мес ИТК2 – 0,111% – потеря БМО (подтвержден дважды). В связи с потерей БМО с июня 2015 г. начата альтернирующая

терапия дазатиниб/нилотиниб. Переносимость удовлетворительная, без гематологической токсичности, повышение уровня трансаминаз I–II стадия (без отмены). 16 мес ИТК2 – BCR/ABL: 0,097% – повторное достижение БМО; 18 мес ИТК2 – 0,048%; 19 мес ИТК2 – 0,082%; 20 мес ИТК2 – 0,038%; 21 мес ИТК2 – 0,041%. Достигнутый БМО сохраняется по настоящее время.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования была показана хорошая переносимость и эффективность альтернирующей схемы лечения ХМЛ, без развития побочных эффектов.

Заключение. Полученные обнадеживающие результаты позволяют применять приведенную схему терапии у больных с высоким риском прогрессирования ХМЛ и высоким риском развития побочных эффектов при длительном применении ИТК2

Хайретдинов Р.К., Давыдкин И.Л., Степанова Т. Ю., Данилова О.Е., Агафонова О.В., Спирин А.В., Вехова Е.В., Кривова С.П., Колышенко А.М.

ТРОМБОЦИТОПЕНИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ ВААРТ

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, г. Самара, Россия; Самарский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями

ВИЧ-ассоциированные тромбоцитопении были хорошо изучены до применения ВААРТ, а на фоне терапии ВААРТ исследований по изучению их клинического течения практически нет.

Цель работы. Выявить распространенность, особенности течения и эффективность лечения тромбоцитопений на фоне ВААРТ у ВИЧ-ассоциированных больных.

Материалы и методы. Нами проведен анализ особенностей течения у 829 пациентов с тромбоцитопениями на фоне ВИЧ-инфекции, из них у 31 (3,8%) отмечалось снижение количества тромбоцитов ниже $50 \times 10^9/\text{л}$.

Результаты и обсуждение. Средний возраст 31 пациента с диагнозом тяжелой ВИЧ-ассоциированной тромбоцитопении составил 37 лет. Количество тромбоцитов составило в среднем $10 \times 10^9/\text{л}$. У 17 (55%) больных заболевание сопровождалось выраженным геморрагическим синдромом. У 12 больных выявлена коинфекция с гепатитом С, у 4 – с гепатитом В. Лечение гепатитов ранее им не проводили. У 13 больных концентрация CD4 была больше 350 клеток/мкл, у 18 – меньше 350 клеток/мкл. На фоне ВААРТ у 25 пациентов достигнута полная ремиссия в течение в среднем 21-го дня, у 6 – частичная ремиссия. В последующем у 71% пациентов отмечена потеря ответа на лечение. Медиана

времени до потери ответа составила 39 дней. В качестве 2-й линии терапии 1 больной получал внутривенные инъекции иммуноглобулина, 21 – глюкокортикостероиды на фоне ВААРТ. У 11 пациентов отмечена полная ремиссия, у 8 – частичная. На фоне приема глюкокортикостероидов у 2 больных впоследствии был диагностирован туберкулез легких. 3 больным в связи с отсутствием ответа проведена спленэктомия, с последующей стойкой нормализацией количества тромбоцитов. У обследуемых нами ВИЧ-инфицированных частота тромбоцитопении была высокой (26%). Эти результаты аналогичны исследованиям, проведенным в эпоху до широкого применения ВААРТ. Тогда распространенность тромбоцитопений достигала 10–30%, а тяжелой степени – 5–9%. У 2/3 обследованных нами пациентов концентрация CD4 была более 250 клеток/мкл, хотя предыдущие исследования показали учащение и тяжесть тромбоцитопении по мере снижения количества CD4.

Заключение. Несмотря на эффективность 1-й линии терапии у большинства пациентов, распространенность тромбоцитопений остается высокой, что требует повторного лечения рецидивов, а следовательно поиска новых подходов к терапии ВИЧ-ассоциированных тромбоцитопений.

Хвастунова А.Н.^{1,2}, Аль-Ради Л.С.³, Федянина О.С.², Пыркова Е.Ю.⁴, Луговская С.А.⁵, Джулакян УЛ.³, Атауллаханов Ф.И.^{1,2,4}, Кузнецова С.А.^{1,2,3}

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНОГО ЛЕЙКОЗА ПРИ ПОМОЩИ КЛЕТОЧНОГО БИОЧИПА

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия; ²Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, 119991, г. Москва, Россия; ³ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия; ⁴Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119991, г. Москва, Россия; ⁵ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, 125993, г. Москва, Россия

Дифференциальная диагностика типичной формы волосатоклеточного лейкоза (ВКЛ) с лимфомой из клеток маргинальной зоны селезенки (ЛКМЗС) и вариантной формой ВКЛ (ВКЛ-В) имеет большое значение, поскольку последние, в отличие от ВКЛ, резистентны к терапии интерфероном и аналогами пуринов. Дифференциальный диагноз ВКЛ в случае аберрантного иммунофенотипа или нестандартной морфологии может представлять существенную трудность. Данную проблему позволяет решить использование клеточного биочипа.

Цель работы – разработка и валидация критериев дифференциальной диагностики ВКЛ с помощью биочипа, позволяющих отличать ВКЛ от ВКЛ-В и ЛКМЗС.

Материалы и методы. Биочип – прозрачная подложка с иммобилизованными антителами к CD антигенам лейкоцитов, позволяющая сортировать клетки по их поверхностным CD для дальнейшего морфологического исследования. Были исследованы мононуклеары, выделенные из крови 105 пациентов с подозрением на ВКЛ, у 72 была выявлена типичная форма ВКЛ, у 7 – ВКЛ-В, у 13 – ЛКМЗС, у 13 – другие онкогематологические заболевания. Опухолевые клетки выявлялись морфологически.

Результаты и обсуждение. Иммунофенотип ворсинчатых клеток (ВК) при типичной форме

ВКЛ: CD11c (100%), CD19 (100%), CD20 (100%), CD22 (100%), CD25 (100%), CD103 (98%), CD123 (98%). При ВКЛ-В наблюдалось отсутствия связывания опухолевых клеток с антителами к CD25 (0%), CD123 (0%). При ЛКМЗС опухолевые клетки были положительны по В-клеточным маркерам, но не CD11c (20%), CD103 (10%) и CD123 (0%), при этом опухолевые клетки были морфологически разнородны, отдельные имели короткие цитоплазматические выросты. Только у пациентов с типичной формой ВКЛ процент ВК от общего количества клеток, связавшихся с антителом к CD11c и CD103, был больше 60 (медиана 90%) и активность тартрат-резистентной кислой фосфатазы (TRAP) была позитивной.

Заключение. Сформулированы критерии, позволяющие на основании исследования морфологических особенностей ВК на биочипе, определения плотности их связывания с антителами к В-клеточным маркерам CD19, CD20, CD22, маркерам CD11c, CD103, CD123 и CD25, их клональности, и активности в них TRAP достоверно отличать ВКЛ от ВКЛ-В и ЛКМЗС. Высокая чувствительность биочипа позволяет обнаружить опухолевые клетки даже при глубокой лейкопении и малой доле ВК в крови.

Работа поддержана грантами РФФИ № 16-34-01030 и № 16-04-00282.

Червонцева А.М., Вернюк М.А., Тюрина Н.Г., Павлова О.А.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ У БОЛЬНЫХ ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ ИЗ ГРУППЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА

ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России, 125284, г. Москва, Россия

Цель работы. Оценить эффективность высокодозной химиотерапии у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой из группы неблагоприятного прогноза.

Характеристика больных. С 2006 по 2015 гг. высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови (ауто-ТСКК) выполнена 29 больным диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДБККЛ) из группы неблагоприятного прогноза, при этом 10 из них были с различными

вариантами первично экстра nodальных лимфом (11 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 17 до 64 лет, средний возраст 42 года. Согласно критериям МПИ 18 больных отнесены к промежуточной/высокой группе риска раннего прогрессирования заболевания, 11 – к высокой. Из 29 больных 26 была проведена стандартная индукционная терапия (R-СНОР-14/21 или R-СНОЕР), после которой у 23 достигнута частичная/полная ремиссия (79%), у 3 больных констатирована первичная резистентность процесса. 3 больным в связи с неправильно

установленным диагнозом в качестве терапии 1-й линии использовались другие программы, из них у 1 достигнута частичная ремиссия.

Материалы и методы. ВДХТ с последующей аутоТСКК 21 больному (72%) была проведена с целью консолидации первой частичной/полной ремиссии, 5 (17%) – второй ремиссии и 3 пациентам (11%) – в стабилизации процесса. В большинстве случаев (83%) заготовку ТСКК выполняли на нестабильном кроветворении. Мобилизация ТСКК в среднем проводилась 8 дней (диапазон 1–19 дней). В среднем за 3 лейкофереза (1–5) было собрано $17 \times 10^6/\text{кг}$ CD34⁺/CD45⁺-клеток. Предтрансплантационное кондиционирование проводили по программе BEAM. Начало восстановления кроветворения у подавляющего большинства пациентов отмечено на +11-й день после ауто-ТСКК.

Результаты. После проведения ВДХТ при оценке непосредственной эффективности частичная/полная ремиссия определялась у 24

(82%) из 29 пациентов, при этом отмечено увеличение частоты полных ремиссий с 5 до 12. У 18 (62%) из 29 пациентов полная ремиссия заболевания сохраняется до настоящего времени. Все 10 больных с первично экстранодальными вариантами ДБККЛ живы. Средний срок наблюдения 61 (10–108) мес. 11 пациентов умерли: 4 – от прогрессии химиорезистентного заболевания, 7 – от других причин.

Заключение. Терапия ДБККЛ из группы неблагоприятного прогноза требует дифференцированного подхода. При условии достижения у этих пациентов на ранних этапах полной/частичной ремиссии, они могут рассматриваться потенциальными кандидатами на ВДХТ с ауто-ТСКК. Проведение данной терапии пациентам с длительной предлеченностью и отсутствием ремиссии сопряжено с ее крайне тяжелой переносимостью и малой эффективностью.

Чернелч П.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ МИЕЛОИДНОЙ ЛЕЙКЕМИИ ДЖЕНЕРИКОВЫМИ МАТИНИБОВ В СЛОВЕНИИ

Отделение гематологии Университетского медицинского центра Любляна; Медицинский факультет Университета в Любляне, 1000, г. Любляна, Словения

В течение последних 20 лет лечение хронической миелоидной лейкемии – BCR-ABL1+ (CML) – кластерный регион точечного разрыва Абелсона + хронический миелолейкоз, значительно улучшилось, начиная с первичного лечения препаратом гидроксуреа с интерфероном альфа, и аллогенной трансплантацией стволовых клеток и продолжая в 2002 г. с лечением иматинибом. Годовая частота возникновения хронического миелолейкоза составляет 1 на 100 000 населения. Число леченых пациентов в год (в 2014 г.) в Словении составляло 218 больных (57% мужчин и 43% женщин). Во время постановки диагноза, 95% больных находилось в хроническом состоянии заболевания, 5% в фазе акселерации или фазе бластного криза. Заболевание диагностируется посредством цитогенетического анализа, FISH, RT-PCR и детекции мутаций; лечение контролируется каждые 3 мес с помощью RT-qPCR в аккредитованной специализированной лаборатории УМЦ в Любляне. Общая выживаемость 188 больных, леченных иматинибом в течение 12 лет, составляла 70%.

Цель исследования – подтвердить эффективность и безопасность дженерикового иматиниба в лечении больных с впервые диагностированным хроническим миелолейкозом и больных хроническим миелолейкозом, которые с оригинальной терапии перешли на терапию дженериковым препаратом.

Материалы и методы. В УМЦ Любляна на лечении находятся 112 больных ХМЛ. С апреля 2013 г. по октябрь 2015 г. 28 больных было переведено с лечения препаратами Гливек и Тасигна (с ответом

на лечение от log 4,0 до log 5,0), на лечение дженериковым иматинибом (Меаксин, КРКА, Имати-ниб, Тева) и была начата терапия дженериковым иматинибом у 6 пациентов с впервые диагностированным ХМЛ. Из 112 пациентов 33% принимали Гливек, 30,3% – Тасигна, 4,6% – Сприцель, 1,8% – Иккусик, 14% – Меаксин, 6,2% – Имати-ниб Тева, 0,9% – гидроксуреа, 4,6% больных находилось в фазе после трансплантации аллогенных стволовых клеток, 4,6% пациентов – не лечились.

Результаты. Ответ на лечение с log 4,5 и log 5,0 отмечен у 60,6% пациентов, принимавших препарат Гливекс, у 55,8% – Тасигна, у 80% – Сприцель, у 66,7% – Меаксин, у 57,1% – Имати-ниб Тева в период наблюдения от 5 до 20 мес (медиана 17 мес). Ответ на лечение с log 5,0 отмечен у 52% пациентов, принимавших препарат Гливекс, у 41% – Тасигна, у 60% – Сприцель, у 50% – Меаксин, у 43% – Имати-ниб Тева, в период наблюдения от 5 до 20 мес (медиана 17 мес). У 6 пожилых пациентов (49–87 лет) дженериковый иматиниб был назначен для первого лечения. Ожидаемый ответ на лечение был достигнут после 3, 6, 12 мес у 5 больных, у 1 пожилого пациента терапия была прекращена в связи с развитием сердечной недостаточности.

Заключение. Дженериковый Имати-ниб обладает такой же эффективностью, как и оригинальный Имати-ниб. Частота развития побочных явлений на фоне терапии дженериковым Имати-нибом сравнима с оригинальным Имати-нибом. Преждевременно лечение не было прекращено, кроме у одного пациента, принимавшего дженериковый иматиниб в течение 17-месячного периода наблюдения.

Чернова Н.Г., Виноградова Ю.Е., Марьина С.А., Двирнык В.Н.,
Сидорова Ю.В., Синицына М.Н., Звонков Е.Е.

ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ АНГИОИММУНОБЛАСТНОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИТЛ) – редкий вид неходжкинской лимфомы, при котором наблюдается выраженная пролиферация В-клеток. У большинства больных АИТЛ наблюдаются выраженные В-симптомы, в 35% случаев отмечаются различные иммунные нарушения.

Цель работы. Определить значение иммунохимического исследования при АИТЛ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ иммунохимических показателей у 24 первичных больных с АИТЛ, наблюдавшихся с 2002 по 2015 гг. Соотношение м/ж – 15/10, медиана возраста 63 (29–81) года. У 20 (83%) пациентов выявлено поражение костного мозга, во всех случаях диагностирована IV стадия лимфомы. Всем пациентам было проведено иммунохимическое исследование.

Результаты и обсуждение. В зависимости от иммунохимической картины было выделено четыре группы гаммапатий: моноклональная секреция (МС), олигоклональная секреция (ОС), поликлональная гипергаммаглобулинемия (ПГГ) и гипогаммаглобулинемия (ГГ). У 6 (25%) из 24 больных была выявлена МС. В 1 случае наблюдалась МС Мλ, в 2 – GλBλ, в 3 – Gκ. Уровень секреции варьировал от 2,6 до 14,1 г/л. В 4 случаях МС была выявлена на фоне ПГГ, у 2 других больных была отмечена ГГ. ОС, представленная Gκ- и Gλ-олигоклонами, наблюдалась в 3 случаях на фоне ПГГ

классов G и A. ПГГ была выявлена у 21 (88%) больного. ПГГ класса G наблюдалась у 17 (71%), класса A – у 12 (50%), класса M – у 10 (42%) больных. ГГ наблюдалась у 3 пациентов, причем у 2 – на фоне моноклональной секреции Gκ. В процессе лечения больных АИТЛ проводили мониторинг иммунохимических показателей. Замечено, что у пациентов с невысоким уровнем МС Мλ, GλBλ, реактивной олигоклональной Gκ- и Gλ-секрецией, ПГГ после получения противоопухолевого ответа отмечались стойкая регрессия секреции и нормализация уровня иммуноглобулинов. У 3 пациентов с МС Gκ на всем протяжении лечения сохранялся стабильный уровень секреции без тенденции к снижению. Вероятно, в этом случае имелась ассоциация АИТЛ с моноклональной гаммапатией неясного генеза. Пациент с ГГ умер на ранних этапах лечения от сердечно-сосудистой недостаточности.

Заключение. Выявление МС при АИТЛ, может быть как проявлением лимфомы, так и сопутствующей моноклональной гаммапатии неясного генеза. Выявляемая в большинстве случаев ПГГ является результатом характерного для АИТЛ дисбаланса между Т- и В-клеточными звеньями иммунитета. Дисрегуляция выработки иммуноглобулинов обуславливает клинические проявления АИТЛ: выраженные В-симптомы и различные иммунные нарушения. Положительный противоопухолевый ответ приводит к регрессии связанных с лимфомой гаммапатий.

Чернова Н.Г., Виноградова Ю.Е., Сидорова Ю.В., Синицына М.Н., Двирнык В.Н., Кравченко С.К.,
Ковригина А.М., Звонков Е.Е.

УСПЕШНЫЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ АНГИОИММУНОБЛАСТНОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИТЛ) – редкая опухоль, происходящая из фолликулярных Т-хелперов, характеризующаяся плохим прогнозом на стандартной терапии. Частота общего ответа на СНОР-подобной терапии составляет 70–80%, 2-летняя беспродвижимая выживаемость не превышает 30–40%.

Цель работы. Определить рациональные подходы к лечению АИТЛ.

Материалы и методы. Были проанализированы клинические данные 25 первичных больных АИТЛ за период с 2002 по 2015 гг. Соотношение м/ж – 15:10, медиана возраста 63 (29–81) года. У 20 (80%) пациентов выявлено поражение костного мозга, в 24 случаях диагностирована IV стадия заболевания.

Результаты и обсуждение. СНОР-подобную терапию получили 9 из 25 больных, неудачи в лечении были отмечены в 8 из 9 случаев, продолжительная полная ремиссия была достигнута у 1 из 9 больных. Длительная цитостатическая терапия, предполагающая длительное неинтенсивное противоопухолевое воздействие, была применена у 16 первичных и 4 больных с прогрессированием АИТЛ после СНОР-подобной терапии. Длительная цитостатическая терапия проводилась по программам GMALL, OJL, 2009, успешно применяемым

для лечения острых лимфобластных лейкозов, 2 больным старше 65 лет была проведена терапия по программе EPOCH с L-аспарагиной. После достижения клиничко-гематологической ремиссии назначалась длительная поддерживающая терапия интерфероном-α и талидомидом в течение 2 лет. Трём пациентам провести намеченную терапию не удалось из-за развития тяжелых инфекционных осложнений, декомпенсации соматической патологии. У 13 (81%) из 16 первичных больных была достигнута полная клиничко-гематологическая ремиссия. У 2 из 4 больных с прогрессированием АИТЛ после СНОР-подобной терапии в результате проведения длительной цитостатической терапии была получена полная ремиссия продолжительностью 47 и 83 мес. Протокол лечения был завершен у 5 больных, срок наблюдения составляет 35 (9–73) мес. Медиана общей выживаемости в группе больных, получавших длительную цитостатическую терапию, не достигнута.

Заключение. Результаты проведенного исследования демонстрируют преимущество длительной цитостатической терапии перед СНОР-подобной схемой лечения. Предложенный метод лечения позволяет избежать прогрессирования и ранних рецидивов ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы.

Черных Ю.Б.¹, Шушанов С.С.², Рыбалкина Е.Ю.², Высоцкая Л.Л.¹, Захаров С.Г.¹, Белоусов К.А.¹,
Голенков А.К.¹

ХАРАКТЕРИСТИКА ТРАНСКРИПТОВ ГЕНОВ, ОТВЕТСТВЕННЫХ ЗА РАЗВИТИЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ, У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ДО НАЧАЛА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, г. Москва, Россия; ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия

Большинство лекарственных препаратов, применяемых для лечения множественной миеломы, являются субстратами для белков множественной лекарственной устойчивости, таким образом, их эффективность снижается в клетках с повышенной экспрессией генов, кодирующих эти белки. Однако ингибитор протеасомы бортезомиб не является субстратом для белка Р-gp, кодируемого геном *MDR1*.

Цель работы. Изучение альтернативных (не Р-gp-зависимых) механизмов развития множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) в аспиратах костного мозга у пациентов с впервые выявленной множественной миеломой (ММ) до начала лечения бортезомиб-содержащими программами полихимиотерапии.

Материалы и методы. В исследование включено 15 пациентов (6 мужчин и 9 женщин) с установленным диагнозом множественной миеломы III стадии в возрасте от 50 до 78 лет. Экспрессию мРНК генов *MDR*, *MRP1*, *BCRP*, *LRP* определяли полуколичественным методом ОТ-ПЦР в мононуклеарной фракции аспирата костного мозга. Количество транскриптов генов МЛУ оценивали по баллам от 0 до 4 в зависимости от визуальной оценки

интенсивности экспрессии мРНК. Все пациенты в дальнейшем получили лечение бортезомиб-содержащими схемами полихимиотерапии в количестве 6 курсов.

Результаты и обсуждение. Несмотря на то, что пациенты не получали цитостатической терапии, обнаружена экспрессия мРНК всех изучаемых генов МЛУ. Среднее количество транскриптов гена *MDR* составило $1,7 \pm 0,24$, *MRP1* $1 \pm 0,14$, *BCRP* $1,04 \pm 0,22$, *LRP* $1,47 \pm 0,17$ баллов. Поскольку предыдущими исследованиями показано, что ингибитор протеасомы бортезомиб – базовый препарат для лечения ММ – не является субстратом Р-gp, проведен анализ выживаемости в подгруппах пациентов с количеством транскриптов гена *LRP* выше и ниже среднего значения. В подгруппе пациентов с повышенной экспрессией гена (7 человек) медиана выживаемости составила 17,143 мес, а в подгруппе с пониженной экспрессией гена *LRP* (8 человек) – 53,857 мес. Различия статистически значимы.

Заключение. Повышенная экспрессия гена *LRP* ухудшает выживаемость больных множественной миеломой на фоне цитостатического лечения бортезомиб-содержащими программами полихимиотерапии.

Чуксина Ю.Ю., Белоусов К.А., Шевелев С.В., Яздовский В.В., Голенков А.К.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ПЛАЗМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА И ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, г. Москва, Россия

Современная проточная цитометрия позволяет на основании анализа экспрессии антигенов клональных плазматических клеток предполагать возможные цитогенетические нарушения и прогнозировать особенности течения заболевания у больных множественной миеломой (ММ). Изучение иммунофенотипического профиля субклона циркулирующих опухолевых клеток периферической крови (ЦОК ПК) в сравнении с клональными плазматическими клетками костного мозга (ПК КМ) позволит найти новые патогенетические подходы к индивидуализации терапии больных ММ.

Цель работы. Изучение иммунофенотипического профиля опухолевых плазматических клеток костного мозга и ЦОК ПК в сопоставлении с клиническими особенностями заболевания у больных ММ.

Материалы и методы. Параллельное иммунофенотипическое исследование проб костного мозга и ПК проведено 15 больным ММ методом 4-цветной проточной цитометрии с использованием панели моноклональных антител к CD38, CD138, CD45, CD56, CD19, CD20, CD79b, CD117, CD27, CD11c, CD33 («Becton Dickinson», США). Выделение опухолевых ПК проводили из гейта CD38⁺/SSC и CD38⁺/CD138⁺, в анализ включали не менее 500 000 событий. 10 пациентов имели впервые диагностированную ММ, 5 больных были выявлены ранее и оказались резистентны к предше-

ствующим режимам терапии. 95% больных имели III стадию заболевания. Плазмцитомы различных локализаций выявлена у 20% больных; протеинурия Бенс-Джонса – у 75%; деструкция костной системы, переломы – у 20%.

Результаты и обсуждение. У 95% больных выявлена яркая позитивная экспрессия CD56 и CD27 как на опухолевых ПК КМ, так и на ЦОК ПК. Экспрессия CD45 на ПК КМ варьировала от негативной/слабой до позитивной в равных соотношениях, в то время как ЦОК ПК демонстрировали преобладание более яркой экспрессии данного маркера. Отмечено статистически значимое увеличение ($p = 0,023$) количества позитивных ЦОК по экспрессии CD11c и статистически значимое ($p < 0,05$) снижение числа ЦОК, экспрессирующих CD33 и CD138 по сравнению с опухолевыми ПК КМ. Позитивная экспрессия рецептора фактора стволовых клеток CD117 отмечалась у первичной больной с плазмцитомой угла нижней челюсти и у больного с рецидивом ММ при отсутствии у него CD117⁺ ПК КМ в дебюте.

Заключение. Субклон ЦОК ПК при ММ имеет менее «зрелый» иммунофенотип, характеризующийся более низким уровнем экспрессии синдекана (CD138) и более высоким уровнем экспрессии CD45, повышенным уровнем экспрессии интегринов и снижением уровня экспрессии адгезивных молекул CD33.

Чумакова С.П., Уразова О.И., Новицкий В.В., Шипулин В.М.

ДИСРЕГУЛЯЦИЯ ЭРИТРОПОЭЗА КАК ПРИЧИНА ВНУТРИСОСУДИСТОГО ГЕМОЛИЗА ПРИ ИСКУССТВЕННОМ КРОВООБРАЩЕНИИ

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России»,
634050, г. Томск, Россия

Развитие внутрисосудистого гемолиза при операциях на остановленном сердце является неизбежным компонентом экстракорпоральной перфузии, а его неравнозначность у больных, оперированных в равных условиях, свидетельствует о важной роли структурно-метаболического статуса эритроцитов, определяемого условиями эритропоэза.

Цель работы. Изучить особенности эритропоэза и структурно-метаболических свойств эритроцитов у больных с умеренным и выраженным гемолизом после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Материалы и методы. В исследование вошли больные ишемической болезнью сердца в возрасте от 49 до 65 лет, перенесшие операцию коронарного шунтирования с использованием ИК: 35 человек с умеренным гемолизом (гемоглобинемия после операции менее 40 мг/дл; время ИК $107,84 \pm 10,28$ мин) и 28 человек с выраженным гемолизом (гемоглобинемия после операции свыше 40 мг/дл; время ИК $122,09 \pm 11,83$ мин) и 10 здоровых доноров. До операции определяли содержание ретикулоцитов в крови (на суправитально окрашенных мазках), эритропоэтина (ЭПО) в плазме крови путем иммуноферментного анализа (набор «Эритропоэтин-ИФА-БЕСТ», ЗАО «Вектор-Бест», Россия); активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (ГЛ-6-ФДГ) и содержание аденозинтрифосфата (АТФ) в эритроцитах с помощью набора G6P-DH («Sentinel Diagnostics»,

Италия) и тонкослойной хроматографии соответственно; деформируемость эритроцитов фильтрационным методом, вычисляя индекс ригидности. После операции регистрировали концентрацию свободного гемоглобина в плазме крови бензидиновым методом.

Результаты и обсуждение. Показано, что у больных с выраженным гемолизом концентрация свободного гемоглобина в плазме крови после операции в 2,4 раза ($p < 0,001$) превышала показатель пациентов с умеренным гемолизом ($21,72 \pm 0,92$ мг/дл). До операции у больных обеих групп определялось высокое содержание ретикулоцитов в крови (в среднем $11,28 \pm 0,53\%$; в отличие от здоровых доноров $7,41 \pm 0,44\%$; $p < 0,001$), при этом у пациентов с умеренной гемоглобинемией это сочеталось с избытком ЭПО в крови ($14,93 \pm 0,90$ мМЕ/мл; $p < 0,05$), нормальной деформируемостью эритроцитов, активностью ГЛ-6-ФДГ и содержанием АТФ в них, а у больных с выраженным гемолизом – с нормальной концентрацией ЭПО в крови, но пониженной деформируемостью ($144,02 \pm 16,57$ усл. ед.; $p < 0,05$), активностью ГЛ-6-ФДГ ($5,90 \pm 0,46$ мккат/мгHb; $p < 0,05$) и уровнем АТФ ($2,24 \pm 0,18$ мкмоль/гHb; $p < 0,05$) в эритроцитах.

Заключение. Активация эритропоэза на фоне нормальной концентрации ЭПО в крови сопровождается образованием неполноценных эритроцитов, которые во время ИК усиленно гемолизируются.

Шамина М.С., Давыдкин И.Л., Куртов И.В.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РИТУКСИМАБА ПРИ РЕЗИСТЕНТНОМ ТЕЧЕНИИ ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЕ В САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, г. Самара, Россия

ИТП-наиболее частая причина тромбоцитопении, причина развития геморрагического синдрома различной степени тяжести. Основу лечения составляют глюкокортикостероиды (ГКС) и спленэктомия, при второй линии терапии применяются стимуляторы тромбопоэза. сложности назначения иммуносупрессивной терапии лимитированы зарегистрированными показаниями препаратов для лечения ИТП.

Цель работы – показать эффективность применения ритуксимаба при ИТП.

Материалы и методы. 8 человек с рефрактерный ИТП, получившие терапию ГКС, спленэктомию, стимуляторы тромбопоэза.

Результаты и обсуждение. Ритуксимаб назначали по жизненным показаниям по решению врачебной комиссии и при наличии информированного согласия пациента. Исходный уровень тромбоцитов 12–16 тыс. Ритуксимаб вводили в дозе 700 мг 1 раз в неделю в течение 1–4 нед. У 6 пациентов уровень тромбоцитов достиг 88–103 тыс., осложнений не было, количество тромбоцитов сохранялось на том же уровне в течение 6 мес наблюдения после введения препарата.

Заключение. Применение данного метода лечения возможно у больных с рефрактерный течением ИТП.

Шахин М.^{1,2}, Иванова М.О.¹, Моисеев И.С.¹, Бондарчук С.В.³, Эйсмонт Ю.А.¹, Чухловин А.Б.¹

УРОВЕНЬ СЫВОРОТОЧНОГО ФЕРРИТИНА КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР РАННИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия; ²Отделение гематологии и трансплантации костного мозга, госпиталь Тишрин, г. Дамаск, Сирия; ³Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, отделение гематологии, клиника факультетской терапии, 194044, г. Санкт-Петербург, Россия

Повышенные уровни ферритина в крови являются известным непрямым маркером избытка железа в организме. Показатели эритроидных клеток и уровни ферритина (Фр) в сыворотке крови перед началом интенсивной цитостатической терапии считаются важными причинами осложнений после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Цель работы. Целью работы была оценка основных параметров эритроцитов и исходного содержания Фр в качестве возможных факторов риска осложнений ТГСК.

Материалы и методы. В исследовании участвовал 91 пациент (из них 42 – мужского пола) с диагнозами: ОМЛ – 68, МДС – 10, апластическая анемия – 6, бета-талассемия – 2, в возрасте от 5 до 60 лет (медиана возраста 32 года), которым в 2013–2014 гг. проведена алло-ТГСК неманипулированных трансплантатов. Учитывались показатели красной крови, АВО- и Rh-принадлежность донора и реципиента, а также уровни Фр в сыворотке крови.

Результаты и обсуждение. Среднее содержание Фр до ТГСК было 765 (от 12 до 4247) нг/мл. Повышение исходных уровней Фр (> 500 нг/мл) бы-

ло ассоциировано с числом эпизодов фебрильной нейтропении ($p = 0,005$), бактериальных инфекций ($p = 0,009$), пневмоний ($p = 0,04$) и числом гемотрансфузий ($p = 0,04$) в течение первых 100 дней после ТГСК. Показана связь между уровнем ферритина до ТГСК и общей выживаемостью ($p = 0,04$), бессобытийной выживаемостью ($p = 0,019$), и смертностью пациентов ($p = 0,02$). Не отмечено достоверных связей между повышением уровней Фр и частотой мукозитов или РТПХ. Присутствие антигена А (II или IV группа крови) у пациентов, но не у доноров, достоверно коррелировало с риском реактивации ЦМВ после ТГСК ($p < 0,01$).

Заключение. Измерение уровней сывороточного ферритина в качестве суррогатного маркера перегрузки железом выполнимо в большинстве гематологических клиник. Исходно высокое содержание ферритина в сыворотке ассоциировано с повышенным риском фебрильных и инфекционных состояний, а также замедленным восстановлением миелоидного ростка, и повышенной потребностью в гемотрансфузиях. Требуется дальнейшее изучение этого параметра, особенно в группах со склонностью к накоплению железа в тканях и органах.

Шварцбург П.М.

ЭКСПРЕСС-ИНДИКАТОР ВЫСОКО-УСТОЙЧИВЫХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

ФГБУН Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, 142290, г. Пущино, Россия

Одним из важных направлений современной онкологии остается поиск новых, специфических индикаторов, свойственных высоко-устойчивым опухолевым клеткам, а также разработка методов их быстрого определения *in vitro*. Исследования последних лет убедительно показали, что такие клетки для своего выживания в условиях гипоксии и окислительного стресса, нуждаются, как в постоянном образовании NAD(P)H, так в быстром восстановлении уровня NAD(P)H после повреждений, что не характерно для нормальных клеток и опухолевых клеток с низкой устойчивостью к повреждениям. По этой причине тестирование таких различий в NAD(P)H ответе может быть использовано для разработки экспресс-метода выявления высоко-устойчивых раковых клеток, ответственных за повторное восстановление роста опухолевых клеток.

Цель работы. Разработка экспресс – индикатора высоко-устойчивых раковых клеток как показателя негативного опухолевого прогноза *in vivo*, для той опухоли, из которой взят исследуемый клеточный образец.

Материалы и методы. В изучаемых цитологических образцах (суспензии живых опухолевых клеток Эрлиха и Зайделя) создаются условия гипоксии. Затем клетки подвергаются кратковременным воздействиям УФ-света как повреждающего агента. После каждого повторяющегося цикла повреждений, проводились спектро-флуоресцентные измерения величины прироста интенсивности флуоресценции NAD(P)H. Наибольшая

величины и повторяемость прироста NAD(P)H, позволила идентифицировать популяцию высоко-устойчивых раковых клеток, способную к выживанию в моделируемых негативных условиях. Время выявления устойчивости опухолевых клеток составляет несколько минут. Ранее получен патент Российской Федерации (№ 2508542), на предлагаемый метод измерения.

Результаты и обсуждение. Сравнительное изменение устойчивости опухолевые клетки Эрлиха и Зайделя в динамике их роста изучалось *in vivo*. Установлено, что наибольшее количество высоко-устойчивых опухолевых клеток Зайделя (до 50%) выявлялись в метастазах, взятых из печени и лимфоузлов. При этом доля таких устойчивых клеток в первичной опухоли не превышала 15%. Этот эффект не был характерен для клеток Эрлиха, не обладающих способностью к образованию метастаз (при этом численность высоко-устойчивых клеток не превышала 5–7%). Возможно, что появление высоко-устойчивых опухолевых клеток является важным условием для формирования метастаз и является индикаторов генерализации опухолевого процесса. Проверка этого предположения требует дальнейших исследований.

Заключение. Спектро-флуоресцентные определение устойчивости опухолевых клеток может использоваться как показатель опухолевого прогноза и оптимального подбора *in vitro* противоопухолевых препаратов, повышающих эффективность лечения *in vivo*.

Шихбабаева Д.И., Шуваев В.А., Капустин С.И., Головченко Р.А., Удальева В.Ю., Зотова И.И.,
Фоминых М.С., Полушкина Л.Б., Мартынкевич И.С., Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ЧАСТОТУ РАЗВИТИЯ ТРОМБОЗОВ У БОЛЬНЫХ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИЕЙ

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России,
193024, г. Санкт-Петербург, Россия

Тромботические осложнения – основная причина инвалидизации и смертности у больных истинной полицитемией (ИП). Эффективная профилактика тромбозов – ключ к успешности терапии больных истинной полицитемией

Цель работы. Оценить значимость влияния генетических маркеров наследственной тромбо-филии на риск развития тромботических осложнений у больных ИП.

Материалы и методы. 104 больных (44 мужчины и 60 женщин). Ме возраста 58 лет (31–82). Больные были обследованы методом ПЦР на наличие полиморфизма нуклеотидов в генах: FV (Лейденская мутация), протромбина, метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), фибриногена (F1), ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), тромбцитарного рецептора фибриногена (GPIIb/IIIa). Проанализирован характер распределения генотипов указанных генов как в общей группе больных, так и в зависимости от наличия в анамнезе тромботических осложнений. Значимость межгрупповых различий в распределении генотипов оценивали с помощью точного теста Фишера.

Результаты и обсуждение. Тромботические эпизоды наблюдались у 20 (19,2%) пациентов (16 артериальных и 5 венозных тромбозов, у 1 больного наблюдались артериальный и венозный тромбозы). 7 (6,7%) больных

перенесли инфаркт миокарда и 9 (8,7%) пациентов острое нарушение мозгового кровообращения. Частота выявленных мутаций тромбофилии в общей группе пациентов с ИП составила: гетерозиготное носительство Лейденской мутации у 3,8% больных; гетерозиготное носительство мутации гена протромбина у 3,8%; гомозиготное носительство мутации гена MTHFR у 7,7%, гетерозиготное носительство у 41,3%; гомозиготное носительство мутации гена F1 у 3,8%, гетерозиготное носительство мутации гена F1 у 41,3%. У 22,1% выявлено сочетание носительства мутаций в генах F1 и MTHFR; гомозиготное носительство мутации гена PAI-1 выявлено у 33,7%, гетерозиготное носительство у 47,1%; при исследовании мутации гена GPIIb/IIIa гомозиготное носительство выявлено у 4,8%, гетерозиготный генотип у 25%. Ни одного протромбогенного генетического варианта не было выявлено только у 1%.

Заключение. Различным мутациям генов наследственной тромбофилии присутствуют практически у всех больных ИП. В группах больных с наличием тромбозов и без тромботических осложнений статистически значимо ($p \leq 0,05$) различались частоты мутаций в гене MTHFR и в гене GPIIb/IIIa. Также наблюдались статистические тенденции ($p \leq 0,30$) в различиях частот мутаций в гене F1 и Лейденской мутации.

Шмунк И.В., Горелова А.К., Киселева М.О., Маркова Ю.А., Андриевских С.Н., Позина М.Г.,
Устьянцева В.В., Ботвиновский В.Э., Коробкин А.В.

РАННИЙ МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ОТВЕТ У БОЛЬНЫХ ХМЛ, ПРИНИМАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ИМАТИНИБОМ

ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница № 1», г. Челябинск, Россия

Достижение раннего молекулярного ответа на терапию ингибиторами тирозинкиназ у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) считают значимым прогностическим фактором.

Цель работы. Сравнить значение достижения раннего молекулярного ответа на период 3 мес (BCRABL < 10% IS) и 6 мес (BCRABL < 1% IS) терапии иматинибом у больных ХМЛ.

Материалы и методы. В работе использованы результаты молекулярного мониторинга 178 больных ХМЛ г. Челябинска и Челябинской обл. с 2009–2015 гг. Период наблюдения составил от 12 до 72 мес. Экспрессию химерного гена BCR-ABL оценивали с использованием набора реагентов «Ампли-Сенс Лейкоз Квант М-bcr-FRT» на приборе Rotor-Gene 6000. Величину экспрессии выражали в единицах международной шкалы (IS).

Результаты и обсуждение. Данные экспрессии BCR-ABL на период терапии в 3 мес были получены для 47 больных. Уровень экспрессии < 10% IS отмечен у 36 больных, из них 26 (72%) достигли молекулярного ответа (уровень молекулярного ответа MR от 3 до 5; срок достижения от 3 до 18 мес);

MR не был достигнут у 10 (28%) (кроме того, у 9 из них на период 6 мес экспрессия BCR-ABL была > 1% IS). Уровень экспрессии > 10% IS отмечен у 11 больных, из них 4 (36%) достигли молекулярного ответа (уровень MR от 3 до 5; срок достижения от 12 до 36 мес); MR не был достигнут у 7 (64%); $p < 0,05$ по критерию X2 Пирсона. Данные экспрессии BCR-ABL на период терапии в 6 мес были получены для 90 больных. Уровень экспрессии < 1% IS отмечен у 48 больных, из них 42 (87,5%) достигли молекулярного ответа (уровень MR от 3 до 5; срок достижения от 3 до 45 мес); MR не был достигнут у 6 (12,5%). Уровень экспрессии > 1% IS отмечен у 42 больных, из них 10 (24%) достигли молекулярного ответа (уровень молекулярного ответа MR от 3 до 5; срок достижения от 12 до 36 мес); MR не был достигнут у 32 (76%); $p < 0,01$ по критерию χ^2 Пирсона.

Заключение. Полученные результаты подтверждают значимость оценки молекулярного ответа на период в 3 и 6 мес терапии, а также важность достижения раннего молекулярного ответа в терапии ХМЛ.

Штыркова С.В., Клясова Г.А., Карагюлян С.Р., Кравченко С.К., Троицкая В.В., Кузьмина Л.А., Данишян К.И.

ПЕРИАНАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия;

Наличие очага инфекции в периаанальной области осложняет химиотерапевтическое лечение онкогематологических больных. Особенностью течения периаанальной инфекции у больных с выраженной иммуносупрессией является развитие рецидивирующих местных воспалительных процессов и угрожающих жизни септических состояний.

Цель работы. Выделить факторы риска развития периаанальной инфекции (ПИ) у больных гемобластозами, оценить эффективность различных вариантов лечения.

Материалы и методы. В исследуемую группу включили 69 больных гемобластозами, течение которых осложнилось развитием одной из форм ПИ: абсцесс, инфильтрат, множественные язвы. С целью выявления факторов риска ПИ исследовали распределение больных по видам гемобластоза, этапам лечения, наличию заболеваний анального канала; концентрации гранулоцитов в гемограмме. С целью регистрации ПИ как источника сепсиса оценивали видовое соответствие микроорганизмов, выделенных из анального канала и крови в момент развития ПИ. Тактику лечения определяли в зависимости от клинической формы ПИ.

Результаты и обсуждение. Острые миелоидные лейкозы у 33 (47,8%) и лимфомы у 18 (26,1%) явились наиболее частым фоновым заболеванием. У 49 (71%)

больных признаки ПИ появились после индукционных курсов химиотерапии (ХТ). В состоянии гранулоцитопении находились 35 пациентов, из них у 8 (22,8%) ПИ стала причиной сепсиса, у 24 (70,6%) источником инфицирования периаанальной клетчатки были заболевания анального канала (анальные трещины, свищи, язвы). Формирование абсцесса с показанием к оперативному дренированию наблюдалось у 22 (31,8%) пациентов. На фоне нейтропении отмечено развитие воспалительного инфильтрата у 45 (65,2%), множественных язв у 2 (3%) больных, из них у 36 (78,3%) парентеральная антибактериальная терапия была эффективной. Были прооперированы 14 больных по поводу анальных трещин и свищей в межкурсовых промежутках. После продолжения ХТ рецидивы ПИ отмечены у 4 (9,1%).

Заключение. Учитывая такие факторы, как предстоящая ХТ, ожидаемое развитие гранулоцитопении, наличие заболеваний анального канала можно выделить группу больных с вероятным развитием ПИ. Больные с ПИ, развившейся на фоне гемобластоза, представляют гетерогенную группу, поэтому тактика лечения должна соответствовать форме воспаления. Профилактика и хирургическое лечение заболеваний анального канала снижают количество рецидивов парапроктита при продолжении ХТ.

Шуваев В.А., Шухов О.А., Фоминых М.С., Чельшева Е.Ю., Мартынкевич И.С., Туркина А.Г., Абдулкадыров К.М.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РАННЕГО ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, 193024, г. Санкт-Петербург, Россия; ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Достижение раннего молекулярного ответа (BCR-ABL \leq 10%) к 3 месяцам терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) является важным прогностическим маркером дальнейшей эффективности терапии и выживаемости. Сроки переключения между ИТК первого и второго поколений в зависимости от достижения раннего молекулярного ответа – одно из основных отличий между различными рекомендациями по диагностике и лечению ХМЛ. Перспективой дальнейшего улучшения диагностики и лечения ХМЛ является перевод больных в фазу ремиссии без лечения (TFR) – отмена терапии при наличии стойкого глубокого молекулярного ответа.

Цель работы. Моделирование сравнения экономических затрат при раннем (3 мес) и позднем (6 мес) переключении терапии между ИТК 1-го и 2-го поколений в зависимости от достижения раннего молекулярного ответа (BCR-ABL \leq 10%) к 3 месяцам терапии с последующей отменой терапии у больных со стабильным молекулярным ответом (MO4.0; BCR-ABL \leq 0,01%) в течение 2 лет.

Материалы и методы. Метод цепей Маркова с построением моделей для раннего и позднего переключения терапии ИТК. Размер модели: 700 впервые выявленных больных ХМЛ. Временной горизонт 5 лет.

Частоты переходов между состояниями (эффективность терапии, частота достижения MO4.0, вероятность успешной отмены терапии) были выбраны по результатам клинических исследований и собственных данных.

Результаты и обсуждение. Раннее по сравнению с поздним переключение между ИТК приводит к более частому успешному переводу больных в TFR-фазу (13,59% при раннем переключении и 10,46% при позднем). Использование стратегии раннего переключения требует 8,54% дополнительных затрат, но позволяет получить 6099 дополнительных QALY (лет жизни с поправкой на качество). Коэффициент стоимости-эффективности затрат на 1 дополнительный QALY при использовании стратегии раннего по сравнению с поздним переключением составляет 46 900 руб., что удовлетворяет критериям рациональности внедрения. Анализ чувствительности показал, что при генерической замене ИТК 2-го поколения затраты при использовании раннего и позднего переключений одинаковы, что позволяет получать беззатратную дополнительную эффективность.

Заключение. Фармакоэкономический анализ позволяет моделировать затраты бюджета при использовании различных модификаций диагностики и лечения хронического миелолейкоза с оценкой экономической целесообразности их внедрения.

Шутов С.А., Данишян К.И., Карагюлян С.Р.

ФАКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА ПРИ КРОВОТЕЧЕНИИ У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

В ряде случаев при кровотечении у больных гемофилией недостаточно осуществить надежный гемостаз введением исключительно концентратов дефицитных факторов свертывания.

Цель работы. Определить факторы неблагоприятного прогноза при кровотечении у больных гемофилией.

Материалы и методы. Всего 335 больных врожденной гемофилией А и В, пролеченных в НКО гематологической хирургии.

Результаты и обсуждение. У 95% больных, включенных в наше исследование, была зафиксирована инфицированность вирусным гепатитом В и/или С, из них у 10% выявлены изменения в анализах крови (снижение показателей фибриногена, протромбина, альбумина и холестерина), свидетельствующие о снижении белково-синтетической функции печени. При этом сочетание низких показателей альбумина (в нашем исследовании на 2,9–8,6%) и холестерина (на 6,5–54,8%) в крови отражает исходное тяжелое нарушение белково-синтетической функции печени

и является признаком неблагоприятного прогноза при осуществлении гемостаза у больных гемофилией. В этих условиях экзогенное введение недостающего фактора свертывания уже не оказывает ожидаемого влияния на гемостаз. Необходимым условием, помимо использования концентрата фактора свертывания крови, является трансфузия СЗП, криопреципитата, препарата синтетического витамина К₁, альбумина. В настоящее время значение сочетанного снижения альбумина и холестерина у больных гемофилией в качестве фактора прогноза при кровотечении широко не обсуждается в современной отечественной и зарубежной литературе и не учитывается в практической работе.

Заключение. Сочетание низких показателей альбумина и холестерина в крови является признаком неблагоприятного прогноза при осуществлении гемостаза у больных гемофилией, что необходимо учитывать при выполнении хирургических вмешательств и терапии геморрагических проявлений.

Шутов С.А., Данишян К.И., Карагюлян С.Р.

ЭТИОЛОГИЯ СПОНТАННЫХ ПОЛОСТНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ГЕМОФИЛИИ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Был выполнен анализ всех случаев зафиксированных нами наблюдений спонтанного гемоторакса, спонтанного внутрибрюшного кровотечения, кровоизлияния в стенку кишки или ее брыжейку.

Цель работы. Выявление этиологических факторов спонтанных кровотечений в брюшную и плевральную полости у больных гемофилией

Материалы и методы. Всего 24 пациента, из них 95,8% страдали тяжелой формой гемофилии, 4,2% – ингибиторной формой гемофилии. Кровоизлияния в стенку кишки или ее брыжейку были диагностированы в 41,7% случаев, гемоперитонеум – в 33,3%, гемоторакс – в 25%

Результаты и обсуждение. Умеренное снижение количества тромбоцитов в периферической крови (не менее $100 \times 10^9/\text{л}$) было отмечено в 12,5% случаев. Нарушения агрегации тромбоцитов зафиксировано не было. Снижение показателей протромбина, фибриногена и альбумина ниже референсных значений было обнаружено в 16,7% наблюдений.

Признаки мезенхимальной дисплазии были выявлены в 79,2% случаев: 66,7% – астеническая конституция, 58,3% – кифосколиоз, 37,5% – изменение формы грудной клетки, 25% – гиперэластоз кожи. В более чем 60% наблюдений было отмечено сочетание двух и более проявлений МД.

Заключение. Можно полагать, что локальная сосудистая аномалия как проявление геморрагической мезенхимальной дисплазии является причиной спонтанных полостных кровотечений при гемофилии. В пользу данного заключения свидетельствует отсутствие рецидивов спонтанных полостных кровотечений у больных гемофилией данной группы на протяжении всего срока наблюдения (от 1 года до 10 лет). Кроме того, проявления геморрагического синдрома у всех 24 пациентов не имели системного характера в момент полостного кровотечения. Не было зафиксировано тотального поражения брюшины, плевры, слизистых и серозных оболочек, а также кожного покрова.

Шухов О.А., Туркина А.Г., Чельшева Е.Ю., Гусарова Г.А., Лазарева О.В., Быкова А.В., Обухова Т.Н., Судариков А.Б., Абдуллаев А.О.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

На сегодняшний день недостаточно представлены отдаленные результаты терапии ингибиторами тирозинкиназы 2-го поколения (ИТК2) у больных с неудачей предшествующей терапии иматинибом по данным клинической практики

Цель работы. Оценить отдаленные результаты терапии ИТК2 у больных с неудачей терапии иматинибом (ИМ).

Материалы и методы. Терапию ИТК2 получали 79 пациентов с неудачей терапии ИМ из числа больных, начинавших лечение в рамках благотворительной программы GIPAP. Медиана терапии иматинибом до переключения на ИТК2 составила 61 мес (10–147 мес). Ме длительности терапии ИТК2 составила 59 мес (ИР 25–80 мес). Переведены на ИТК2 из-за первичной цитогенетической резистентности 57% ($n = 45$), в связи с отсутствием гематологического ответа на иматиниб 5% ($n = 4$), из-за потери цитогенетического ответа на иматиниб 29% ($n = 23$), токсичность и другие причины 9% ($n = 7$). Терапию нилотинибом получали 56 больных, дазатинибом 48 больных, босутинибом 8 пациентов. ИТК2 только во 2-ю линию применяли у 49 больных, в 3-ю линию у 27, как 4-ю линию у 3 больных. Оценивали показатели общей выживаемости, выживаемости

без прогрессирования, кумулятивную частоту достижения полного цитогенетического (ПЦО) и большого молекулярного (БМО) ответов.

Результаты и обсуждение. На терапии ИТК2 общая 7-летняя выживаемость составила 68%, 7-летняя выживаемость без прогрессирования до фазы акселерации и бластного криза – 81 %. Кумулятивная частота достижения ПЦО к 7-му году терапии составила 70%, БМО – 45%. У больных с первичной цитогенетической резистентностью на предшествующей терапии иматинибом кумулятивная частота достижения ПЦО была достоверно ниже, чем у больных с приобретенной цитогенетической резистентностью и составила 41% и 86% ($p < 0,0005\%$) соответственно, а частота достижения БМО составила 32% и 76% ($p < 0,0001$) соответственно.

Заключение. Терапия препаратами ИТК2 позволяет добиться достижения ПЦО и БМО у значительной части больных с резистентностью на предшествующей терапии иматинибом. Достижение выраженной редукции лейкоэмического клона на терапии ИТК2 позволило принципиально снизить вероятность прогрессирования ХМЛ до терминальной фазы.

Юркин А.К., Максимов А.Г., Левина Е.М.

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОСТАНОВКИ ЦЕНТРАЛЬНОГО ВЕНОЗНОГО КАТЕТЕРА ПОД УЗИ НАВИГАЦИЕЙ БОЛЬНЫМ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 194044, г. Санкт-Петербург, Россия

Для оптимизации и интенсификации программ полихимиотерапии, использования больших объемов инфузионно-трансфузионной терапии, применения антибактериальных и колониестимулирующих препаратов у больных гемобластозами необходимо обеспечение надежного сосудистого доступа (Шмидт А.В., Абдулкадыров К.М., 2001). Использование центрального венозного катетера (ЦВК) у больных гемобластозами сопряжено с высоким риском развития серьезных, часто опасных для жизни осложнений, уже на этапе выполнения манипуляции (Шулутко Е.М., 2010; Галстян Г.М., 2003).

Цель работы. Изучить особенности постановки ЦВК диаметром 1,4 мм под контролем УЗИ, больным с гемобластозами у которых ранее уже были поставлены ЦВК более 4–5 раз одному пациенту с каждой из сторон.

Материалы и методы. ЦВК были поставлены под контролем УЗИ – аппаратом Vivid E фирмы “General Electric” и мультисекторным линейным датчиком – модель 8L в режиме-В, 51 пациенту при острых лейкозах (ОЛ) и злокачественных лимфомах (ЗЛ). Методика постановки катетера состоит из двух частей: визуализация подходящего сосуда и постановка самого ЦВК с техникой чрескожной катетеризации сосуда по методу Сельдингера (Seldinger S.I., 1953) из точки James P., Myers R., (1973) статическим и динамическим визуализационными методами.

1. При статистическом методе для оценки состояния сосудистого русла и определения характера кровотока (артерия, вена) использовали цветной доплеровский режим (CF) и импульсный режим (PV). Дополнительно для дифференцировки вены и артерии использовали надавливание линейным датчиком в В-режиме и цветном доплеровском режиме.

2. При динамическом визуализационном методе ЦВК ставили по методу Сельдингера. В режиме-В УЗИ, линейный датчик (модель 8L) ставили в *spacium interscalenium* (межлестничное пространство) у края наружной ножки *m.sternocleidomastoideus* в месте предполагаемой пункции.

Результаты и обсуждение. Под контролем УЗИ был поставлен 51 ЦВК больным с ОЛ и ЗЛ. В 39 (76,47%) случаях ЦВК был поставлен справа, в 12 (27,53%) случаев – слева. С первой попытки без осложнений было проведено 47 (92,16%) ЦВК ВПВ, из них справа 40 (85,11%) и слева 7 (14,89%) соответственно. Пункция артерии выполнена в 1 (1,96%) случае слева. В 3 (5,88%) случаях катетер был введен в *v. jugularis interna* (два справа, один слева), которые через 3 дня были заново перепроведены вниз до Th3 ВПВ.

Заключение. Постановка ЦВК более безопасна под контролем УЗИ. Риск механических и интраоперационных осложнений (пневмоторакс, гемоторакс, гидроторакс и т. д.), при данном способе постановки ЦВК, сведен к минимуму. Осуществить сосудистый доступ удается в 100% случаев при данном способе постановки ЦВК.

Ядрихинская В.Н.¹, Мулина И.И.², Санникова А.Н.², Пальшина А.М.¹, Александрова Т.Н.¹

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

¹Медицинский институт, «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», 677000, г. Якутск, Россия; ²ГБУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 «Национальный центр медицины», 677000, г. Якутск, Россия

Изучена эффективность ИТК 1-й линии (иматиниб) у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ).

Цель работы – изучение частоты достижения полного гематологического ответа, полного цитогенетического и большого молекулярного ответов, показателей выживаемости больных.

Материалы и методы. С 2006 по 2015 годы под наблюдением находилось 43 пациента, состоявших на диспансерном учете у гематолога в ККО РБ № 1 «НЦМ». Из них 20 (46,5%) мужчин и 23 (53,5%) женщин, средний возраст на время диагностики 44,7 года (от 12 до 73 лет). Медиана времени от диагностики до начала терапии составила 4,4 мес (от 0 до 48). У 24 (55,8%) была хроническая фаза (ХФ), у 19 (44,2%) – фаза акселерации (ФА). Низкая группа риска (1) по шкале Sokal была установлена у 13 (54,2%) больных ХФ, промежуточная группа риска (2) – у 9 (37,5%), высокая (3) – у 2 (8,3%).

Результаты и обсуждение. Анализ результатов лечения показал, что ПГО достигнут у 40 (95,2%) больных. Цитогенетическое исследование проводили 32 (74,4%) из 45 больных. Всего за весь период терапии иматинибом ПЦО достигли 18 (56,25%) из 32 больных, медиана достижения ПЦО составила 19,4 мес (от 6 до 36 мес). БМО был достигнут у 15 (55,5%) из 27 больных. Общая 10-летняя выживаемость на терапии ИТК составила 59%,

5-летняя – 76,2%, так как в исследование были включены больные в более продвинутой стадии заболевания. Нежелательные побочные реакции различной степени отмечены у 30 (69,8%) из 43 больных. Обращает внимание большая частота развития гематологической токсичности – 33,3%. Перiorбитальные отеки, головные боли, артралгии, диспепсические явления наблюдались у 18 (60%) больных. Серьезные нежелательные явления, потребовавшие отмены препарата выявлены у 33,3% больных. У остальных 20 (66,7%) из 30 больных нежелательные явления купировались снижением дозы препарата, временной отменой препарата и сопроводительной терапией. Цитопения 3–4-й степени встречалась у 7 (23,3%) из 30 больных. Она требовала отмены препарата не более, чем на 14 дней с последующим возобновлением прежней дозы препарата. В нашем исследовании у 8 (18,6%) из 43 больных развилась вторичная резистентность к препарату.

Заключение. Анализ результатов лечения ХМЛ в Республике Саха (Якутия) показал, что несмотря на эффективность иматиниба отмечается высокая встречаемость пациентов с резистентностью к ИТК 1-й линии, частые явления токсичности ингибиторов тирозинкиназы, потребовавшие назначения ИТК 2-го поколения.

Якушева А.А., Пантелеев М. А., Колядко В. Н.

РАЗРАБОТКА КОМПЬЮТЕРНОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ КРОВОПОТЕРИ НА ОСНОВЕ ТЕСТА ТРОМБОДИНАМИКИ И ЕЕ ВАЛИДАЦИЯ ПО ХВОСТОВОМУ И НОГТЕВОМУ КРОВОТЕЧЕНИЮ У МЫШЕЙ

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, г. Москва, Россия; Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, 119991, г. Москва, Россия;

Большинство тестов гемостаза имеют некоторую корреляцию с риском возникновения кровотечения. В настоящее время не существует способа предсказывать степень кровопотери при конкретных типах повреждения и при определенных показателях теста

Цель работы. Разработка компьютерной модели гемостаза для предсказания параметров кровотечения у мышей *in vivo* по показателям пространственного роста фибринового сгустка *ex vivo*.

Материалы и методы. Мышам C57BL/6 наносили 2 типа повреждения: хвостовое (отрезали кончик хвоста) и ногтевое (скальпелем оголяли ногтевое ложе) кровотечения. Исследованы 2 группы мышей: нормальные и с индуцированной гемофилией А. После поранения ежедневно определяли объем кровопотери. Объем крови определялся фотометрически. Для исследования тромбодинамики плазму получали из крови, взятой из открытого сердца. Плазму инкубировали с ингибитором контактного пути и фосфолипидами (4 мкМ), добавляли кальций и активировали рост сгустка в кювете вставкой с тканевым фактором. Рассчитывались параметры пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка. Математическая модель: чтобы оценить кровопотерю, рассматривалось вытекание крови (ньютоновской жидкости) из разрезанного сосуда. Эластичностью стенок сосуда пре-

небрегали, просвет сосуда сужался со временем за счет роста сгустка. Результаты представлены в виде медианы (25;75 процентиля), уровень значимости p вычислен по критерию Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение. Динамика ногтевого и хвостового кровотечения была описана моделью истечения крови из сужающегося сосуда, основанной на результатах тромбодинамики (корреляция между экспериментом и теорией r^2 более 0,9). Ногтевое кровотечение у нормальных мышей (15 повреждений у 3 мышей) уменьшалось через 2–3 мин после повреждения и останавливалось через 4 (3; 8) мин, при общей кровопотере 31 (8,5; 213) мкл. Хвостовое кровотечение у нормальных мышей ($n = 7$) останавливалось за 7 (3; 12) мин при общей кровопотере 5,3 (4,5; 11) мкл, а у мышей с индуцированной гемофилией А ($n = 16$) остановка кровотечения происходила за 12 (9; 14) мин при общей кровопотере 43 (7,5; 166) мкл. Параметры тромбодинамики отличались между группами нормальных и гемофильных мышей: размер сгустка на 30-й минуте – 906 (899; 1014) мкм против 423 (388; 530) мкм, стационарная скорость – 20,1 (19,5; 22,6) мкм/мин против 6 (4; 10) мкм/мин (для всех различий $p < 0,01$)

Заключение. Предложена компьютерная модель для предсказания динамики и степени кровотечения у мышей с нарушениями гемостаза.