

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

# **ВЕСТНИК ГЕМАТОЛОГИИ**

## **THE BULLETIN OF HEMATOLOGY**

**Том XIII № 3 2017**

Ежеквартальный научно-практический журнал  
Основан в сентябре 2004 года

### **Главный редактор**

Доктор медицинских наук  
профессор  
*С. С. Бессмельцев*

Санкт-Петербург  
2017

## Редакционная коллегия:

*С. С. Бессмельцев* (главный редактор)  
*А. Н. Богданов; Л. Н. Бубнова; Т. В. Глазанова* (ответственный секретарь);  
*С. А. Гусева; А. Ю. Зарицкий; Н. М. Калинина; Л. П. Папаян; В. Г. Радченко;*  
*В. И. Ругаль; О. А. Рукавицын; В. Н. Чеботкевич, С. В. Грицаев.*

## Редакционный совет:

*Б. В. Афанасьев* (Санкт-Петербург); *В. В. Базарный* (Екатеринбург);  
*М. Л. Гершанович* (Санкт-Петербург); *К. Г. Дуткевич* (Санкт-Петербург); *Г. А. Зайцева* (Киров);  
*Ю. М. Захаров* (Челябинск); *Л. Г. Ковалева* (Москва); *А. В. Литвинов* (Смоленск);  
*В. И. Мазуров* (Санкт-Петербург); *И. В. Поддубная* (Москва); *Т. Н. Поспелова* (Новосибирск);  
*А. Г. Румянцев* (Москва); *В. Г. Савченко* (Москва); *Н. Н. Третьяк* (Киев); *Н. П. Шабалов* (Санкт-Петербург).

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

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

## Адрес редакции:

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

E-mail: [bloodscience@mail.ru](mailto:bloodscience@mail.ru)

Сайт: [www.bloodscience.ru](http://www.bloodscience.ru)

За содержание рекламных объявлений редакция ответственности не несет.

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

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

Обложка и художественное оформление *О. С. Дмитриева*  
Компьютерная верстка *О. С. Дмитриева*

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

телерадиовещания и средствам массовых коммуникаций.

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

Подписано в печать 20.05.2017 г. Формат бумаги 60 × 90 1/8.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 500 экз. Заказ 157.

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

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

18 +

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ:

**Папаян Л. П., Вильниц А. А., Смирнова О. А., Алексеева Л. А., Головина О. Г., Скрипченко Н. В., Бессмельцев С. С.**  
ГЕНЕРАЦИЯ ТРОМБИНА У ДЕТЕЙ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМИ  
ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.....4

**МАТЕРИАЛЫ ВСЕРОССИЙСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ГЕМАТОЛОГИИ И ТРАНСФУЗИОЛОГИИ»,  
ПОСВЯЩЕННОЙ 85-ЛЕТИЮ РОССИЙСКОГО НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ИНСТИТУТА  
ГЕМАТОЛОГИИ И ТРАНСФУЗИОЛОГИИ Санкт-петербург 06–07 июня 2017 года.....9**

## CONTENTS

### ORIGINAL ARTICLES

**Papayan L., Vilnits A., Smirnova O., Alekseeva L., Golovina O., Skripchenko N., Bessmeltsev S.**  
THROMBIN GENERATION IN PEDIATRIC PATIENTS WITH GENERALIZED INFECTIOUS DISEASES  
AND MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME .....4

Клиническая характеристика детей с сепсисом и ПОН

Таблица 1.

№	Фамилия, имя	Возраст	Диагноз
1	Б-в А.	12 лет	ГФМИ*, МК, БГМ, СШ, ДВС, ОГМ, СПОН.
2	О-ва К.	3 года	ГФМИ, МК, БГМ
3	П-в П.	3 года	ГФГИ, БГМ, вызванный Hib
4	П-в П.	3 года	ГФГИ, БГМ, вызванный Hib
5	Н-в А.	4 года	ГФМИ, МК

\* **Примечания:** ГФМИ — генерализованная форма менингококковой инфекции; ГФГИ — генерализованная форма гемофильной инфекции; БГМ — бактериальный гнойный менингит; МК — менингококцемия; СШ — септический шок; ОГМ — отек головного мозга; СПОН — синдром полиорганной недостаточности; Hib — haemophilus influenzae b типа

Папаян Л. П.<sup>1</sup>, Вильниц А. А.<sup>2</sup>, Смирнова О. А.<sup>1</sup>, Алексеева Л. А.<sup>2</sup>, Головина О. Г.<sup>1</sup>, Скрипченко Н. В.<sup>2</sup>, Бессмельцев С. С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»  
<sup>2</sup> ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»

**ГЕНЕРАЦИЯ ТРОМБИНА У ДЕТЕЙ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМИ ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Parayan L.<sup>1</sup>, Vilnits A.<sup>2</sup>, Smirnova O.<sup>1</sup>, Alekseeva L.<sup>2</sup>, Golovina O.<sup>1</sup>, Skripchenko N.<sup>2</sup>, Bessmeltsev S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology  
<sup>2</sup> Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg

**THROMBIN GENERATION IN PEDIATRIC PATIENTS WITH GENERALIZED INFECTIOUS DISEASES AND MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME**

**Резюме.** Ведущим звеном патогенеза полиорганной недостаточности (ПОН) является синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС), который характеризуется развитием тромбинемии. Генерация тромбина была исследована у детей с ПОН на фоне генерализованных инфекционных заболеваний с использованием теста генерации тромбина. Полученные данные свидетельствуют о том, что данный метод в постановке без и с тромбомодулином является хорошим инструментом для диагностики гиперкоагуляции. Установлено, что одной из причин гиперкоагуляции у детей с ПОН является нарушение в системе протеина С

**Ключевые слова:** полиорганная недостаточность, тест генерации тромбина, дети

**Введение.** Генерализованные инфекционные заболевания характеризуются системным воспалением и всегда связаны с активацией системы гемостаза вплоть до развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) [1,2]. Синдром ДВС является ведущим звеном патогенеза полиорганной недостаточности (ПОН) на фоне генерализованных инфекционных заболеваний и проявляется развитием тромбинемии в ответ на факторы, провоцирующие активацию системы гемостаза [3]. Диагностика синдрома ДВС в обычной клинической практике базируется на определении косвенных признаков тромбинемии, таких как падение числа тромбоцитов и концентрации фибриногена, повышение уровня D-димеров, растворимых комплексов фибрин-мономеров и др. [4]. Однако эти признаки

**Abstract.** The leading link in the pathogenesis of multiple organ dysfunction (MOD) is the syndrome of disseminated intravascular coagulation (DIC), which is characterized by the development of thrombinemia. The thrombin generation (TG) was measured in pediatric patients with MOD as a result of generalized infectious diseases. Our results show that TG performed with and without thrombomodulin is the good instrument for the detection of hypercoagulability. One of the causes of hypercoagulability in pediatric patients with MOD is disturbance in the system of protein C.

**Keywords:** multiple organ dysfunction, thrombin generation test, pediatric patients

далеко не всегда отражают степень активации гемостаза, в том числе уровень тромбинемии.

**Цель исследования.** Определить информативность теста генерации тромбина (ТГТ) для диагностики активации гемостаза на фоне генерализованных инфекционных заболеваний у детей.

**Материалы и методы.** Обследовали 6 пациентов, в возрасте от 3 до 12 лет, с сепсисом, развившимся на фоне тяжелых инфекционных заболеваний, протекающих с синдромом полиорганной недостаточности и тромбогеморрагическими нарушениями. Из них 5 человек обследованы в острой стадии заболевания и 1 (пациент № 1) повторно в период реконвалесценции. Все дети проходили лечение в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. Клиническая характеристика больных представлена в *таблице 1*.

Исследование показателей гемостаза проводилось в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с использованием рутинных методов: международное нормализованное отношение (МНО), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), концентрация фибриногена, тромбиновое время (ТВ), активность антитромбина, плазминогена, антиплазмина и уровень D-димеров.

Уровень генерации тромбина определяли с помощью теста генерации тромбина, современного интегрального метода, который наиболее полно отражает влияние как прокоагулянтов, так и антикоагулянтов на исследуемый процесс [5, 6.]. Эффективность системы протеина С (РС) оценивали этим же методом, измеряя уровень образования тромбина после добавления в реакционную среду рекомбинантного человеческого тромбомодулина (rh-ТМ). Измерения проводили в бедной тромбоцитами плазме, конечная концентрация тканевого фактора (TF) составляла 5 пМоль. С помощью программного обеспечения ThrombinoscopeR, версия 3.0.0.26, производилось построение и расчет показателей кривых генерации тромбина. Определяли эндогенный потенциал тромбина (ЕТР, нМоль\*мин), который отражает общее количество образованного в процессе генерации фермента, и показатель максимальной концентрации тромбина — Peak

thrombin (нМоль). Чувствительность к ТМ (в%) рассчитывали как процент падения ЕТР и Peak thrombin при добавлении в реакционную смесь rh-ТМ. Уменьшение этого показателя свидетельствует о снижении эффективности работы системы РС.

**Результаты.** Известно, что у здоровых детей до 18 лет параметры генерации тромбина ниже соответствующих значений у взрослых [7, 8]. Однако, как показали наши исследования, у детей с сепсисом в острую стадию заболевания показатели генерации тромбина превышали таковые в группе здоровых взрослых, что свидетельствовало о значимом усилении генерации тромбина у больных детей (табл. 2). Наиболее показательными были результаты определения Peak thrombin и чувствительности к ТМ. Показатель Peak thrombin в постановке с rh-ТМ был выше взрослой нормы у всех детей. У всех пациентов в острой стадии заболевания отмечалось резкое снижение чувствительности к rh-ТМ как по проценту падения ЕТР, так и по проценту падения Peak thrombin. Последнее отражает несостоятельность работы антикоагулянтной системы РС у детей с сепсисом, что связывают с дисфункцией эндотелия на фоне генерализованной инфекции.

Таблица 2.

Параметры генерации тромбина у детей в остром периоде заболевания по сравнению с нормой у здоровых взрослых лиц (Ме, 95 % ДИ)

Параметры генерации тромбина	Норма для взрослых	Пациент 1, 12 лет	Пациент 2, 3 года	Пациент 3, 3 года	Пациент 4, 3 года	Пациент 5, 4 года
ETP без rh-TM, нМоль*мин	1756,0 (1220,6–2159,9)	1941,5	2016,5	1722,5	1269,0	1717,0
ETP с rh-TM, нМоль*мин	878,0 (538,8–1381,0)	1846,5	1924,0	1698,0	1252,5	1627,0
Чувствительность ETP к rh-TM, %	51,5 (22,9–64,4)	5,0	4,0	2,0	1,0	5,0
Peak thrombin без rh-TM, нМоль	293,9 (198,7–376,1)	396,5	427,7	387,9	324,9	341,9
Peak thrombin с rh-TM, нМоль	174,5 (113,8–310,0)	341,9	416,0	386,1	325,4	336,7
Чувствительность Peak thrombin к rh-TM, %	35,8 (14,8–53,1)	2,0	3,0	0,4	0	2,0

Динамику изменения параметров генерации тромбина в зависимости от стадии заболевания удалось проследить лишь у одного пациента, краткая выписка из истории болезни которого представлена ниже.

Пациент Б-в А., 01.10.2003 года рождения (12 лет), поступил в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России 04.03.2016 с основным диагнозом: Генерализованная менингококковая инфекция, смешанная форма (вызванная *N.meningitidis* с/г W135): менингококцемия, гнойный менингит.

Осложнения: септический шок в стадии децентрализации, СПОН, ДВС-синдром; церебростенический синдром на фоне инфекционно-гипоксической энцефалопатии, полинейропатия критического состояния; трофоневротический некроз кожи левого плеча и левой голени, с захватом голеностопного сустава.

Ребенок поступил из дома на 2 сутки заболевания с клиникой генерализованной менингококковой инфекции, менингококцемии, гнойного менингита, осложненного декомпенсированным септическим шоком.

Анамнез болезни: заболел утром 03.03.2016 г. Температура тела к 15 часам дня поднялась до 40, жаловался на сильные боли в области левого колена, головную боль. С вечера 03.03 не мочился. В связи с появлением спутанного сознания к утру 04.03.2016 госпитализирован в ОРИТ ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с диагнозом: генерализованная менингококковая инфекция, септический шок.

При поступлении состояние крайней тяжести, обусловленной декомпенсированным септическим шоком. Клинико-лабораторные про-

явления свидетельствовали о наличии у ребенка полиорганной недостаточности: церебральной (сознание спутанное 10–11 баллов по шкале ком Глазго), острой сердечно-сосудистой (АД 62/40 мм рт.ст, ЧСС-168 уд/мин; кожные покровы бледные, выраженная мраморность, дистальные отделы конечностей с цианотичным оттенком, признаки венозных стазов, гипотермия стоп, голеней до средней трети, кистей), острой почечной (анурия более 15 часов; мочевины — 13,2 ммоль/л; креатинин — 132,7 мкг/л); белково-синтетической функции печени (общий белок — 44 г/л, альбумин 29 г/л). На конечностях, лице и мошонке необильная звездчатая геморрагическая сыпь. Декомпенсированный метаболический ацидоз: уровень лактата (в венозной крови) — 11,28 ммоль/л; резкое повышение уровней СРБ — 266 ед и ПКТ — более 200 пг/мл, тромбоцитопения (число тромбоцитов при поступлении  $46 \times 10^9$ /л).

Как видно из таблицы 3, при поступлении в стационар 04.03.2016 г. на фоне развернутой картины полиорганной недостаточности у пациента имелись нарушения, характерные для развернутой картины синдрома ДВС. Подтверждением сказанному служили снижение числа тромбоцитов, удлинение АПТВ, увеличение МНО, нормальный уровень фибриногена, не соответствующий тяжести воспалительного процесса, увеличение уровня D-димера и умеренное снижение активности антиплазмина. Отмеченное в это же время значимое снижение активности антитромбина до 24% при норме от 80% подтверждало интенсивность процесса образования тромбина.

Таблица 3.

Показатели гемостаза у пациента Б-ва, 12 лет

Показатели	Пределы нормальных колебаний	04.03	11.03	14.03	26.05
Тромбоциты * 109/л	150–400	46	326	—	—
МНО	0,9–1,1	2,57	1,27	1,36	1,12
АЧТВ, с.	24,3–35	51,9	31,1	28,1	38,8
Фибриноген, г/л	2,2–4,9	3,15	-	7,76	4,27
ТВ, с.	11–17	14,7	14,4	15	15,2
Антиромбин, %	83–128	24	39	—	—
Плазминоген, %	72,9–126	82	98	—	—
Антиплазмин, %	89,3–112	79	119	—	—
D-димер, нг/мл	< 500	8000	1000–2000	1000–2000	—

Реанимационные мероприятия: перевод на ИВЛ, этиопатогенетическая терапия, продолжная вено-венозная гемодиализация привели к стабилизации гемодинамики к 06.03.16 г. Однако состояние ребенка оставалось крайне тяжелым за счет сохранявшихся проявлений церебральной недостаточности, белково-синтетической недостаточности печени. В местах наиболее крупных элементов менингококковой сыпи в зонах длительно сохранявшихся венозных стазов вследствие сосудистых тромбозов отмечалось формирование зон глубоких некрозов кожи и подлежащих мягких тканей (фото 1).

На фоне проводимой комплексной терапии к 10 дню от начала заболевания (11.03.16 г.) постепенное улучшение состояния — купирование проявлений церебростенического синдрома, расширение двигательной активности, нормализация числа тромбоцитов до  $326 \times 10^9$ /л. В этот же период отмечалась некоторая коррекция показателей гемостаза: уменьшение АПТВ с 51,9 с. до 31,1 с. и МНО с 2,57 до 1,27; повышение уровня плазминогена и активности антиплазмина с 82% до 98% и с 79% до 119% соответствен-

но, снижение уровня D-димера с 8000 нг/мл до 1000–2000 нг/мл. Активность антиромбина несколько повысилась, но сохранялась на критическом уровне в пределах 30%–39%. На основании полученных лабораторных данных можно было предположить ослабление интенсивности процесса тромбообразования у наблюдаемого больного. Однако по результатам ТГТ, проведенного на 10 сутки от начала заболевания, интенсивность процесса образования тромбина была высокой: показатель максимальной концентрации тромбина (Peak thrombin) в обеих постановках ТГТ без и с тромбомодулином превышал пределы нормальных значений в контрольной группе здоровых людей, составляя 396,5 нМоль и 341,9 нМоль против 198,7 нМоль — 376 нМоль и 113,8 нМоль — 310,0 нМоль соответственно. Превышал норму и показатель ETP в постановке с тромбомодулином. Одновременно с этим отмечалось значительное угнетение активности антикоагулянтной системы протеина С: чувствительности ETP и Peak thrombin к rh-TM составили 5% и 2% против 22,9%–64,4% и 15%–53% соответственно (табл. 4).

Таблица 4.

Параметры генерации тромбина у пациента Б-ва А., 12 лет

Параметры	Норма у взрослых	11.03.16	26.05.16
ETP без rh-TM, нМоль*мин	1756,0 (1220,6–2159,9)	1941,5	1648,0
ETP с rh-TM, нМоль*мин	878,0 (538,8–1381,0)	1846,5	1073,5
Чувствительность ETP к rh-TM, %	51,5 (22,9–64,4)	5	35
Peak thrombin без rh-TM, нМоль	293,9 (198,7–376,1)	396,5	279,3
Peak thrombin с rh-TM, нМоль	174,5 (113,8–310)	341,9	210,1
Чувствительность Peak thrombin к rh-TM, %	35,8 (14,8–53,1)	2	25

При обследовании 26.05.16, на 32 день от начала заболевания, в период реконвалесценции, общее состояние удовлетворительное, ребенок в ясном сознании, полностью ориентирован, контактен. Высшие корковые функции не нарушены. На коже небольшие по площади кожные дефекты на руках, бедрах в местах отторжения некрозов, формировавшихся на месте менингококковой сыпи, в области левой голени — плотная корка над раневым кожным дефектом около 8–10 см в диаметре без признаков вторичного

инфицирования. При выписке количество тромбоцитов, общие коагуляционные показатели (АПТВ, МНО, тромбиновое время, концентрация фибриногена) в пределах нормы (табл. 3). Показатели генерации тромбина ЕТР и Peak thrombin в обеих постановках теста не превышали значения в группе здоровых взрослых. Нормализовалась чувствительность к тромбомодулину по проценту падения ЕТР и Peak thrombin до 35% и 25% соответственно.



Фото 1.

Больной Б-в А. 3-и сутки от момента поступления в ОРИТ ДНК ЦИ

**Выводы.** Проведенное исследование позволяет предположить, что тест генерации тромбина является хорошим инструментом для диагностики гиперкоагуляции. Существенным преимуществом данного интегрального метода является

возможность одновременной оценки вклада в патологический процесс системы протеина С, угнетение которой является одной из причин гиперкоагуляции в связи с генерализованными инфекционными заболеваниями.

#### Список литературы

1. Кречетов А. В., Галстян Г. М., Васильев С. А. Система свертывания крови при сепсисе // Гематол. и трансфузиол. — 2010. — т. 55. — № 5. — С. 20–34.
2. Levi M., van der Poll T. Coagulation and sepsis // Thrombosis Research. — 2017. — Vol. 149. — № 1. — P. 38–44.
3. Levi M., ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — № 8. — P. 586–592.
4. Момот А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. — СПб.: Формат Т, 2006. — 208 с.
5. Алгоритм диагностики гемостаза и мониторинг антитромботической терапии. Методические рекомендации. 2016/- СПб, — 20 с
6. Hemker H., Giessen P., al Dieri R. et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma // Pathophysiol Haemost Thromb. — 2003. — Vol. 33.
7. Haidl H., Cimenti C., Leschnik B. et al. Age-dependency of thrombin generation measured by means of calibrated automated thrombography (CAT) // Thromb Haemost. — 2006. — Vol. 95 — P. 772–775.
8. Koestenberger M., Cvirn G., Rosenkranz A. et al. Thrombin generation in paediatric patients with congenital heart disease // Hämostaseologie. — 2008. — Vol. 28 (Suppl 1). — P. 561–566.

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

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии  
и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

#### ТРАНСФУЗИИ ТРОМБОЦИТНОГО КОНЦЕНТРАТА И ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНО-АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

**Введение.** Трансфузии тромбоцитного концентрата (ТТК) широко используются для купирования тромбоцитопении в период постцитостатической аплазии костного мозга (КМ) у больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ). Однако ТТК не всегда сопровождаются ожидаемым эффектом в виде прироста уровня тромбоцитов в периферической крови (ПК). Одной из причин рефрактерности к ТТК может быть наличие факторов, провоцирующих разрушение или избыточное потребление клеток в организме больного. К их числу можно отнести оксидативный стресс вследствие дисбаланса окислительно-антиокислительной системы (ОС-АОС), влияние которого на эффективность ТТК у больных ОМЛ к настоящему времени не изучена.

**Цель.** Установление возможной связи дисбаланса ОС-АОС с эффективностью ТТК у больных ОМЛ при проведении курса химиотерапии (ХТ).

**Материалы и методы.** В исследование было включено 39 больных ОМЛ, которые были распределены в 2 группы. Первую группу составили 15 больных с впервые выявленным ОМЛ, которые получали стандартную индукционную ХТ по схеме 7 + 3. Вторая группа была сформирована из 24 больных с полной ремиссией, которым проводился курс консолидирующей ХТ с введением высокодозного цитарабина в разовой дозе  $\geq 1$  г/м<sup>2</sup> (ВДХТ). Для оценки динамических изменений показателей ОС-АОС были выбраны 4 временные точки: I — до начала ХТ, II — на следующий день после окончания ХТ, III — в период выраженной цитопении, IV — в период восстановления показателей ПК. ТТК назначали при уровне тромбоцитов  $\leq 10 \times 10^9$ /л независимо от наличия или отсутствия признаков кровоточивости, а также при появлении первых признаков геморрагического синдрома, даже если показатели тромбоцитов в ПК превышали уровень  $10 \times 10^9$ /л. Эффективность трансфузий оценивали по показателю скорректированного прироста тромбоцитов через 24 часа. Показатели ОС-АОС оценивали с использованием общепринятых

биохимических методов. Статистический анализ полученных данных проводили с помощью пакета программного обеспечения Statistica 7.0.

**Результаты.** В группе с индукционной ХТ эффективность ТТК  $\geq 50\%$  наблюдалась у 7 больных (46,6%), у остальных 8 больных (53,3%) эффективными были  $< 50\%$  ТТК. В группе с эффективностью ТТК  $\geq 50\%$  уровень малонового диальдегида (МДА) оставался практически без изменений во всех временных точках и колебался от  $14,5 \pm 5,3$  до  $16,3 \pm 1,8$  мкмоль/л. При этом выявлено динамическое и разнонаправленное изменение активности антиоксидантных ферментов: исходные показатели супероксиддисмутазы (СОД) снижались в 1,4 раза в период аплазии КМ (с  $45,4 \pm 16,4$  до  $33,3 \pm 17,8$  у. е.) и затем повышались почти в 2 раза при восстановлении гемопоза (до  $60,5 \pm 12,3$  у. е.;  $p=0,023$ ). Напротив, снижение активности каталазы (КАТ) в 2 раза после завершения ХТ (с  $6,2 \pm 1,6$  до  $3,1 \pm 1,1$  у. е.;  $p=0,05$ ) сменялось постепенным увеличением показателей в последующий период, которые, тем не менее, не достигали исходных величин (до  $4,4 \pm 2,9$  у. е.). В группе больных с эффективностью ТТК  $< 50\%$  после завершения курса ИР отмечено повышение содержания МДА в 1,3 раза (с  $14,0 \pm 3,5$  до  $18,2 \pm 4,0$  мкмоль/л;  $p=0,07$ ), которое в дальнейшем не претерпело существенных изменений ( $20,4 \pm 1,7$  мкмоль/л). Возможно, это связано с недостаточной активностью антиоксидантных ферментов в период выхода из цитопении. У больных, получавших курс ВДХТ, группу с эффективностью ТТК  $\geq 50\%$  составили 19 больных (79,1%). В этой группе уровень МДА на протяжении всего периода исследования оставался практически неизменным при кратковременном снижении активности СОД с достаточно быстрым восстановлением до исходного уровня при выходе из цитопении — так же, как и активность КАТ. У больных ОМЛ с эффективностью ТТК  $< 50\%$  концентрация МДА имела тенденцию к повышению, активность СОД снижалась в 1,5 раза при выходе из цитопении. Максимальное снижение КАТ в 2,5 раза в период аплазии

КМ сменялось повышением, но не достигало исходного уровня.

**Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о том, что эффективность ТТК у больных ОМЛ ассоциирована отчасти с активностью лейкозного процесса и состоянием ОС-АОС. У больных ОМЛ с эффективностью ТТК < 50%

повышенный уровень МДА, несбалансированной активностью антиоксидантных ферментов, может способствовать разрушению мембран тромбоцитов, а также повреждению эндотелия сосудов с последующим образованием синдрома потребления.

*Бабаева Т. Н., Поспелова Т. И., Серегина О. Б., Лямкина А. С.*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Новосибирск

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ АНЕМИЙ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

**Введение.** Анемия у пациентов с лимфомами в 30–50% случаев выявляется до начала специфической терапии и часто является следствием сочетания различных этиологических факторов. Независимо от причин ее вызвавших, анемия в дебюте злокачественного процесса — универсальный предиктор худшего ответа на терапию и меньшей общей выживаемости больных. Понимание патогенеза развития анемии в группе пациентов с агрессивными лимфомами необходимо для поиска возможностей устранения ее негативного влияния на эффективность проводимой терапии и улучшения качества жизни больных. Примером доступных коррекции патогенетических вариантов анемий являются анемии, связанные с патологией метаболизма железа.

**Цель работы.** Анализ частоты и структуры анемического синдрома у больных злокачественными лимфомами в дебюте заболевания.

**Материал и методы.** Обследовано 43 больных лимфомами с анемическим синдромом до начала терапии. Исследовались рутинные (железо сыворотки крови (ЖС), общая и латентная железосвязывающая способности сыворотки (ОЖСС/ЛЖСС), коэффициент насыщения трансферрина (КНТ), ферритин) и дополнительные показатели обмена железа (гепсидин, растворимые рецепторы трансферрина (rTfR), эритропоэтин сыворотки (ЭПО), значения эритроцитарных индексов (MCV, MCH).

**Результаты и обсуждение.** Среди пациентов с анемией в дебюте заболевания преобладающим вариантом была анемия хронических заболеваний (АХЗ), в структуре которой в 16,3% (n=5) случаев был отмечен вариант абсолютного дефицита железа, и в 83,7% (n=36) — функционального дефицита. Для АХЗ с абсолютным

дефицитом железа (n=5) было характерно сочетание критериев АХЗ в виде тенденции к росту уровня гепсидина (62,4 нг/мл ± 16,2 нг/мл, p<0,001), субнормального уровня ЭПО (64,12 мЕд/мл ± 12,34 мЕд/мл, p<0,005), присутствия нормальных запасов железа, измеренных по сывороточному ферритину (114,9 нг/мл ± 81,79 нг/мл), и критериев дефицита железа. Абсолютный дефицит железа был подтвержден анамнестическими сведениями о дефиците пищевого железа, дефектах резорбции и наличием рецидивирующих минимальных кровопотерь, и лабораторными показателями: MCV — 68,14 фл ± 4,8 фл (p<0,05), MCH — 24,7 пг ± 2,43 пг (p<0,05), sTfR — 7,2 мкг/мл ± 6,48 мкг/мл (p<0,05), КНТ — 11% ± 4,24% (p<0,05), ОЖСС — 78,2 мкмоль/л ± 16,3 мкмоль/л (p<0,05). Вариант функционального дефицита железа при АХЗ (n=36) был диагностирован у больных без признаков абсолютного дефицита железа, но имеющих характерный для АХЗ низкий КНТ (14% ± 2,7%), повышенные уровни гепсидина (67,8 нг/мл ± 7,19 нг/мл) в сравнении с контролем (29,8% ± 8,32%, p<0,05 и 22,8 нг/мл ± 20,97 нг/мл, p<0,001 соответственно), содержание ЭПО, не соответствующее компенсаторному (18,18 мЕд/мл ± 10,15 мЕд/мл) и присутствие адекватных концентраций ферритина (114,9 нг/мл ± 81,79 нг/мл). Отдельно была выделена подгруппа лиц (n=21), у которых определялись смешанные нарушения метаболизма железа, сочетающие в себе признаки как АХЗ, так и опухолезависимого избытка железа. Уровни железа сыворотки (19,65 мкмоль/л ± 5,3 мкмоль/л), показатели ОЖСС (50,26 мкмоль/л ± 12,1 мкмоль/л), КНТ (18,1% ± 7,6%), sTfR (2,72 мкг/мл ± 1,23 мкг/мл), гепсидина (64,6 нг/мл ± 18,5 нг/мл)

и ЭПО сыворотки крови (26,47 мЕд/мл ± 20,32 мЕд/мл) в данной подгруппе отвечают критериям АХЗ, тогда как прирост ферритина сыворотки (652,26 нг/мл ± 131,57 нг/мл, p<0,001 в сравнении с группой контроля) можно расценить в качестве маркера опухолевой активности. Железодефицитная анемия была диагностирована у 2 пациентов на основании анамнеза, гипохромии и микроцитоза (MCH — 20,7 пг ± 6,21 пг, MCV — 62,14 фл ± 11,4 фл, p<0,05 в сравнении с группой контроля), изменений феррокинетики: ЖС — 5,95 мкмоль/л ± 1,77 мкмоль/л (p<0,05), ОЖСС — 79,05 мкмоль/л ± 17,3 мкмоль/л (p<0,05), КНТ — 15,2% ± 3,8% (p<0,05), ферритин — 9,1 нг/мл ± 2,68 нг/мл (p<0,001), sTfR —

15,7 мкг/мл ± 1,39 мкг/мл (p<0,001), гепсидин — 0,69 нг/мл ± 0,41 нг/мл (p<0,001).

**Выводы.** Таким образом, у пациентов с лимфомами в дебюте заболевания можно выделить характерные черты феррокинетики: преобладание в структуре анемического синдрома анемии хронических заболеваний и высокую концентрацию сывороточного ферритина, обусловленную активностью опухолевого процесса. Для адекватной оценки метаболизма железа необходимо не только комплексное изучение всех доступных показателей феррокинетики, но и рассмотрение динамики их взаимодействия, тенденций совместного роста или снижения активности.

*Балашова В. А., Кострома И. И., Запорева И. М., Ругаль В. И.,  
Бессмельцев С. С., Чечеткин А. В., Грицаев С. В.*

ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, Санкт-Петербург

### КОЛОНИЕОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ СПОСОБНОСТЬ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК, МОБИЛИЗОВАННЫХ В ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ КРОВЬ

**Введение.** Наиболее распространенный метод мобилизации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) из костного мозга в периферическую кровь — комбинация цитостатиков, прежде всего промежуточных доз циклофосфана (3–4 г/м<sup>2</sup>), с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ). Перспективным препаратом для мобилизации рассматривается винорелбин, отличительной особенностью назначения которого является возможность спрогнозировать оптимальные сроки проведения лейкоцитафереза. В то же время неизвестно, оказывает ли винорелбин повреждающее действие на гемопоэтический потенциал ГСК, что представляет несомненную актуальность в эру новых таргетных препаратов.

**Цель.** Изучить колониобразующую способность ГСК, мобилизованных из костного мозга в периферическую кровь после комбинированного режима винорелбин + Г-КСФ.

**Материалы и методы.** Проанализированы данные 11 больных множественной миеломой (ММ) и 1 больного лимфомой Ходжкина (ЛХ). Винорелбин вводился внутривенно однократно в дозе 35 мг/м<sup>2</sup> (50–70 мг). Ежедневная доза Г-КСФ (ленограстим) составляла 10 мкг и назначалась в двух равных инъекциях с интервалом в 12 часов. Подсчет количества колоний (БОЕ-Э,

КОЕ-ГМ, КОЕ-ГММЭ и КОЕ-Макроф) проводился в 14-дневной культуре, при приготовлении которой в каждую чашку Петри, содержащей полную среду MethoCult H 4435, помещали 1 × 10<sup>5</sup> клеток продукта лейкоцитафереза. Контрольная группа была представлена результатами, полученными при изучении продукта лейкоцитафереза у доноров ГСК.

**Результаты.** Медиана возраста больных составила 55 (43–64) лет. Индукционные курсы у больных ММ включали бортезомиб (11 б-ых), леналидомид (5 б-ых) и карфилзомиб (1 б-ой). Больной ЛХ получал курсы по схеме АВВД. Лейкоцитаферезы инициировали на 6–8 дни после введения винорелбина. Число заготовленных CD34+ клеток варьировало от 1,7 до 7,8 × 10<sup>6</sup>/кг (медиана 3,3 × 10<sup>6</sup>/кг). Медиана количества БОЕ-Э, КОЕ-ГМ, КОЕ-ГММЭ и КОЕ-Макроф в группе больных составила 207, 180, 14 и 9 соответственно. Полученные данные значимо не различались от результатов контрольной группы: 168, 170, 10 и 12 соответственно: p<0,05.

**Выводы.** Режим мобилизации ГСК из костного мозга в периферическую кровь с применением винорелбина в комбинации с Г-КСФ у больных ЛХ и ММ, получавших ингибиторы протеасом и иммуномодуляторы, не оказывает повреждающего воздействия на репопулятивный потенциал ГСК.

Барабанщикова М. В.<sup>1</sup>, Морозова Е. В.<sup>1</sup>, Зубаровский И. Н.<sup>2</sup>, Саврасов В. М.<sup>2</sup>,  
Корольков А. Ю.<sup>2</sup>, Власова Ю. Ю.<sup>1</sup>, Моисеев И. С.<sup>1</sup>, Афанасьев Б. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ

<sup>2</sup> НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ

### КОМБИНАЦИЯ ИНГИБИТОРОВ ЯНУС КИНАЗ И СПЛЕНЭКТОМИИ В КАЧЕСТВЕ ПРЕДТРАНСПЛАНТАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОФИБРОЗОМ

**Введение.** Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови (аллоТГСК) является единственным методом терапии, который позволяет улучшить общую выживаемость пациентов с хроническими BCR/ABL-негативными миелопролиферативными заболеваниями. Благодаря появлению ингибиторов Янус киназ появилась возможность в совершенствовании подготовки пациентов к аллоТГСК. Однако, несмотря на это, у части пациентов сохраняется значительная спленомегалия, что увеличивает риск неприживления и развития осложнений. В сочетании с терапией ингибиторами JAK1/JAK2 спленэктомия может быть этапом, нивелирующим этот фактор.

**Материалы и методы.** В НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачёвой под наблюдением находятся 7 пациентов с первичным миелофиброзом (6 пациентов) и постполицитемическим миелофиброзом (1 пациент), которым до аллоТГСК в период с 2016 по 2017 год была выполнена спленэктомия в НИИ хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. Один пациент относился к группе промежуточного-1 риска, 3 пациента — к группе промежуточного-2, и 2 — к высокому риску по шкале DIPSSplus. Показанием к спленэктомии перед аллоТГСК была сохраняющаяся спленомегалия  $\geq 10$  см ниже реберной дуги при пальпации, несмотря на терапию ингибиторами JAK1/JAK2 в течение как минимум 2 месяцев. Шесть пациентов получали терапию руксолитинибом в средней дозе 30 мг (20–40 мг), одна пациентка — пакритиниб. Ответ на терапию согласно критериям Eucorean Leukemia Net расценивался как стабилизация у 6 пациентов, прогрессирование у 1 пациента. Медиана длительности терапии ингибиторами JAK1/JAK2 составила 7 (2–12) месяцев. Тромбоцитопения 3 степени (СТСАЕ4.0) отмечалась у 2 пациентов. Учитывая большие размеры селезенки, спленэктомия выполнялась через срединный лапаротомный доступ. Профилактика тромбоцитарных осложнений проводилась во всех случаях в послеоперационном периоде. В качестве режима кондиционирования перед аллоТГСК

использовался флударабин 180 мг/м<sup>2</sup>, бусульфид 10 мг/кг, профилактика реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) проводилась с помощью циклофосфамида 100 мг/мг суммарно в Д+3, Д+4, руксолитиниба 15 мг в сутки с Д+5.

**Результаты.** Медиана длительности госпитализации в послеоперационном периоде составила 11 (8–30) дней. Медиана наблюдения после спленэктомии — 5 (1,5–10) месяцев. Летальных исходов не было, частота периоперационных осложнений составила 28,5%. У одного пациента наблюдался тромбоз селезеночной и портальной вен, что не повлияло на длительность госпитализации и не отразилось на состоянии пациента. У другого пациента отмечалось развитие хвостового панкреатонекроза, абсцесса в левой поддиафрагмальной области. После проведения повторной лапаротомии, успешной санации очага локализованной инфекции и проведения антибактериальной терапии осложнение было купировано. Средний размер удаленных селезенок составлял 253 см<sup>2</sup> (112–336 см<sup>2</sup>), медиана веса составила 2,2 (4,5–1,5) кг. При гистологическом исследовании во всех случаях наблюдалась картина миелоидной метаплазии. Увеличение уровня тромбоцитов после спленэктомии отмечалось у 5 пациентов в среднем на 30 (11–81) день до уровня  $393 \times 10^9/\text{л}$  ( $109\text{--}2356 \times 10^9/\text{л}$ ), у 6 пациентов — увеличение лейкоцитов в среднем на  $5,8 (2,0\text{--}22,0) \times 10^9/\text{л}$ , у 3 — нарастание уровня гемоглобина в среднем на 19 (15–23) г/л и уменьшение потребности в гемотрансфузиях. Трём пациентам после спленэктомии была выполнена аллоТГСК, 4 пациентам планируется аллоТГСК. У всех пациентов было достигнуто приживление трансплантата. Медиана приживления по лейкоцитам (более  $1 \times 10^9/\text{л}$ ) составила 27 (19–45) дней, по тромбоцитам — 27 (14–47) дней. В раннем периоде после аллоТГСК не наблюдалось более частого развития тяжелых инфекционных осложнений. У двух пациентов на Д+36 и Д+23 отмечалось развитие острой реакции трансплантат против хозяина 1 степени с поражением кожи, которая разрешилась после добавления топических глюкокортикостероидов.

У одной пациентки на Д+50 развилась острая РТПХ 2 степени с поражением печени и кожи, которая потребовала назначения ингибиторов кальциневрина, после состояния стабилизировалось. Все пациенты живы, достигли ремиссии заболевания на фоне полного донорского химеризма после алло-ТГСК.

**Выводы.** Комбинация ингибиторов Янус киназ и спленэктомии может быть эффективным методом подготовки перед аллоТГСК у пациентов с недостаточным ответом на терапию и сохраняющейся выраженной спленомегалией.

Белусов К. А.<sup>1</sup>, Чуксина Ю. Ю.<sup>1</sup>, Митина Т. А.<sup>1</sup>, Голенков А. К.<sup>1</sup>, Митин А. Н.<sup>2</sup>, Шевелев С. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия,

<sup>2</sup> ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

### ОСОБЕННОСТИ ИММУНОФЕНОТИПА ОПУХОЛЕВЫХ ПЛАЗМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК В КОСТНОМ МОЗГЕ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ, ОСЛОЖНЕННОЙ ПЛАЗМОЦИТОМАМИ

**Введение.** Комплексное изучение иммунофенотипических особенностей опухолевых плазматических клеток в костном мозге и периферической крови позволит более подробно изучить патогенез появления экстрамедуллярных поражений и генерализации болезни.

**Цель исследования.** Изучить иммунофенотипические особенности опухолевых плазматических клеток в костном мозге (ПК КМ) и периферической крови (ЦОК ММ) при множественной миеломе (ММ), осложненной видимыми плазмоцитоматами. **Материалы и методы.** Обследовано 15 пациентов с ММ, в возрасте от 41 до 85 лет, с медианой возраста 58 лет. У всех пациентов 3 стадия заболевания по ISS и плазмоцитомы различной локализации. У 3 (20%) пациентов была 3 В ст., из них 2 получали заместительную почечную терапию. Средний индекс Карновского 42%. Средний уровень плазматических клеток в костном мозге (КМ) 18,8%. У 12 (80%) пациентов плазмоцитомы наблюдались в дебюте заболевания, у 3 (20%) — появились в процессе терапии. 6 пациентов на момент исследования были первичными, 9 пациентов уже получали различные программы противоопухолевой терапии, среднее количество курсов — 4,6 (1–7 курсов). Всем пациентам проводилось иммунофенотипическое исследование ПК КМ и ЦОК ММ методом 4-цветной проточной цитометрии с использованием панели моноклональных антител к CD38, CD138, CD45, CD56, CD19, CD20, CD117, CD27, CD11c, CD33 («Becton Dickinson», США). Проводилось сравнение иммунофено-

типических характеристик ПК КМ и ЦОК ММ у первичных и ранее получавших терапию пациентов.

**Результаты.** Практически у всех пациентов ММ с наличием плазмоцитом выявлена высокая позитивная экспрессия молекул CD56, CD81, CD27 и CD11c как в КМ, так и в периферической крови (ПК). Опухолевые плазматические клетки как CD138+, так и CD138- достоверно чаще выявлялись в КМ по сравнению с ПК ( $p < 0,05$ ). При впервые выявленном заболевании ЦОК ММ характеризуются достоверным ( $p < 0,05$ ) снижением экспрессии молекулы CD138, увеличением числа плазматических клеток, экспрессирующих CD33 и значимым снижением экспрессии CD28 по сравнению с ПК КМ. ЦОК ММ пациентов, ранее получавших терапию, характеризуются достоверным снижением экспрессии молекулы синдекана-1 (CD138) ( $p < 0,05$ ), увеличением числа популяции плазматических клеток с фенотипом CD138-, значительно сниженным уровнем экспрессии CD56 и увеличением уровня экспрессии CD28 по сравнению с опухолевыми ПК костного мозга.

**Выводы.** У всех пациентов иммунофенотип ЦОК ММ характеризуется снижением экспрессии молекул CD138+. У ранее получавших противоопухолевую терапию особенностью фенотипа ЦОК ММ является достоверное увеличение экспрессии CD138- и CD28+, что, возможно, является негативным фактором течения заболевания.

Белянская Ю. В., Полякова А. П., Волкова О. Я.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

### ИЗУЧЕНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ HLA ГЕНОВ И ГАПЛОТИПОВ У ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ И РЕЦИПИЕНТОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

**Введение.** Одним из основных факторов, обеспечивающих успешность выполнения аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток, является выбор донора, совместимого с реципиентом по генам системы HLA. Начинают поиск такого донора среди родственников реципиента. При этом популяционное распространение генов системы HLA и их гаплотипов имеет большое значение.

**Цель.** Изучить частоты HLA генов и гаплотипов у пациентов с различными гематологическими заболеваниями, проходивших стационарное лечение в ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в период с 2012 по 2016 год, и их потенциальных родственных доноров.

**Материалы и методы.** В исследуемую группу (ИГ) вошли 266 пациентов с различными гематологическими заболеваниями. Контрольную группу (КГ) составили 263 потенциальных родственников донора для этих пациентов. Типирование генов HLA (A, B, C, DRB1, DQB1) проводилось методом ПЦР-SSP базового разрешения с использованием коммерческих тест-систем. Расчет частот генов и гаплотипов был произведен в программе Arlequin 3.5.1.3. Статистическая значимость различий встречаемости различных аллелей и гаплотипов HLA оценивалась с помощью точного критерия Фишера.

**Результаты.** У 148 пациентов и 98 человек КГ было выполнено типирование генов системы HLA- A, B, C, DRB1, DQB1, у 118 пациентов и 165 лиц КГ — HLA-A, B, DRB1. Проведенное исследование показало, что наиболее частыми генами HLA-A у доноров КГ являются A\*01 и A\*02, встречающиеся у 13,9% и 30,4% представителей данной группы соответственно. У гематологических больных преобладали по частоте гены HLA-A\*02 и A\*24, выявленные у 28,3% и 14,2% человек соответственно, тогда как носителями HLA-A\*01 были только 9,8%.

В локусе HLA-B распределение частот генов в группе пациентов не имело статистически значимых отличий от такового в КГ. Наиболее рас-

пространенными являлись следующие варианты: HLA-B\*07 (11,2% — ИГ; 8,37% — КГ), а так же В\*35 (9,1% — ИГ; 10,46% — КГ) и В\*44 (9,5% — ИГ; 9,32% — КГ). Локус DRB1 во всех обследованных группах в основном был представлен генами HLA-DRB1\*11, DRB1\*13 и DRB1\*15. Так у гематологических пациентов частоты данных генов составили 14,9%, 12,2% и 16,2%, в КГ — 14,3%, 13,1% и 15,0% соответственно. Среди пациентов, также как и в КГ наиболее распространенным геном в локусе С был HLA-C\*07, который выявлялся у четверти представителей обеих групп (25,3% — ИГ и 25,5% — КГ). Часто встречающимися генами в локусе DQB1 как среди гематологических больных, так и в КГ являлись HLA-DQB1\*03 и DQB1\*06 (ИГ — 37,8% и 23,7%; КГ — 34,2% и 23,5%, соответственно). Анализ распределения HLA гаплотипов у лиц, типированных по HLA-A, B, DRB1, показал, что часто встречающимися гаплотипами в КГ были: HLA-A\*01-B\*08-DRB1\*03 и HLA-A\*03-B\*07-DRB1\*15, которые выявлялись у 4,5% и 2,5% соответственно. В группах, обследованных по HLA- A, B, C, DRB1, DQB1, анализ распределения гаплотипов показал, что наиболее часто встречающимися в обеих группах были: HLA-A\*01-B\*08-C\*07-DRB1\*03-DQB1\*02 и HLA-A\*02-B\*07-C\*07-DRB1\*15-DQB1\*06, распространенность которых среди гематологических пациентов составила 3,0% и 2,64%, а в КГ — 4,6% и 3,6% соответственно.

**Выводы.** Результаты проведенного исследования показали, что распределение генов и гаплотипов системы HLA в исследуемых группах потенциальных доноров и реципиентов гемопоэтических стволовых клеток не отличается от такового в опубликованных данных для популяции Северо-Западного региона Российской Федерации. Обнаруженные при этом некоторые отличия в распространенности отдельных генов системы HLA для гематологических пациентов и их потенциальных родственников доноров не являются статистически значимыми.

Бессмельцев С. С., Чеботкевич В. Н., Киселева Е. Е., Кайтанджан Е. И., Бурылев В. В.

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

### ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ: МЕТОДЫ ИХ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

**Введение.** Использование высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток позволило добиться значительных успехов в лечении онкогематологических больных, однако привело к возникновению ряда побочных эффектов, связанных, в частности, с развитием тяжелых инфекционных осложнений, существенно усугубляющих течение основного заболевания. Инфекционные осложнения у больных различными формами гемобластозов протекают особенно тяжело, часто с генерализацией процесса, развитием бактериемий и угрозой сепсиса. В связи с этим проблема диагностики, предупреждения и лечения этих инфекционных осложнений приобретает особую актуальность.

**Цель.** Изучение инфекционных осложнений у больных различными формами гемобластозов, а также уточнение роли герпес-вирусных инфекций в их развитии.

**Материалы и методы.** Были изучены истории болезни 64 пациентов, с различными формами гемобластозов с выявленными эпизодами бактериальных и герпесвирусных инфекций кровотока, госпитализированных в клиниках института в период с 2008 по 2015 гг. Микробиологические исследования проводили по единой методике в течение всего периода исследования, в соответствии с действующей нормативной документацией. Для выявления в крови геномов вирусов группы герпеса использовали наборы реагентов «АмплиСенс®HSVI, II-FL» (вируса простого герпеса 1, 2 типов (ВПГ-1,2)) и «АмплиСенс®EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» (ООО «ИЛС») (вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6)).

**Результаты.** Для уточнения роли вирусов группы герпеса в развитии бактериемий и сепсиса у больных гемобластомами были выделе-

ны 2 группы пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови с постцитостатической нейтропенией и лихорадкой: 1-я — пациенты, у которых бактерии в крови выявлены не были; 2-я — больные с подтвержденными бактериальными инфекциями кровотока. В обеих группах было проведено сравнительное исследование частоты выявления вирусов группы герпеса в крови. Установлено, что частота выявления геномов ВЭБ и ЦМВ в крови больных 2-й группы (с бактериемией) достоверно выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с больными 1-й группы. У указанных 64 пациентов было выявлено 33 случая подтвержденного сепсиса, в 11 (33,3%) из которых он протекал на фоне герпесвирусной инфекции. В 5 эпизодах наблюдался септический шок. Сепсис, вызванный грамположительными бактериями, зарегистрирован в 57,6% (19 случаев), а грамотрицательными — в 42,4% (14 случаев). Смертность при грамположительном сепсисе составила 10,5% (2 случая из 19), а при грамотрицательном — 57% (8 случаев из 14). Эти данные подтверждают, что грампринадлежность бактерий влияет на тяжесть течения инфекционного процесса и его исход.

**Выводы.** 1. В крови больных гемобластомами при бактериемиях достоверно чаще, чем у больных без бактериемии, обнаруживаются геномы вируса Эпштейна-Барр (в 2,1 раза) и цитомегаловируса (в 7,9 раза), что ухудшает течение инфекционного процесса и общее состояние больных. 2. Вирусы группы герпеса вызывают иммуносупрессию и способствуют отягощению течения инфекционных осложнений у онкогематологических больных. 3. Необходим постоянный мониторинг возбудителей кровеносного русла у онкогематологических больных для своевременного начала и корректировки целенаправленной этиотропной терапии.



Быкова Т. А., Паина О. В., Боровкова А. С., Кожокарь П. В., Екушев К. А.,  
Мушинова А. С., Осипова А. А., Овечкина В. Н., Бабенко Е. В., Алянский А. Л.,  
Семенова Е. В., Зубаровская Л. С., Афанасьев Б. В.

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой ФГБОУ ВО Первый  
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова Минздрава Российской Федерации

### ПРИМЕНЕНИЕ ЦИКЛОФOSFANA ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ НЕРОДСТВЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В КАЧЕСТВЕ ПРОФИЛАКТИКИ РЕАКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

**Введение.** Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является одним из эффективных методов лечения пациентов с острыми лейкозами. До 30% пациентов, нуждающихся в алло-ТГСК, не имеют родственного донора, в остальных случаях необходим поиск неродственного донора. Наиболее значимым осложнением при алло-ТГСК от неродственного донора, влияющим на уровень общей выживаемости (ОВ) и летальность пациентов, является острая и хроническая реакция трансплантат против хозяина (о и хРТПХ).

**Цель исследования.** Изучить эффективность применения циклофосфана после алло-ТГСК в качестве профилактики развития острой и хронической РТПХ.

**Материалы и методы.** В исследование включено 95 пациентов: с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) — 52 пациента, острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) — 43 пациента. Возраст от 0 до 21 года (медиана — 8,4 года). Соотношение по полу: мальчики : девочки — 1 : 1,4 (56:39). На момент алло-ТГСК 44 пациента находились в 1-й ремиссии основного заболевания, 43 — во 2-й, 8 пациентов в 3-ей ремиссии. Признаки минимальной остаточной болезни (МОБ) на момент выполнения алло-ТГСК имели 19 пациентов. Полностью совместимый по генам HLA-системы донор был использован у 76 пациентов, у 19 — частично совместимый. Возраст доноров от 19 до 50 лет (медиана — 30). Различия в АВО-совместимости: большая несовместимость — у 35 пациентов, малая — у 30, совместимы по группам крови — 30 человек. Источник трансплантата: костный мозг (КМ) — 43 пациента, периферические стволовые клетки крови (ПСКК) — 52. Режимы кондиционирования: миелоаблативные использованы у 54 пациентов, со сниженной интенсивностью доз — у 41. Профилактика оРТПХ: 36 пациентов получали схему профилактики, содержащую в режиме кондиционирования антилимфоцитарный глобулин (АЛГ) в суммарной дозе 60–

90 мг/кг, 59 пациентов — циклофосфан в дозе 50 мг/кг в Д+3, Д+4 после алло-ТГСК. Оценивалось влияние следующих факторов — возраст пациента и донора на момент алло-ТГСК, диагноз, первичная химиочувствительность, стадия заболевания, наличие признаков МОБ, источник трансплантата, совместимость по полу, группе крови, режимы кондиционирования и профилактики РТПХ, степень острой и хРТПХ, развитие рецидива заболевания.

**Результаты.** Общая 5-ти летняя выживаемость (ОВ) всей группы составила 60%. Значимыми факторами, влияющими на ОВ, являлись диагноз — ОМЛ vs ОЛЛ — 79% vs 43%, ( $p=0,01$ ), развитие рецидива заболевания в посттрансплантационном периоде, при этом ОВ составила 73% у пациентов без рецидива vs 24% у лиц, которые развили рецидив ( $p=0,0001$ ). При сравнении групп пациентов с различными видами профилактики РТПХ были получены следующие данные: кумулятивная частота (КЧ) оРТПХ у пациентов с циклофосфаном составила 42% по сравнению с АЛГ группой — 84% ( $p=0,000$ ), также в этой группе была значимо ниже КЧ тяжелых форм оРТПХ (8,5 vs 36,  $p=0,001$ ), оРТПХ с поражением кожи (37 vs 89,  $p=0,0001$ ), хРТПХ (37 vs 71,  $p=0,007$ ) и тяжелых распространенных форм хРТПХ (22 vs 65,  $p=0,009$ ). Статистически значимого различия в безрецидивной выживаемости, а также в уровне посттрансплантационной летальности в группах сравнения различных вариантов профилактики РТПХ не получено.

**Выводы.** Использование циклофосфана в качестве профилактики оРТПХ при алло-ТГСК от неродственных доноров не ухудшает показатели общей, безрецидивной выживаемости, не влияет на показатели посттрансплантационной летальности, однако существенно снижает кумулятивную частоту развития как острой, так и хРТПХ, тяжелых форм этих состояний, что в свою очередь позволяет в последствии снизить интенсивность иммуносупрессивной терапии и осложнений, связанных с ее использованием.

Ветошкин К. А., Целоусова О. М., Данилова Е. В., Росин В. А., Утемов С. В.

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

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЛОНИЕОБРАЗУЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ КОСТНОГО МОЗГА В ГЕМАТОЛОГИИ

**Введение.** Зрелые клетки крови имеют ограниченное время жизни и постоянно замещаются за счет пролиферации и дифференцировки плюрипотентных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) — малой популяции клеток костного мозга здоровых людей. ГСК обладают способностью к восполнению своего количества и дифференцировке в клетки-предшественники всех гемопоэтических линий и, соответственно, в зрелые клетки. Развитие медицинских технологий требует постоянного прогресса в определении их фенотипа, количества и функциональных свойств ГСК. В настоящее время количество стволовых клеток и их антигенную структуру рутинно определяют методом проточной цитометрии. С целью изучения функциональных характеристик ГСК, их пролиферативной и дифференцировочной способности предложен культуральный метод.

**Материалы и методы.** Культуральный метод исследования костного мозга предусматривает внесение суспензии ядродержащих клеток гемопоэтической ткани в специальную питательную среду, инкубацию в течение определенного времени (наиболее часто — 14 суток) и подсчет образованных колоний (колониеобразующих единиц — КОЕ) на основании морфологического распознавания клеток, их составляющих. Количество выросших колоний пропорционально содержанию соответствующих колониеобразующих клеток во вносимой клеточной суспензии. Колонии, содержащие клетки двух или более ростков (смешанный тип), происходят из более примитивных клеток-предшественников, чем колонии, содержащие клетки только одного ростка. Менее зрелые предшественники образуют большие (по размерам) колонии и требуют более длительного периода времени для созревания клеток. Метод колониеобразования позволяет разносторонне оценить патогенез гематологических заболеваний, поскольку дает возможность увидеть функциональные последствия дефектов, определенных другими способами анализа. Наиболее востребовано определение пролиферативно-дифференцировочного потенциала ГСК костного мозга в диагностике цитопений, в част-

ности нейтропений, характеризующихся абсолютным уменьшением количества нейтрофилов (у детей до 1 года ниже 1 тысячи клеток в 1 мкл, после 1 года — менее 1,5 тыс. в 1 мкл крови).

**Результаты.** В качестве примера диагностической значимости культурального метода исследования ГСК приводим описание клинического случая. Больная Д., 6 лет, в 2015 году поступила в гематологическую клинику института в связи с выявленными лейко- и нейтропенией с возраста 1 года, которые клинически проявлялись инфекционно-воспалительными явлениями различной степени тяжести. По данным исследований пунктата и трепанобиоптата костного мозга исключены гемобластозы, миелодиспластический синдром и апластическая анемия. Результаты культурального исследования пунктата костного мозга на метилцеллюлозной питательной среде выявили существенное снижение количества гранулоцитарных предшественников (3 КОЕ, при норме 7–35), ранние клетки-предшественники (гранулоцитарно-эритроцитарно-макрофагально-мегакариоцитарные КОЕ) — не выявлены (норма 0–8 КОЕ), эритроидные бурс-образующие единицы — 28 (норма от 20 до 74 КОЕ), макрофагальные КОЕ — 40 (норма — 1–18), общая колониеобразующая способность — 71 единиц (норма 49–166 КОЕ). Повышение количества макрофагальных КОЕ в данном случае расценили как компенсаторную реакцию на низкое количество нейтрофилов в периферической крови. После проведенного курса лечения, включавшего гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, отмечены существенные изменения в пролиферативно-дифференцировочном потенциале костного мозга: количество гранулоцитарных КОЕ возросло до 34, макрофагальных КОЕ осталось на прежнем уровне (45), эритроидных бурс-образующих единиц — 34, эозинофильных колоний — 1 (норма 0–22), появились колонии из ранних клеток-предшественников (1 КОЕ-ГЭММ). Общая колониеобразующая способность костного мозга составила 115 КОЕ. При этом результаты культурального метода исследования соответствовали данным миелограммы

(костный мозг полиморфный, определены все ростки кроветворения, все формы созревания с преобладанием нейтрофильного ряда). Констатирована клинико-гематологическая ремиссия основного заболевания.

**Выводы.** Таким образом, культуральный метод оценки пролиферативно-дифференцировочного потенциала костного мозга является важной составляющей частью при диагностике нейтропений и оценке эффективности лечения.

Войтехович А. С., Васина Е. В., Костюнина В. С., Северин И. Н., Петёвка Н. В.

Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий, г. Минск

### ЭРИТРОИДНАЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКА ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПУПОВИННОЙ КРОВИ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ОСТЕО- И ВАСКУЛЯРНОЙ НИШИ IN VITRO

**Введение.** Принято считать, что основным недостатком метода экспансии и дифференцировки гемопоэтических клеток (ГК) in vitro является отсутствие воздействия микроокружения гемопоэтической ниши костного мозга (КМ), которая in vivo оказывает существенное влияние на протекание гемопоэза. Использование вспомогательных клеток при культивировании ГК призвано воссоздать межклеточные взаимодействия, которые играют важную роль в дифференцировке некоторых популяций ГК in vivo.

**Цель.** Исследовать влияние мезенхимных стромальных клеток костного мозга (МСК КМ), моделирующих остеонису, и эндотелиальных клеток (ЭК) пуповинной крови, моделирующих васкулярную нишу костного мозга, на этап созревания эритроидных предшественников пуповинной крови при сокультивировании in vitro.

**Материалы и методы.** Образцы пуповинной крови были предоставлены ГУ РНПЦ «Мать и дитя» Минздрава Республики Беларусь после информирования рожениц и получения их письменного согласия. Образцы костного мозга здоровых доноров получены из центра трансплантации органов и тканей на базе УЗ «9-я ГКБ» г. Минска. Фракцию CD34-положительных (CD34+) кроветворных клеток получали с помощью набора EasySep для положительной иммуномагнитной сепарации согласно инструкции производителя. Проводилась трехстадийная дифференцировка ГК в течение 21 дня в присутствии ростовых факторов SCF, IL-3, EPO. По прошествии 7 суток (1 этап), клетки переносились на подслей из МСК КМ (вариант 1), подслей из ЭК пуповинной крови (вариант 2) или культивировались без поддерживающего слоя в течение 10 суток (2 этап) в присутствии SCF и EPO. На завершающем этапе (4 суток) клетки созревали

в присутствии EPO без вспомогательных клеток.

**Результаты.** Прирост клеток на первом этапе составил  $110 \pm 52$  раза ( $n=5$ ). На втором этапе ключевое значение имел факт адгезии основной части ГК к поверхности поддерживающего слоя при сокультивировании с МСК КМ. В этом случае прирост клеток составил  $58 \pm 11$  раз, при этом половина клеток экспрессировала на поверхности кластер эритроидной дифференцировки CD235a. Доля безъядерных клеток к концу этапа сокультивирования составила  $32 \pm 6\%$ . Прикрепление ГК к поверхности слоя МСК КМ затрудняло проведение дальнейших манипуляций и анализа культуры. При использовании в качестве поддерживающего слоя ЭК адгезии к ним ГК не наблюдали. Прирост клеток в этом случае составил  $68 \pm 2$  раза, содержание CD235a-положительных клеток увеличилось в среднем до 80%, при этом доля безъядерных клеток составила  $6 \pm 5\%$ . В отсутствие поддерживающего слоя на втором этапе культивирования прирост эритроидных предшественников составил  $68 \pm 3$  раза с долей CD235+ клеток 70% и безъядерных клеток  $28 \pm 6\%$ .

**Выводы.** Сокультивирование эритроидных предшественников с МСК КМ способствует более эффективной их энуклеации в сравнении с вариантом сокультивирования в присутствии ЭК пуповинной крови. Адгезия ГК, находящихся на последних стадиях эритроидной дифференцировки, к поверхности поддерживающего слоя из МСК КМ требует дополнительных процедур разделения популяций клеток при дальнейших манипуляциях. Использование ЭК пуповинной крови в качестве поддерживающего слоя положительно сказывается на общем приросте клеток эритроидного ряда, не вызывает их адгезию к поддерживаемому монослою, но снижает долю безъядерных клеток.

Власова Ю. Ю.<sup>1</sup>, Шухов О. А.<sup>2</sup>, Морозова Е. В.<sup>1</sup>, Барабанщикова М. В.<sup>1</sup>, Гиндина Т. Л.<sup>1</sup>, Бархатов И. М.<sup>1</sup>, Мартынкевич И. С.<sup>3</sup>, Шуваев В. А.<sup>3</sup>, Туркина А. Г.<sup>2</sup>, Афанасьев Б. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ Детской Онкологии Гематологии и Трансплантологии им. Р. М. Горбачевой

Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург.

<sup>2</sup> Гематологический научный центр Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва.

<sup>3</sup> ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», Санкт-Петербург

### ХАРАКТЕРИСТИКА И ИСХОДЫ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ С МУТАЦИЕЙ T315I.

**Введение.** Лечение ХМЛ основано на применении ингибиторов тирозинкиназ (ИТК). Несмотря на высокую эффективность ИТК, некоторые пациенты в ХФ и значительно большее количество пациентов в ФА и БК оказываются к нему резистентными. Наиболее важный из обсуждаемых механизмов резистентности к ИТК — возникновение точечных мутаций в киназном домене ABL-тирозинкиназы. На сегодня T315I считается единственной мутацией, вызывающей резистентность лейкозных клеток ко всем известным ИТК I и II поколения, кроме Понатиниба.

**Цель.** Оценить результаты различных методов лечения у пациентов с мутацией T315I ХМЛ.

**Материалы и методы.** Приведены результаты ретроспективного анализа 53 BCR-ABL T315I-позитивных пациентов. 18 аллогенных трансплантаций костного мозга (алло-ТГСК) выполнены 16 пациентам, фармакологическую терапию получили 37 пациентов (21 получали ИТК в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами, 16 получали гидроксикарбамид,  $\alpha$ -интерферон или химиотерапию). К моменту алло-ТГСК 4 пациента находились в ХФ1, 7 — в ХФ $\geq 2$ , 5 — в ФА, 2 — в БК. Медиана (Ме) возраста в момент выявления мутации — 47 лет (15–76) (38 лет в группе алло-ТГСК). В группе алло-ТГСК в 7 случаях донорами были HLA-идентичные сиблинги, в 11 — неродственные доноры, 11 пациентов (69%) получили более 2 линий ИТК перед алло-ТГСК. Количество баллов по шкале EBMT: 3–4 балла — 12 пациентов, 5–7 баллов — 4 пациента. Режим кондиционирования в 13 случаях (81%) был со сниженной интенсивностью доз. Ме времени от выявления мутации до алло-ТГСК 10 месяцев (2–38). Анализ выживаемости проводили с использованием метода Каплан-Майера, сравнение в группах

проводили с применением лог-рангового критерия. Регрессионный анализ выживаемости выполнен с применением модели пропорциональных интенсивностей Кокса. Многофакторный регрессионный анализ включал следующие факторы и ковариаты: возраст на дату диагноза, пол, фаза на начало терапии, фаза на дату выявления мутации, терапия после выявления мутации (без алло-ТГСК и с алло-ТГСК), время до выявления мутации от начала терапии.

**Результаты.** Медиана времени наблюдения после выявления мутации T315I составила 21 месяц (1–100), 5-летняя ОВ — 42%. При проведении многофакторного анализа только фаза ХМЛ во время обнаружения мутации значительно влияет на ОВ всей группы. Всего в фазе БК на момент выявления мутации было 5 человек, 2-м из них была выполнена алло-ТГСК. Все больные умерли в течение 1-го года после индикации T315I с Ме выживаемости 1,3 месяца. Пятилетняя ОВ в группе фармакологической терапии ( $n=37$ ) 42% с медианой выживаемости 2,8 года. Трехлетняя ОВ в группе алло-ТГСК ( $n=16$ ) 37%, медиана выживаемости 5 месяцев. У всех пациентов после алло-ТГСК получен глубокий молекулярный ответ. В группе фармакологической терапии (без ИТК ( $n=11$ ), включая ИТК ( $n=23$ )) не было достоверных различий в 5-летней ОВ (42% и 47% соответственно,  $p=0.53$ ).

**Выводы.** Появление клона с мутацией T315I у больных ХМЛ с резистентностью изменяет прогноз для данной категории пациентов, особенно в продвинутых фазах. Выявление данной мутации является основанием для переключения на понатиниб или другие экспериментальные препараты. Алло-ТГСК остается потенциальной терапевтической опцией для пациентов в ФА и БК ХМЛ, имеющих мутацию T315I. Необходимо учитывать трансплантационные риски.

Габдулхаков Р. М., Рахимова Р. Ф., Биктимирова Г. А., Плакс И. А.

Башкирский государственный медицинский университет, ГКБ № 21 г.Уфа

### ЭРИТРОЦИТАРНЫЙ ГОМЕОСТАЗ ПРИ ПОЛИТРАВМЕ

**Введение.** Без решения проблем, связанных с оптимизацией транспорта кислорода, представляется затруднительным решение вопроса эффективной интенсивной терапии у пострадавших с политравмой. Несомненно, что достижение достаточного уровня кислородного обмена возможно лишь при адекватной коррекции анемии. В имеющейся литературе данные по изучению эритроцитарного гомеостаза на этапах травматической болезни представлены недостаточно, а порой противоречивы.

**Цель.** Изучить эритроцитарный и тромбоцитарный гомеостаз у пострадавших с политравмой.

**Материал и методы исследования.** Нами исследованы эритроциты и тромбоциты периферической крови у 35 пациентов с политравмой (средний возраст  $43,1 \pm 17,6$  лет) с ISS > 15 баллов, госпитализированных в реанимационно-анестезиологическое отделение ГКБ № 21 г.Уфы, на гематологическом анализаторе Sysmex KX-21 в 1, 3, 7, 14, 21 и 30-е сутки. В качестве здорового контроля служили 20 волонтеров. Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета программ "Med Calc. Достоверность различий между средними величинами оценивали с помощью дисперсионного анализа. Достоверность изменений средних величин признавалась при вероятности ошибки  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В первые сутки после травмы количество эритроцитов снижалось на 49,1% ( $p < 0,01$ ), гемоглобина на 51,4% ( $p < 0,001$ ), гематокритного показателя на 54,6% ( $p < 0,001$ ) от здорового контроля, то есть наблюдалась тяжелая анемия. Однако при этом концентрация гемоглобина в эритроцитах не изменялась, что свидетельствовало о развитии нормохромной анемии. Разброс эритроцитов по размерам в первые сутки возрастал на 18,4% ( $p < 0,05$ ) и оставался высоким на всех этапах исследования, что свидетельствовало об увеличении числа молодых форм эритроцитов. Средний объем эритроцитов в первые сутки возрастал на 10,4% ( $p < 0,05$ ), к 3-м суткам приходил в норму и в последующие сроки не отличался от контроля. Общее количество эритроцитов и содержание гемоглобина в крови на всех этапах исследования были достоверно ниже контрольных значений ( $p < 0,05$ ). При этом содержание и кон-

центрация гемоглобина в эритроцитах в первые две недели оставались в пределах здорового контроля, то есть отмечалась картина нормохромной анемии. Однако к концу 2-й недели концентрация гемоглобина в эритроците снизилась на 2,6% ( $p < 0,05$ ), а на 21-е сутки на 7,4% ( $p < 0,001$ ), что свидетельствовало о развитии гипохромной анемии. К 30-м суткам концентрация гемоглобина в эритроците нормализовалась. Увеличение разброса эритроцитов по размерам на всех этапах исследования может свидетельствовать о появлении молодых форм эритроцитов, то есть об активации эритропоэза. Однако снижение концентрации гемоглобина в эритроцитах свидетельствует о нарушении процесса их созревания. Возможно, замедление синтеза гемоглобина в значительной мере было связано со снижением плазменного пула железа. Количество тромбоцитов в 1-е сутки снижалось на 55,2% ( $p < 0,001$ ), 3-и сутки — на 64,9% ( $p < 0,001$ ) и на 7-е сутки — на 36,9% ( $p < 0,01$ ) в сравнение с здоровым контролем. На 14 и 21-е сутки количество тромбоцитов возрастало соответственно на 64,3% ( $p < 0,001$ ) и 33,3% ( $p < 0,05$ ) и на 30-е сутки нормализовалось ( $p > 0,05$ ). Средний объем тромбоцитов в 1, 3, 7-е сутки увеличивался соответственно на 14,9, 19,7 и 16,7% ( $p < 0,05$ ), на 14-е сутки нормализовался и в последующие сроки не различался со здоровым контролем. В 1, 3, 7-е сутки возрастало также количество молодых тромбоцитов соответственно на 69%, 87% и 73% ( $p < 0,05$ ). Повышение среднего объема тромбоцитов, по всей видимости, было обусловлено увеличением доли молодых тромбоцитов, которые имеют больший объем.

**Выводы.** 1. При тяжелой сочетанной травме наблюдается тяжелая анемия, которая вначале носит нормо-, а к концу второй недели гипохромный характер. На всех этапах исследования наблюдается увеличение разброса эритроцитов по размерам, что может свидетельствовать о появлении молодых форм эритроцитов, то есть об активации эритропоэза. 2. Значительные расстройства претерпевает тромбоцитарный гомеостаз. Количество тромбоцитов в первые сутки снижается более чем в два раза. При этом наблюдается активация тромбоцитопоэза и основные показатели тромбоцитарного гомеостаза чрез 2–3 недели приходят в норму.

Галстян Г. М., Полеводова О. А., Гавриш А. Ю.

ФГБУ Гематологический научный центр МЗ РФ

### РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ, АНТИТРОМБИНА III И НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В РАЗВИТИИ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА АНТИТРОМБИНА III.

**Введение.** АТIII — гликопротеин, синтезируемый печенью, который ингибирует как внешний, так и внутренний пути свертывания, оказывает противовоспалительное действие.

**Материалы и методы.** В проспективное контролируемое исследование включены 29 больных гемобластозами в возрасте от 18 до 74 лет, у которых период агранулоцитоза осложнился септическим шоком. Больных рандомизировали на контрольную группу ( $n = 14$ ) и группу ( $n = 15$ ), получавшую концентрат АТ.

**Результаты.** При обследовании 65 больных гемобластозами с сепсисом плазменная активность АТ III была снижена (33–109%, медиана 67%) по сравнению с 10 больными гемобластозами без признаков инфекции (85–100%, медиана 91%). Активность АТ III у больных тяжелым сепсисом и септическим шоком была ниже (медиана 53,7%), чем у больных с сепсисом без полиорганной недостаточности (меди-

на 73,6%). Активность АТ в плазме повысилась только в группе АТ (до 127% на 4 сут). 28-суточная выживаемость была выше в группе АТ, чем в контроле ( $60 \pm 13\%$  против  $45 \pm 13\%$ ,  $p < 0,05$ ). Не было геморрагических осложнений во время лечения концентратом АТ. У 10 больных сепсисом с почечной и печеночно-почечной недостаточностью и выраженным дефицитом АТ III при проведении гемодиализа, гемодиализа использовали антикоагуляцию АТ III. Показаниями к антикоагуляции АТ III являлась плазменная активность АТ III ниже 60%, недостаточная эффективность гепаринотерапии, повышенная тромбогенность в экстракорпоральном контуре. АТ III вводился в виде постоянной инфузии в суточной дозе 1500–5000 МЕ. Процедуры проведены без осложнений. После нормализации уровня АТ III в плазме в дальнейшем проводилась антикоагуляция гепарином.

Гарифуллин А. Д., Волошин С. В., Кувшинов А. Ю., Шмидт А. В., Семенова Н. Ю., Бессмельцев С. С., Четчин А. В.

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

### ВЛИЯНИЕ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ И ВЕЛИЧИНЫ ОПУХОЛЕВОГО КЛОНА НА ДЛИТЕЛЬНОСТЬ БЕСПРОГРЕССИВНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

**Введение.** Комплексная поэтапная противомиеломная терапия (индукция, высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), консолидация и поддерживающая терапия) с использованием современных лекарственных препаратов и их комбинаций позволили улучшить эффективность лечения и длительность ремиссий. Несмотря на достижение полного ответа, у большинства пациентов возникает рецидив заболевания, который обусловлен остаточным клоном плазматических клеток.

**Цель.** Оценить влияние режимов индукционной терапии, ВДХТ с аутоТГСК и статуса мини-

мальной остаточной болезни на результаты терапии у больных множественной миеломой.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 52 больных множественной миеломой (ММ) (медиана возраста 55 лет, соотношение мужчины/женщины — 2,1:1). Индукционная терапия бортезомиб-содержащими программами (VD, CVD, VMP, PAD) проведена 36/52 (69%) пациентам, иммуномодулятор-содержащими (Thal+D, RD, VRD, PomD) — 14/52 (27%), только химиопрепаратами (EDAP) — 2/52 (4%). Аутологичная трансплантация костного мозга проведена 31 (59,6%) пациенту. Для определения первичного фенотипа опухолевых клеток

и оценки минимальной остаточной болезни (МОБ) костного мозга проводилось иммунофенотипирование клеток костного мозга на 5-цветном проточном цитометре. Идентификация клональных плазматических клеток осуществлялась с помощью панели моноклональных антител к CD38, CD138, CD45, CD19, CD20, CD27, CD56 и CD117. МОБ-негативный статус ответа на лечение определялся при количестве клональных плазматических клеток менее 0,01 %.

**Результаты.** МОБ-негативный ПО был достигнут у 23,8% (10/42) пациентов после проведения 4–6 циклов индукционной терапии. Частота МОБ-негативного статуса в группе «Бортезомиб» составила 31% (9/29), «Иммуномодуляторы» — 7,7% (1/13) ( $\chi^2 = 0,1$ ;  $p > 0,05$ ).

После проведения ВДХТ и аутоТГСК общая частота МОБ-негативного ответа увеличилась до 40,5% (17/42). Проведение ВДХТ и аутоТГСК позволило провести эрадикацию МОБ (клональные плазматические клетки при проточной цитометрии не определялись) у 4/11 пациентов. Один пациент с «цепной» ММ утратил МОБ-негативный статус через 3 месяца после аутоТГСК, что привело к развитию клинического рецидива через 6 месяцев от даты трансплантации. Проведение поддерживающей терапии бортезомибом или леналидомидом не позволило

добиться МОБ-негативного статуса ни у одного из исследуемых пациентов с наличием МОБ. Напротив, достижение МОБ-негативного статуса характеризовалось увеличением длительности БПВ у больных ММ. Медиана БПВ в группе МОБ+ составила 21 мес., в группе МОБ– составила 66 мес. ( $p = 0,0068$ ). При сравнении длительности БПВ у больных с ПО в группе МОБ– медиана БПВ также была достоверно выше, чем при МОБ+ статусе (66 и 48 мес., соответственно,  $p = 0,0045$ ). Наряду со статусом МОБ прогностическое значение определено и для опухолевой нагрузки. Так при величине опухолевой нагрузки менее 0,01% или ее отсутствии медиана БПВ составила 66 мес., при 0,01%–0,1% — 48 мес., при 0,1%–1% — 22 мес., при  $> 1\%$  — 10 мес. ( $p = 0,0009$ ).

**Выводы.** В результате исследования было определено негативное прогностическое значение наличия МОБ независимо от варианта достигнутого ответа, что ассоциировано с уменьшением длительности БПВ и развитием ранних рецидивов. Достижение контроля над МОБ является первостепенной задачей предотвращения рецидива ММ, что возможно при использовании ВДХТ с аутоТГСК. Влияние статуса МОБ и величины опухолевой нагрузки на длительность общей выживаемости требует продолжения исследования.

Глазанова Т. В.<sup>1</sup>, Чубукина Ж. В.<sup>1</sup>, Леванов А. Н.<sup>2</sup>, Шелехова Т. В.<sup>2</sup>, Шилова Е. Р.<sup>1</sup>,  
Кулагин А. Д.<sup>3</sup>, Дарская Е. И.<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Саратов;

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

## ДИНАМИКА ПНГ-КЛОНА У ПАЦИЕНТКИ С ТЯЖЕЛОЙ АА И АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

**Введение.** Известно, что проведение трансплантации костного мозга (ТКМ) больным с гемолитической формой пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ), включая больных АА/ПНГ, сопряжено с повышенным риском тяжелых осложнений и высокой смертностью. В связи с этим, проведение ТКМ данной категории больных не рекомендовалось. В настоящее время появление экулизумаба (Солириса), позволяющего предотвращать комплемент-зависимый гемолиз у пациентов с ПНГ, сделало возможным успешное проведение аллогенной ТКМ (алло-ТКМ)

даже у пациентов с выраженным гемолизом. Однако до настоящего времени опыт наблюдения пациентов с АА/ПНГ, получивших алло-ТКМ, остается ограниченным, в связи с чем описываемый клинический случай представляет интерес.

**Цель.** Описание динамики ПНГ-клона у пациентки после алло-ТГСК.

**Методы.** Диагностику ПНГ осуществляли с помощью многоцветной проточной цитометрии с использованием следующих сочетаний моноклональных антител: CD235a/CD59 для эритроцитов, FLAER/CD24/CD15/CD45 для

гранулоцитов и FLAER/CD14/CD64/CD45 для моноцитов в соответствии с международными рекомендациями.

**Результаты.** Пациентка 30 лет с тяжелой апластической анемией (АА), диагноз установлен в январе 2004 г. на основании комплексного обследования. После проведения комбинированной иммуносупрессивной терапии АТГ и циклоспорином получена частичная ремиссия, затем циклоsporин был отменен из-за плохой переносимости препарата. В 2007 г. отмечен рецидив, проведена симптоматическая терапия, в том числе трансфузии гемоконпонентов. С марта 2010 г. стали отмечаться признаки внутрисосудистого гемолиза и при обследовании в 2012 г. выявлен ПНГ-клон — 70% по данным проточной цитометрии. После предварительной вакцинации менингококковой тетравалентной вакциной с октября 2012 г. начата терапия Солирисом по стандартной схеме. В июне 2013 г. ПНГ-клон среди гранулоцитов и моноцитов составлял 98%, в последующем сохраняясь на этом уровне (исследования в июне 2014 г., январе и мае 2015 г.).

На фоне продолжающейся терапии Солирисом пациентка забеременела и в январе 2014 г. на сроке 38–39 недель путём кесарева сечения родила здорового ребёнка. Грудное вскармливание не проводилось. У пациентки сохранялась панцитопения и билирубинемия умеренной степени. В апреле 2014 г. терапия Солирисом была прервана в связи с отсутствием препарата.

В июне 2014 г. констатирован возврат к исходному течению ПНГ с выраженным внутрисосудистым гемолизом ( $LDG > 7 ВГН$ ), глубокой анемией с трансфузионной зависимостью. Выявлены признаки перенесенной ТЭЛА, начальные проявления лёгочной гипертензии и хронической болезни почек. Размер ПНГ-клона — 96%. Возобновление терапии Солирисом позволило достичь контроля комплемент-зависимого гемолиза, однако отмечалось нарастание панцитопении, свидетельствующее о прогрессии АА. В связи с этим в ноябре 2015 г. проведена родственная (от сестры) аллогенная трансплантация костного мозга, режим кондиционирования включал Солирис. Восстановление основных показателей крови — на 18-й день, на 21-й день костный мозг нормоцеллюлярный. Признаков РТПХ не отмечено. Сохранялся минорный ПНГ-клон среди гранулоцитов — 0,04%.

Через 100 дней после алло-ТКМ состояние пациентки было удовлетворительным, показатели крови полностью восстановились. Обследование в феврале 2016 г. и феврале 2017 г. не показало наличие ПНГ-клона, уровень ЛДГ в пределах нормы, Солирис не получает.

**Выводы.** Описываемый случай служит подтверждением того, что при наличии клинических показаний у пациентов с манифестной формой ПНГ, получающих терапию Солирисом, может успешно проводиться аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Грицаев С. В., Кострома И. И., Запreeва И. М., Чубукина Ж. В., Балашова В. А.,  
Тиранова С. А., Сельцер А. В., Потихонова Н. А., Бессмельцев С. С., Четкин А. В.

ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, Санкт-Петербург

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЖИМОВ ПРАЙМИРОВАНИЯ С ЦИКЛОФОСФАНОМ И ВИНOREЛБИНОМ

**Введение.** Оптимальная заготовка аутотрансплантата предполагает предсказуемость сроков проведения лейкоцитаферезов с получением  $\geq 2,0 \times 10^6/\text{кг}$  CD34+ клеток за один сеанс, приемлемый профиль миело- и органотоксичности режима праймирования с минимальным риском развития инфекционных осложнений, отсутствием потребности в интенсивной дезинтоксикационной терапии и госпитализации.

**Цель.** Сравнить сроки проведения лейкоцитаферезов, а также отдельные характеристики аутотрансплантата, заготовленного после режимов праймирования с введением проме-

жуточных доз циклофосфана (Цф) и винорелбина.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты заготовки аутотрансплантата, выполненных в 2015–16 гг. с применением Цф в дозе 3 г/м<sup>2</sup> (18 больных, группа 1) и винорелбина в дозе 35 мг/м<sup>2</sup> (19 больных, группа 2). Медиана возраста больных в группах составила 57 (31–65) и 56 (35–64) лет соответственно. В первой группе было 14 больных множественной миеломой (ММ) и 4 больных лимфомами, включая 3 неходжкинской лимфомой (НХЛ) и 1 лимфомой Ходжкина (ЛХ). В группе 2 было 16 больных ММ

и 3 больных лимфомами, из которых 1 НХЛ и 2 ЛХ. Все больные ММ в индукционном периоде получали бортезомиб. Леналидомид получали 4 (29%) больных в 1-й группе и 7 (44%) во второй группе, карфилзомиб — 1 и 3 больных соответственно. Лечение больных НХЛ и ЛХ проводили по стандартным схемам: R-CHOP, R-hyperCVAD, ABVD и BEACOPP.

**Результаты.** В группе 1 заготовка аутогранулянтата была осуществлена в 9–13 дни после введения Цф. Медиана — 11 день. Наибольшее число заготовок было осуществлено в 11 и 12 дни — у 12 (67%) больных. В группе 2 проведение лейкоцитаферезов было инициировано в 7–11 дни, медиана — 8-й день. При этом первый день сбора у 14 из 19 (74%) больных приходился на 8-й день. При сравнительном анализе таких показателей как медиана сеансов афереза (1 vs 1), медиана количества CD34+ клеток в 1 мл периферической крови перед началом первого сеанса лейкоцитафереза (171 vs 132), медиана количества заготовленных CD34+ клеток

в пересчете на вес больного (3,8 vs 4,4), а также медиана общего количества колоний, полученных после 14-дневного культивирования  $1 \times 10^5$  клеток продукта лейкоцитафереза (363 vs 459), значимых различий в группах не выявлено;  $p > 0,05$ . Число неудачных мобилизаций, определяемых как количество заготовленных CD34+ клеток менее  $2 \times 10^6/\text{кг}$ , было зафиксировано в 4 (22%) случаях в группе 1. Это были 3 больных лимфомами (2 НХЛ и 1 ЛХ) и 1 больной ММ. В группе 2 неудачных мобилизаций не было.

**Выводы.** Принципиальным различием между режимами мобилизации с введением промежуточных доз циклофосфана и винорелбина является срок заготовки, который у большинства больных, получивших винорелбин, приходится на 8 день. Для заключения о возможности уменьшения частоты неудачных мобилизаций при назначении винорелбина необходимо накопление дополнительного клинико-лабораторного материала.

с отсутствием ПР: 10,0% vs 42,9%; OR=6,895% CI: 1,7–27,6;  $p=0,0064$ . В группе 2 полная ремиссия была констатирована у 16 (55,2%) больных. В отличие от группы 1 характер морфологических находок и молекулярно-генетических аберраций не влиял на частоту ПР. Выявлена только тенденция к увеличению частоты

ПР в случае нормального кариотипа: 60,0% vs 23,1%; OR=5,095% CI: 0,96–26,1;  $p=0,067$

**Выводы.** Включение в индукционную схему 7+3 Ида в разовой дозе 12 мг/м<sup>2</sup> позволяет преодолеть негативное влияние неблагоприятных морфологических и молекулярно-генетических аберраций на результаты терапии.

Дашкевич Э. В.<sup>1</sup>, Веремеева В. В.<sup>2</sup>, Курлович И. В.<sup>3</sup>, Матач Е. А.<sup>4</sup>

<sup>1,2</sup> — Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», Минск, Республика Беларусь

<sup>3,4</sup> — Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Республика Беларусь

### ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С РИСКОМ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ

**Введение.** Наследственные тромбофилические дефекты усугубляют физиологическую гиперкоагуляцию во время беременности с последующими неблагоприятными событиями для беременной и плода (Блинецкая С.Л.). Гиперкоагуляционный синдром — строго очерченная коагулопатия, характеризующаяся повышенной готовностью к тромбозу, клинико-лабораторными признаками гиперкоагуляции, активации различных факторов и компонентов свертывания, снижением фибринолиза, но без наличия острого тромбоза (Воробьев А.И.). Согласно международной классификации болезней Всемирной организации здравоохранения к тромбофилии высокого риска относятся дефицит антитромбина, мутация гена фактора свертывания крови V Лейден и фактора II, дефицит протеинов C и S. Низкие риски развития тромбофилии обуславливаются мутациями генов метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), ингибитора тканевого активатора плазминогена (PAI), факторов свертывания (I, XII, XIII) и др.

**Цель.** Исследование и проведение сравнительного анализа состояния гемостаза женщин с риском наследственной тромбофилии, имеющих патологию беременности, и здоровых женщин с нормальным течением беременности.

**Материалы и методы.** Исследовали 275 историй родов беременных женщин, которые находились на лечении в РНПЦ «Мать и дитя» в 2013–2017 гг., и которым выполнялось генетическое исследование методом полимеразной цепной реакции с последующим электрофорезом. Из них основная группа — 182 пациентки с риском тромбофилии и группа контроля — 93

пациентки без патологии. Женщины основной группы получали низкомолекулярный гепарин в профилактической дозе в связи с лечением невынашивания беременности. Изучение гемостаза проводилось на основании тестов активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового индекса (ПТИ), концентрации фибриногена и D-димеров, определения протеина С, анти X активности. Указанные коагулологические тесты выполнялись на многоканальном коагулометре «Solar» с использованием реагентов НПО «Ренам», Россия. В качестве диагностических критериев для гиперкоагуляционного синдрома использовались следующие показатели: укорочение АЧТВ ( $R \leq 0,9$ ), увеличение ПТИ, увеличение концентрации фибриногена и D-димеров. Изменением показателя считалось отклонение от нормы на 10% и более. Углубленное исследование гемостаза с определением активности протеина С, анти X активности было проведено 10 пациенткам с выявленной мутацией гена, отвечающего за структуру А-субъединицы фактора свертывания XIII.

**Результаты.** Всем пациенткам основной группы было проведено генотипирование по генам, ассоциированным с развитием тромбозов, причем в 63% случаев имели место две и более мутации. Наиболее распространенными явились мутации, связанные с тромбофилией низкого риска: PAI, MTHFR, гена фактора свертывания XIII — 64,1%, 63,0%, 28,2% соответственно. Мутации генов тромбофилии высокого риска встречались в 8,8% (F V Leiden), 1,7% (дефицит антитромбина III), 1,1% (дефицит протеина S),

Грицаев С. В., Кострома И. И., Запруза И. М., Тиранова С. А., Мартынкевич И. С.,  
Ругаль В. И., Потихонова Н. А., Четкин А. В., Бессмельцев С. С.

ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, Санкт-Петербург

### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДАУНОРУБИЦИНА (45 МГ/М<sup>2</sup>) И ИДАРУБИЦИНА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ DE NOVO ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПЕРВОГО ИНДУКЦИОННОГО КУРСА

**Введение.** Принципиальным условием эффективности лечения больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) является достижение полной ремиссии (ПР) после первого индукционного курса (ИР). Способом улучшения результатов рассматривается увеличение разовой дозы даунорубина (Дауно) до 90 мг/м<sup>2</sup> или применение высокодозного цитарабина. В то же время не исключено, что не менее эффективным может оказаться назначение идарубина (Ида).

**Цель.** Сравнить частоту ПР после первого стандартного курса ИР по схеме 7+3 с введением Дауно 45 мг/м<sup>2</sup>/введение (группа 1) и Ида (группа 2) 12 мг/м<sup>2</sup>/введение и изучить влияние молекулярно-генетических аберраций на эффективность лечения.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов обследования и лечения 89 больных ОМЛ de novo. В группу вошли 60 больных в возрасте от 19 до 76 лет. Из них у 21 больного верифицирован M2 вариант ОМЛ.

Нормальный и комплексный кариотип имели место у 36 (60,0%) и 5 (8,3%) больных соответственно. Мутация FLT3-ITD обнаружена у 5 из 56 обследованных больных (8,9%), включая 2 больных с одновременной мутацией гена NPM1. Группу 2 составили 29 больных в возрасте от 28 до 71 года, включая 11 больных M2 вариантом. Нормальный и комплексный кариотип имели место у 13 (44,8%) и 4 (13,8%) больных соответственно. Мутация FLT3-ITD выявлена у 9 из 26 обследованных больных (34,6%), в том числе у 2 больных одновременно с мутацией гена NPM1.

**Результаты.** В группе 1 полная ремиссия была констатирована у 31 (51,7%) больного. Частота ПР была значимо выше при M2 варианте ОМЛ (48,4% vs 20,7%; OR=3,695% CI: 1,2–11,3;  $p=0,032$ ) и при мутационном статусе FLT3-ITD/NPM1- (93,1% vs 67,9%; OR=6,495% CI: 1,2–33,0;  $p=0,021$ ). Обнаружение хромосомных аберраций (за исключением благоприятных), независимо от их количества, ассоциировалось

1,1% (ген протромбина) случаев. В результате проведенного анализа в основной группе пациенток состояло 30,8% пациенток с укорочением АЧТВ ( $R < 0,89$ ), 42% пациенток с увеличением ПТИ (ПТИ  $> 110$ ), 29% пациенток с увеличением концентрации фибриногена ( $Fb > 6,0$  г/л), у 16,5% пациенток было повышенное содержание Д-димеров. Из них у 27,6% пациенток было обнаружено отклонение по двум и более показателям, что говорит о наличии гиперкоагуляционного синдрома у данных женщин. У 100% обследованных пациенток с мутацией гена F13A1 наблюдалась нормальная активность протеина С, и анти Ха активность находилась в пределах 0,1 МЕ/мл. В группе пациенток с нормальным

течением беременности было выделено 20% пациенток с укорочением АЧТВ, 28% с увеличением ПТИ, 11,8% с увеличением концентрации фибриногена. Из них у 16% было обнаружено отклонение по двум и более показателям, что говорит о наличии гиперкоагуляционного синдрома у данных пациенток.

**Выводы.** Тесты АЧТВ, ПТИ, уровень фибриногена и Д-димеров отражают состояние внешнего и внутреннего гемостаза. Нормокоагуляция подтверждает компенсацию этой системы при наличии низкого риска наследственных тромбофилий даже на фоне профилактического введения низкомолекулярных гепаринов.

Докшина И. А., Минаева Н. В., Лагунова О. Р., Зорина Н. В., Исаева Н. В., Федоровская Н. С., Зотина Е. Н., Хоробрых М. Н., Шерстнев Ф. С., Лянгузов А. В., Поздеев Н. М.

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

#### БЕНДАМУСТИНСОДЕРЖАЩИЕ РЕЖИМЫ В ЛЕЧЕНИИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ФОРМ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

**Введение.** Несмотря на успехи, достигнутые в лечении лимфомы Ходжкина (ЛХ), проблема терапии резистентных/рецидивных форм остается актуальной. Рецидивы развиваются более чем у 30% больных с локальными стадиями, у 40% — с распространенными стадиями ЛХ. От 5 до 20% пациентов имеют первичную резистентность к I линии терапии ЛХ. Разработанные для этих больных многочисленные режимы II линии терапии, включающие в себя цитостатики, не имеющие перекрестной резистентности с препаратами I линии (ДНАР, ICE и др.), позволяют достигать ремиссии у 30–50% больных, однако 5-летняя безрецидивная/бессобытийная выживаемость (БРВ/БСВ) не превышает 10–30%. Современной общепринятой тактикой лечения этой категории пациентов считается применение циторедуктивной терапии II линии, за которой, как правило, следует высокодозная химиотерапия (ВХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Поскольку глубина ответа на редукционную полихимиотерапию (ПХТ) до проведения аутоТГСК является одним из самых важных прогностических факторов, необходим дальнейший поиск альтернативных режимов II и последующих линий терапии, в том числе с применением новых лекарственных средств, обладающих приемлемой токсичностью и не влияющих на эф-

фективность мобилизации гемопоэтических стволовых клеток для последующей трансплантации.

**Цель.** Определить противоопухольевый ответ реиндукционного бендамустин-содержащего режима при неблагоприятных формах ЛХ с позиции частоты объективных ответов, токсичности, а также оценить возможности мобилизации стволовых кроветворных клеток (СКК).

**Материал и методы.** Под наблюдением находился 21 пациент с неблагоприятными формами ЛХ. Мужчин — 12, женщин — 9, в возрасте от 23 до 62 лет (медиана возраста 35 лет). Диагноз верифицирован на основании гистологического и иммуногистохимического исследований биопсийного материала. Иммунологическая идентификация опухолевых клеток проводилась по цитоплазматической экспрессии антигенов CD30+, CD15+. Инициальное лечение ЛХ у 11 больных представляло собой комбинированную химиолучевую терапию, у 10 — только ПХТ. Количество предшествующих курсов ПХТ — от 4 до 22. Длительность заболевания до начала исследования составила от 4 мес. до 7 лет. На момент включения в исследование 10 больных имели резистентную форму течения ЛХ, 1 — ранний рецидив, 2 — поздний рецидив, 8 — множественные рецидивы. В качестве циторедуктивного режима перед ВХТ применялся

протокол BeGEV+dexa (бендамустин, гемцитабин, винорельбин, дексаметазон). В качестве режима мобилизации (СКК) — схема BeGEV, без включения дексаметазона. После 2 курсов ПХТ проводилась оценка эффективности терапии с применением ПЭТ-КТ. Сбор СКК проводили после 1–2 курсов BeGEV. При сборе СКК анализировали абсолютное число полученных клеток CD34+/кг массы тела, количество аферезов для получения полноценного трансплантата, регистрировали нежелательные явления.

**Результаты.** Из 21 пациента при рестадировании у 6 установлена III стадия ЛХ, у 15 — IV. Наличие В-симптомов констатировано у 19 (90%) больных. Гистологические варианты распределились в следующем соотношении: нодулярный склероз — 62%, смешанно-клеточный вариант — 28,5%, лимфоидное истощение — 9,5%. Результаты терапии были следующие. Полная ремиссия (ПР), подтвержденная ПЭТ-КТ

достигнута у 8 (38%) больных после 2–3 курсов циторедуктивного бендамустинсодержащего режима. Частичная ремиссия (ЧР) установлена у 8 (38%) пациентов, стабилизация процесса — у 2 (9,5%), прогрессирование заболевания — у 2 (9,5%). Общий процент ответов достигнут 81 (у 19 из 21). Эффективность бендамустин-содержащего режима в качестве оценки мобилизации СКК оценена у 17 больных ЛХ. Медиана CD34+ клеток составила  $5,36 \times 10^6$ /кг (диапазон 2,6–9,6). Серьезных гематологических и негематологических осложнений и связанной с ними летальности не зарегистрировано.

**Выводы.** Бендамустинсодержащие режимы обладают высокой эффективностью, приемлемой токсичностью и могут использоваться как для преодоления резистентности и достижения повторных ремиссий у пациентов с неблагоприятными формами ЛХ перед аутоТГСК, так и для мобилизации СКК.

Дьяконов Д. А., Федоровская Н. С., Овсепян В. А., Фокина Е. С.

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

#### ПАТОМОРФОЛОГИЯ МЕГАКАРИОЦИТОВ В ТРЕПАНОБИОПТАТАХ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ МУТАЦИИ JAK2V617F

**Введение.** Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) относится к группе клональных Рn-негативных хронических миелопролиферативных неоплазий и характеризуется пролиферацией в костном мозге мегакариоцитарного ростка кроветворения. В основе развития заболевания лежит клональный процесс, развивающийся в результате злокачественной трансформации в ранних гемопоэтических предшественниках и активации JAK-STAT клеточного сигнального пути, регулирующих рост, дифференцировку, адгезию и апоптоз клеток мегакариоцитарного ряда. Обнаружить точечные мутации в гене киназы-передатчика сигнала (JAK2) — янускиназы рецептора эритропоэтина JAK2V617F удается приблизительно в 25–55% случаев. Известно, что в результате молекулярно-генетических нарушений и активации JAK-STAT сигнального пути, проявляющихся пролиферацией мегакариоцитарного ростка, происходит повышение числа тромбоцитов в периферической крови, а также морфологические и функциональные изменения мегакариоцитов. Однако в современной

литературе недостаточно данных, касающихся изучения патоморфологического состояния клеток мегакариоцитарного ряда в зависимости от наличия или отсутствия JAK2V617F мутации у пациентов с ЭТ. Сопоставление результатов расширит представление об особенностях течения болезни и даст дополнительную информацию для более точной оценки развития патологического процесса, прогноза заболевания и выбора терапевтической тактики.

**Цель.** Изучение патоморфологических особенностей мегакариоцитов в гистологических срезах костного мозга в зависимости от JAK2V617F статуса у пациентов с ЭТ.

**Материалы и методы.** Для анализа использовались биопсийные образцы костного мозга у 24 больных ЭТ. Группу 1 составили обследуемые, у которых были выявлены точечные мутации в гене JAK2V617F ( $n=13$ ); в группу 2 включены пациенты с отсутствием данной перестройки ( $n=11$ ). Сравнительный анализ осуществляли с образцами трепанобиоптатов от 9 доноров костного мозга, не имевших в анамнезе заболеваний

системы крови. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью непараметрического критерия Крускала-Уоллиса; при оценке качественных признаков применяли метод  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** У всех пациентов с ЭТ, в отличие от группы сравнения, отмечена выраженная односторонняя пролиферация элементов мегакариоцитопоза. Среднее количество CD61+ позитивных клеток в 1 поле зрения (при ок.  $\times 10$ , об.  $\times 40$ ) у больных составило 8,1 (6,7–9,3), что было статистически достоверно выше по сравнению с таковым в группе сравнения: 3,3 (0,6–4,2),  $p < 0,05$ . Значительная часть мегакариоцитов при ЭТ была представлена макроформами в виде крупных и гигантских клеток со зрелой морфологией; относительное их содержание составило 81,3 (67,1–92,3)%. У пациентов с установленной мутацией JAK2V617F количество таких мегакариоцитов было ниже по отношению ко 2 группе: 75,1 (58,4–90,7)% к 84,8 (73,1–98,1)%,  $p < 0,05$ . Остальная часть клеток мегакариоцитарного ряда при ЭТ была представлена элементами средних размеров, со зрелой морфологией хроматина, с гипосегментированными ядрами и узкой эозинофильной цитоплазмой — 18,7 (13,1–23,5)%. Их содержание было выше у боль-

ных с мутациями в гене JAK2V617F по сравнению с пациентами, у которых генетические аномалии отсутствовали: 24,9 (17,1–29,9)% к 15,2 (11,3–18,1)% соответственно,  $p < 0,05$ . Известно, что часть ядер клеток мегакариоцитарного ряда при ЭТ напоминает “кленовые листья” или “рога оленя”. В результате наших исследований выявлено, что относительное количество таких форм у всех больных составило 8,3 (4,5–10,8)%. У обследуемых 1 группы их количество было меньше по сравнению с лицами без наличия генетических перестроек: 5,7 (2,9–9,3)% к 10,8 (8,3–12,6)%,  $p < 0,05$ . У части пациентов встречались мегакариоциты с явлениями эмбриоплеза. Относительная частота встречаемости данного признака была статистически значимо выше по отношению к группе сравнения: 41,7% и 11,1% соответственно ( $p < 0,05$ ); однако не зависела от наличия мутаций в гене JAK2V617F: 56% случаев в 1 группе и 55% — во второй.

**Выводы.** Полученные данные отражают зависимость патоморфологических особенностей мегакариоцитов у больных ЭТ от наличия JAK2V617F мутации. Установленные изменения расширяют представление о течении патологического процесса и дают патоморфологам дополнительную диагностическую информацию при анализе ими состояния костного мозга у пациентов.

СОЭ до значительных цифр (60–70 мм/ч по методу Панченкова). Исключение составляет миелома Бенс-Джонса, несекретирующая миелома и плазмноклеточная миелома с секрецией иммуноглобулина D. При прогрессировании заболевания меняется картина периферической крови: развивается анемия, тромбоцитопения, нейтропения.

**Цель.** Проанализировать результаты лабораторных исследований на примере конкретного пациента с первичным плазмноклеточным лейкозом.

**Материалы и методы.** Приведены показатели периферической крови, биохимическое исследование сыворотки крови, мочи пациента К., 60 лет, впервые обратившегося с жалобами на ухудшение самочувствия, нарастающую слабость, боли в костях. Исследования выполнены на лабораторном оборудовании: автоматическом биохимическом анализаторе COBAS (Швейцария), автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XT-4000i (Япония), анализаторе мочи iQ200 (Iris, США).

**Результаты.** По данным гемограммы больного: гемоглобин — 84 г/л, эритроциты —  $2,6 \times 10^{12}$ /л, MCV — 98,4 фл, MCH — 32,7 пк, MCHC — 332 г/л, гематокрит — 25,3%; лейкоциты —  $28,3 \times 10^9$ /л, тромбоциты —  $35 \times 10^9$ /л, СОЭ — 68 мм/ч. Лейкоцитарная формула: бла-

сты — 1%, миелоциты — 4%, метамиелоциты — 1,5%, палочкоядерные нейтрофилы — 4%, сегментоядерные нейтрофилы — 10%, моноциты — 5%, эозинофилы — 1%, лимфоциты — 26%, плазматические клетки — 47,5% (абсолютное значение —  $13,5 \times 10^9$ /л). Нормоциты оксифильные 5 на 100 лейкоцитов. Общий белок сыворотки крови — 110 г/л, уровень М-протеина (Ig G) — 25 г/л,  $\beta_2$ -микроглобулин — 3,9 мкг/мл, креатинин сыворотки — 140 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации — 55,7 мл/мин/1,73\*м<sup>2</sup>, мочевины сыворотки крови — 8,85 ммоль/л, кальций сыворотки крови — 2,65 ммоль/л. Анализ мочи — лейкоциты 10–15 в поле зрения, эритроциты — 20–25 в поле зрения, цилиндры гиалиновые — 1–3 в поле зрения, белок мочи — 1,5 г/л.

**Выводы.** Таким образом, при лабораторном обследовании пациента в клиническом анализе крови выявлены анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз за счет плазмноклеточной гиперплазии (абсолютное значение плазмноклеточных —  $13,5 \times 10^9$ /л), что свидетельствует о несомненном опухолевом характере обнаруженных изменений. Комплекс клинико-лабораторных исследований позволил поставить диагноз — острый плазмноклеточный лейкоз. Приведенное клиническое наблюдение представляет интерес в связи с небольшой частотой встречаемости плазмноклеточного лейкоза.

Зими́на В. А.<sup>1</sup>, Балакова Н. И.<sup>1</sup>, Бессмельцев С. С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова,

<sup>2</sup> ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, Санкт-Петербург

## ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНОГО ПЛАЗМОКЛЕТОЧНОГО ЛЕЙКОЗА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

**Введение.** В практической деятельности врачей гематологов при трактовке результатов клинического анализа крови и выявлении отклонений от референтных величин, необходимо проводить дифференциальную диагностику опухолевого и реактивного характера изменений. Реактивный плазмцитоз может наблюдаться при инфекционном мононуклеозе, некоторых адено- и энтеровирусных инфекциях, лекарственных дерматитах и при этом не сопровождается появлением в периферической крови плазматических клеток с признаками атипичности, которые указывают на опухолевый плазмцитоз. Встречаются 2 формы плазмноклеточной гиперплазии: первичная (плазмноклеточный лейкоз, острый плазмобластный лейкоз) и вторичная, когда лейкомизация

наступает при прогрессировании множественной миеломы. Диагноз плазмноклеточного лейкоза считается достоверным, если содержание плазматических клеток в периферической крови более 20%, а абсолютное их количество превышает  $2,0 \times 10^9$ /л. Реже встречается острый плазмобластный лейкоз, при котором, как правило, лейкоцитоз больше  $60 \times 10^9$ /л, всегда резко выражена миелодепрессия, с развитием глубокой анемии и тромбоцитопении, с появлением в периферической крови и костном мозге плазмобластов, процентное содержание плазмобластов в миелограмме превышает 50%, развивается тяжелый иммунодефицит. При множественной миеломе картина периферической крови зависит от стадии болезни. Характерно повышение

Злотникова М. В., Семёнов Г. В., Карпенко Ф. Н., Расюк Е. Д.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», Минск, Республика Беларусь

## МНОГОУРОВНЕВАЯ ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА «HLA-ТИПИРОВАННЫЕ ДОНОРЫ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК» В ПРАКТИКЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

**Введение.** При трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) лимитирующим фактором является система главного комплекса гистосовместимости — HLA-система (Human Leukocyte Antigen). В Республике Беларусь долгое время не существовало собственного Республиканского регистра. Центральный Реестр потенциальных доноров ГСК в Республике Беларусь, функционирующий в рамках деятельности Единого Регистра трансплантации, насчитывает более 40.000 человек и его количество постоянно увеличивается. Возможность взаимодействия формируемого в Республике Беларусь реестра

доноров ГСК с регистрами других стран требует создания информационно-аналитической системы (ИАС), отвечающей современным требованиям.

**Цель.** Разработать и внедрить ИАС «HLA-типированные доноры Республики Беларусь для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток».

**Материалы и методы.** Главным и основным назначением информационно-аналитической системы «HLA-типированные доноры Республики Беларусь для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток» является внедрение в меди-

цинскую практику реестра «донор-реципиент HLA» с функциями сбора, накопления, обработки и предоставления информации с учетом HLA типированных доноров и реципиентов, а также аналитического компонента системы, обеспечивающего функции подбора пар «донор-реципиент» по результатам HLA-типирования и формирования отчетности. Разработан метод алгоритма взаимодействия организаций, занимающихся HLA-типированием.

**Результаты.** Определена структура и уровни функционального использования для регионального и республиканского звена потенциальных пользователей ИАС «HLA-типированные доноры Республики Беларусь для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток»: головное звено — РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий, УЗ «9-я городская клиническая больница г. Минска», РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии (проводят сбор, хранение, обработку информации, HLA-типирование по I и II классу, подбор пар-донор реципиент, проведение конфирматорных тестов); второе звено — областные станции переливания крови (Витебская, Гомельская, Гродненская, Могилевская, Бресткая и Минская) осуществляют сбор и хранение информации, HLA-типирование по I классу. Между головными организациями происходит двусторонний обмен информацией. Основными требованиями к системе ИАС при взаимодействии организаций и пользователей является доступ к данным только авторизованным пользователям с учетом их служебных полномочий, а также с учетом категории запрашиваемой информации; структура базы данных организована рациональным способом, исключая одновременную полную выгрузку информации, содержащейся в базе данных системы; технические средства, обеспечивающие

хранение информации, использование современных технологии, позволяющих обеспечить повышенную надежность хранения данных и оперативную замену оборудования (распределенная избыточная запись/считывание данных; независимые дисковые массивы; кластеризация); в состав системы входит специализированная подсистема резервного копирования и восстановления данных. Сбор и обработка информации должны осуществляться в рамках корпоративной телекоммуникационной сети (VPN сети) учреждений здравоохранения Министерства здравоохранения РБ, построенной на базе цифровых систем передачи данных (сети SDH) РУП «Белтелеком». Разработана актуальная для Республики Беларусь и соответствующая международным требованиям система проведения обследования доноров и реципиентов, начиная от тканевого типирования серологическими и молекулярно-генетическими методами и заканчивая использованием клеточного трансплантата. Использование ИАС позволит обеспечить эффективный подбор пары донор-реципиент с возможностью интеграции в информационную систему европейского банка данных.

**Выводы.** Значительная численность доноров крови, зарегистрированных в учреждениях службы крови, и высокие темпы рекрутирования доноров в Республике Беларусь позволяют считать возможным уже в ближайшее время включение Центрального реестра доноров ГСК Республики Беларусь в Международную ассоциацию доноров костного мозга. Созданная многоуровневая ИАС позволит осуществить среди многотысячного контингента доноров впервые созданного Центрального реестра поиск и селекцию совместимого с реципиентом по генам I класса HLA-A, — B, — C и генам II класса HLA-DR, — DQ аллогенного донора костного мозга.

**Зотова И. И., Капустин С. И., Дрижун Ю. С., Свитина С. П., Павлова А. А., Павлова И. Е., Бессмельцев С. С., Четчик А. В., Грицаев С. В.**

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии  
Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

### ОСОБЕННОСТИ АЛЛЕЛЬНОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ

**Введение.** Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) относится к числу орфанных заболеваний: ежегодная заболеваемость ИТП колеблется от 1,6 до 3,9 на 100 000 населения. Среди женщин заболевание встречается в 3–4 раза чаще мужчин. Основное клиническое проявление ИТП — геморрагический синдром. Тяжесть геморрагического синдрома, определяемая уровнем тромбоцитов в периферической крови, и соответственно клиническая картина заболевания, варьирует у отдельных больных ИТП. Не исключено, что тяжесть геморрагического синдрома отчасти опосредована генетическим фенотипом заболевания, который также может иметь индивидуальные особенности. Так рядом авторов было продемонстрировано влияние аллельного полиморфизма генов на риск возникновения ИТП и характер ответа на терапию.

**Цель.** Выявить особенности аллельного полиморфизма генов ряда провоспалительных цитокинов у больных ИТП, проживающих в Северо-западном регионе Российской Федерации.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 68 пациентов (59 женщин и 9 мужчин) с ИТП. Средний возраст составил 57 (от 24 до 77) лет. Средняя продолжительность ИТП — 7 (2–48) лет. У 19 (32,2%) женщин ИТП была выявлена в возрасте до 30 лет. У 26 (38,2%) пациентов (5 мужчин и 21 женщина) диагноз ИТП был поставлен в возрасте от 30 до 50 лет включительно. В группу с поздним началом заболевания (после 50 лет) вошли 23 (33,8%) больных: 4 мужчин и 19 женщин. Контрольную группу (КГ) составили 240 здоровых лиц, проживающих в Северо-западном регионе Российской Федерации. С помощью метода ПЦР и последующего рестрикционного анализа исследован однонуклеотидный полиморфизм в промоторных областях генов интерлейкина (ИЛ)-1b (–31 T/C), ИЛ-6 (–174 G/C), ИЛ-10 (–592 C/A) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF-A –308 G/A). Частоты встречаемости (ЧВ) генотипов определяли прямым подсчетом. Межгрупповые различия в рас-

пределении генотипов оценивались с помощью точного метода Фишера. Для расчета коэффициента «отношения шансов» (OR) с 95% доверительным интервалом (CI) и р-значения применялся статистический пакет GraphPad Prism 4.0.

**Результаты.** Генотип ИЛ-10–592CC встречался несколько чаще среди больных ИТП, чем в КГ: 65,7% против 54,0% соответственно; OR=1,6; 95% CI: 0,9–3,1; p=0,15. При этом ЧВ указанного варианта в группе больных была значимо выше у женщин: 71,2% против 25,0% у мужчин с ИТП; OR=7,4; 95% CI: 1,4–40,5; p=0,016. Сравнение с КГ обнаружило значимое увеличение ЧВ генотипа ИЛ-10–592CC в группе пациенток с ИТП: 71,2% против 54,0%; OR=2,1; 95% CI: 1,1–4,2; p=0,044. Напротив, в группе больных мужского пола наблюдалось существенное увеличение доли носителей аллеля –592A гена ИЛ-10: 75,0% против 46,0% в контроле; OR=3,5; 95% CI: 0,7–18,3; p=0,15. Для других изученных генов не было выявлено различий в распределении генотипов между группой больных ИТП и КГ, а также в зависимости от пола пациентов. В группе женщин с ранним дебютом ИТП было обнаружено почти двукратное увеличение ЧВ генотипа ИЛ-1b –31CC, по сравнению с остальными пациентами: 15,8% против 8,2% соответственно; OR=2,1; 95% CI: 0,4–10,5; p=0,39. Доля носителей аллеля TNF-A –308A была в 3 раза выше в группе больных моложе 50 лет: 26,7% против 8,7% у пациентов с поздним дебютом ИТП; OR=3,8; 95% CI: 0,8–18,8; p=0,12.

**Выводы.** Установлено, что генотип ИЛ-10–592CC является фактором риска развития ИТП у женщин. В свою очередь аллель –592A гена ИЛ-10 может быть вовлечен в патогенез ИТП у лиц мужского пола. Для выяснения роли аллельного полиморфизма генов ИЛ-1b и TNF-A в патогенезе ИТП и/или особенностях ответа на терапию необходимы дальнейшие исследования.



Зотина Е. Н., Игнатъев С. В., Лянгузов А. В., Докшина И. А.,  
Лагунова О. Р., Максимов О. Д., Ярыгин Д. Н.

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

### ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННЫЕ СОСТОЯНИЯ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ

**Введение.** Множественная миелома (ММ) — прогрессирующее лимфопрлиферативное заболевание, которое характеризуется плазмноклеточной инфильтрацией костного мозга, повышенным содержанием моноклонального иммуноглобулина (IgG, IgA, IgD или IgE) в сыворотке крови и/или белка Бенс-Джонса в моче и наличием остеолитических поражений скелета. К наиболее часто встречаемым осложнениям у больных ММ относятся тромботические осложнения, которые нередко являются непосредственной причиной смерти этих пациентов. К развитию гиперкоагуляции и повышению риска возникновения тромбозов при ММ могут приводить такие факторы, как диспротеинемия, активный ангиогенез в костном мозге, применение химиотерапии и глюкокортикостероидов. Работы, посвященные исследованиям в этой области, немногочисленны и поэтому актуальны.

**Цель.** Изучение показателей системы гемостаза у больных с впервые выявленной ММ на фоне проведения химиотерапии.

**Материалы и методы.** В исследование включено 30 больных с впервые выявленной ММ. Медиана возраста пациентов составила 64 года. Среди обследованных было 16 (53%) мужчин и 14 (47%) женщин. Диагноз ММ устанавливали согласно общепринятым критериям. IgG вариант ММ выявлен у 17 (57%), IgA вариант — у 5 (17%) и вариант Бенс-Джонса — у 8 (26%) больных. У 18 (60%) пациентов диагностирована II стадия, у 12 (40%) больных — III стадия заболевания по Durie-Salmon. Параметры свертывающей системы крови оценивали по следующим показателям: протромбиновый индекс (ПТИ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), концентрация фибриногена по Клауссу (Ф), тромбодинамика. Основными параметрами тромбодинамики являются начальная (Vi) и стационарная скорость роста сгустка (Vs), размер сгустка (CS), наличие спонтанных сгустков вдали от активатора свертывания, плотность сгустка (D) и время задержки роста сгустка (Tlag). Исследование показателей гемостаза всем пациентам проводили до начала проведения специфической противоопухолевой терапии и после 2 курсов индукционной химиотерапии с включением

бортезомиба. Группу сравнения составили 207 практически здоровых жителей Кировской области — доноров крови и ее компонентов, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.

**Результаты.** Результаты исследования представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения. Установлено, что у пациентов с впервые выявленной ММ скоростные параметры, размер сгустка и время задержки роста сгустка по данным тромбодинамики были смещены в область гиперкоагуляции по сравнению с контрольной группой: Vi=51,0±1,63 мкм/мин и 48,33±0,30 мкм/мин (p=0,018), Vs=30,2±1,43 мкм/мин и 25,5±0,17 мкм/мин (p=0,006), CS=1203,6±37,40 мкм и 1053,8±4,91 мкм (p=0,05), Tlag=1,3±0,04 мин и 1,1±0,01 (p<0,001). У 12 (40%) больных ММ наблюдалась выраженная гиперкоагуляция — появление спонтанных сгустков. Параметр плотности сгустка был в пределах нормальных значений: 25033,7±1011,24 и 2511,2±267,62 (p=0,813). Показатели свертывающей системы крови (ПТИ, АЧТВ, Ф) у больных с впервые выявленной ММ не отличались от показателей группы сравнения и составили 85,0±5,14%, 24,7±1,71 сек, 3,52±0,85 г/л, соответственно. После проведения 2 курсов индукционной химиотерапии у больных ММ по данным тромбодинамики сохранялось состояние гиперкоагуляции: Vi=53,0±1,76 мкм/мин, Vs=32,1±1,58 мкм/мин, CS=1237,2±36,25 мкм, Tlag=1,4±0,06 мин. У 13 (43%) пациентов наблюдалось появление спонтанных сгустков. Происходил сдвиг показателей ПТИ, АЧТВ, Ф в сторону гиперкоагуляции: 123,0±7,36%, 22,4±1,85 сек, 4,86±0,92 г/л.

**Выводы.** У больных с впервые выявленной ММ по данным тромбодинамики наблюдаются нарушения системы гемостаза со склонностью к гиперкоагуляции. На фоне проведения химиотерапии склонность к гиперкоагуляции сохраняется. Стандартные показатели свертывающей системы крови (ПТИ, АЧТВ, Ф) фиксировали нарушение гемостаза только после проведения химиотерапии.

Зотина Е. Н., Овсепян В. А., Шубенкина А. А.

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

### ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ХРОСОМНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

**Введение.** Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — это лимфопрлиферативное заболевание, возникающее вследствие мутаций в геноме В-лимфоцитов, которые приводят к трансформации и аномальному разрастанию отдельных В-клеточных клонов. Заболевание характеризуется разнообразной клинической картиной, неодинаковой длительностью болезни и ответом на терапию. Причины различного течения заболевания и неоднородности ответа на терапию при ХЛЛ остаются до конца не расшифрованными. В настоящее время имеется все больше подтверждений о решающей роли хромосомных нарушений в прогрессии данной опухоли.

**Цель.** Изучение прогностического значения хромосомных aberrаций у больных с впервые выявленным ХЛЛ.

**Материалы и методы.** В исследование включено 145 больных ХЛЛ в возрасте от 33 до 80 лет (медиана возраста — 61 год). Среди обследованных было 87 (60%) мужчин и 58 (40%) женщин. Диагноз ХЛЛ верифицировали согласно общепринятым критериям. Определение стадии заболевания проводили по классификации J. Binet. У 35 (24%) пациентов установлена стадия А, у 98 (68%) — стадия В и у 12 (8%) больных — стадия С. Медиана времени наблюдения за пациентами составила 68 месяцев (от 6 до 175 месяцев). Хромосомные аномалии в мононуклеарах периферической крови определяли методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH), используя зонды к локусам 13q14.3; 12p11-q11; 11q22.3 и 17p13.1. В каждом случае анализировали от 100 до 200 интерфазных ядер с четкими сигналами. Исследования проводили в момент постановки диагноза до начала проведения специфической терапии. Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение по программам «FCR» или «FCR-lite». Выбор режима терапии зависел от возраста и соматического статуса больного. В качестве временных показателей эффективности терапии использовали беспрогрессивную выживаемость (БПВ) и общую выживаемость (ОВ).

**Результаты.** Результаты исследования показали, что с помощью метода FISH нормаль-

ный кариотип был выявлен у 35 (24%) больных ХЛЛ. Хромосомные aberrации были обнаружены у 110 (76%) пациентов, из них — у 64 (58%) больных встречалось одно хромосомное нарушение, у 33 (30%) найдено две цитогенетических aberrации и у 13 (12%) обследованных выявлен сложный кариотип (три и более хромосомных аномалии). Наиболее частой хромосомной aberrацией у больных ХЛЛ являлась делеция 13q14, она была обнаружена у 73 (50%) пациентов. В качестве единственной хромосомной аномалии делеция 13q14 была выявлена у 40 (55%) больных, в сочетании с другими хромосомными нарушениями — у 33 (45%) пациентов. Реже встречались делеция 11q22 и трисомия 12 хромосомы — у 33 (23%) и 21 (15%) больных, соответственно. Делеция 17p13 обнаружена у 10 (7%) пациентов. Во всех случаях делеция 17p13 наблюдалась в сочетании с другими хромосомными аномалиями. Установлено, что у больных ХЛЛ, имеющих стадию А, достоверно реже выявлялись изменения кариотипа, чем у пациентов со стадиями В и С. У больных со стадией А хромосомные aberrации выявлены у 12 (34%) пациентов, тогда как у пациентов со стадиями В и С цитогенетические нарушения встречались у 98 (89%) больных (p<0,001). Наиболее короткая продолжительность жизни наблюдалась у пациентов со сложным кариотипом и с делецией 17p13. Медиана ОВ в данной группе равнялась 22 месяцам. У пациентов с делецией 11q23 и трисомией 12 хромосомы медиана ОВ равнялась 62 месяцам. У больных с изолированной делецией 13q14 и у лиц без хромосомных нарушений медиана ОВ не достигнута за период наблюдения (p<0,001). Медиана БПВ у пациентов с делецией 11q23 и трисомией 12 хромосомы составила 29 месяцев, у больных со сложным кариотипом и делецией 17p13—8 месяцев. Медиана БПВ у больных с нормальным кариотипом и изолированной делецией 13q14 равнялась 47 месяцам (p<0,001). Кроме того, выявление делеции 17p13 коррелировало с первичной рефрактерностью к флударабинсодержащим режимам терапии (p=0,013).

**Выводы.** Таким образом, вариант хромосомных аномалий является предиктором беспрогрессивной и общей выживаемости больных с впервые выявленным ХЛЛ. Оценка хромосом-

ных aberrаций необходима для идентификации пациентов с неблагоприятным течением ХЛЛ и может служить основой для разработки персонализированной терапии.

Иволгин Д. А.<sup>1,2</sup>, Енукашвили Н. И.<sup>1,2</sup>, Айзенштадт А. А.<sup>1</sup>, Адылов Ш. Ф.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Северо-Западный Государственный Медицинский Университет им. И. И. Мечникова», Минздрав России, НИЛ Клеточных технологий, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
<sup>2</sup> ООО Покровский Банк Стволовых клеток, Санкт-Петербург, Российская Федерация

### КУЛЬТИВИРОВАНИЕ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПУПОВИННОЙ КРОВИ — ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДИКИ

**Введение.** Культивирование стволовых клеток пуповинной крови (СК ПК) является одним из перспективных направлений по улучшению приживления, а, следовательно, повышению эффективности трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Для успешного культивирования необходимо соблюдать ряд требований: 1) увеличение числа клеток, 2) сохранение стволовости, 3) сохранение кариотипа (отсутствие хромосомных перестроек).

**Цель.** Подобрать условия выделения и очистки, а также культивирования ГСК, полученных из свежей ПК, для увеличения их количества, при сохранении стволовости.

**Материалы и методы.** ГСК выделяли из образцов ПК (n=18) на градиенте фикола с последующей сепарацией с использованием конъюгированных с магнитными частицами антител к поверхностному маркеру CD34 (Miltenyi Biotec, Германия). В процессе выделения тестировалось влияние коэффициента разведения ПК буфером и используемого буфера на чистоту выделения и жизнеспособность клеток.

Количество клеток рассчитывали согласно данным проточной цитометрии. Клетки (10<sup>4</sup>/мл) высевали на культуральные 6-луночные планшеты (TPP, Швейцария). В качестве фидерного слоя использовали мезенхимальные стволовые клетки. Клетки культивировали в среде IMDM, содержащей 20% заменителя сыворотки ВIT 9500, 10 ед пенициллина, 10 мкг стрептомицина и подобранную нами ранее оптимальную концентрацию цитокинов. Морфологический анализ колоний ГСК, растущих в метилцеллюлозной цитокинсодержащей среде, проводили согласно общепринятым методикам и внутреннему протоколу. Процент CD34+ и CD34+CD133+ клеток оценивали методом проточной цитометрии согласно протоколам производителей. Для окраски

использовали антитела к CD34 (BD Biosciences) и CD133 (Miltenyi Biotec). Жизнеспособность клеток оценивали с помощью флуоресцентного красителя 7-амино-актиномицина D (7-AAD).

**Результаты.** Было изучено влияние коэффициента разведения ПК буфером PBS (HyClone), содержащим 0,02% ЭДТА, а также влияние используемого при разведении буфера (раствор Хэнкса, HyClone+0,02% ЭДТА или PBS+0,02% ЭДТА) на чистоту выделения и жизнеспособность клеток, выделенных из ПК и культивированных. При подборе коэффициента разведения препаратов ПК установлено, что оптимальным для буфера PBS+0,02% ЭДТА перед центрифугированием на фиколле является разведение 1:1. При больших разведениях увеличивается процент CD34+ клеток в мононуклеарной фракции до и после сепарации (96–99% против 91% при разведении 1:1), однако снижается жизнеспособность клеток (34% при разведении 1:3 против 75% при разведении 1:1). Концентрация клеток через трое суток культивирования возросла до 8\*10<sup>4</sup>–10<sup>5</sup> клеток/мл, причем процент CD34+ клеток составлял 100%. Из CD34+ клеток 80% являлись CD133+, КОЕ-тест показал, что на 7-й день культивирования в метилцеллюлозной среде 85% составляют CFU-GM, 1,3% — CFU-M, 5,1% — CFU-G и 11,5% — BFU-E+CFU-E. Следует отметить появление к 7-му дню культивирования фибробластоподобных клеток в колониях, что говорит о присутствии других стволовых и прогениторных клеток в препаратах.

**Выводы.** 1. Подобранные условия пробоподготовки позволили выделить ГСК из свежей ПК с высокой степенью очистки (91–99%). 2. Полученные клетки сохраняют высокий пролиферативный потенциал. 3. В подобранных на сегодня условиях плюрипотентность сохраняется нестабильно, что может быть связано с отсутствием

в среде цитокина Flt-3. В направлении сохранения плюрипотентности планируется вести дальнейшую работу. 4. Перспективным представля-

ется изучение и овладение на практике методами выделения ГСК из замороженных образцов ПК с последующим культивированием.

Игнатъев С. В., Лянгузов А. В., Докшина И. А., Янченко В. А.,  
Татаурова И. П., Лагунова О. Р., Поздеев Н. М.

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

### ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНЫЙ КОЛИТ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

**Введение.** Псевдомембранозный колит (ПМК) — редкое заболевание, которое ассоциируется с антибактериальной терапией. Летальность при этом заболевании высокая и может достигать 30%. У онкогематологических больных на фоне высокодозной химиотерапии (ВХТ) могут развиваться фульминантные формы течения ПМК, при этом частота неблагоприятных исходов значительно возрастает и достигает 58%. Считается, что базисная медикаментозная терапия при фульминантном течении ПМК оказывается малоэффективной, что требует радикального хирургического вмешательства — иссечения пораженных участков кишечника.

**Цель.** Установить частоту встречаемости и проанализировать течение фульминантных форм псевдомембранозного колита у онкогематологических больных.

**Материалы и методы.** За последние 5 лет в гематологической клинике ВХТ получали 9779 пациентов, у 2 (0,02%) из них развилась фульминантная форма ПМК.

**Результаты.** Пациент 15 лет с диагнозом острый лимфобластный лейкоз, комбинированный рецидив 3 (поражение костного мозга и яичек). После ВХТ (FLAG-терапия с идорубицином) на фоне гипоплазии кроветворения (на 20 сутки) появились признаки колита с перитонической симптоматикой, что явилось показанием к лапаротомии. Интраоперационно установлены характерные для ПМК поражения правого отдела толстого кишечника. Ввиду тяжести состояния, гипоплазии кроветворения было решено ограничить объем операции до санации и дренирования брюшной полости. На фоне консервативной терапии и восстановления показателей

гемограммы развился некроз участков толстого кишечника, в связи с чем была выполнена правосторонняя гемиколонэктомия. Послеоперационный период протекал гладко, пациент был выписан в удовлетворительном состоянии. Пациентка 46 лет с диагнозом лимфома Ходжкина, 4А стадии с поражением медиастинальных лимфоузлов, печени, селезенки, легких, (первично-резистентная форма, прогрессирующее течение) после ВХТ — 4 курс В-GEV (2 линия терапии) — на 11 сутки развился энтероколит, сепсис, появились перитонические симптомы. При ревизии брюшной полости выявлено тотальное поражение толстого кишечника. Учитывая крайнюю степень тяжести состояния больной, колонэктомия была противопоказана, выполнена санация и дренирование брюшной полости. Состояние пациентки прогрессивно ухудшалось, на вторые сутки после операции констатирована смерть. В обоих случаях сопроводительная терапия начиналась с первого дня ВХТ и включала противомикробный препарат ко-тримоксазол. По данным бактериологических высевов (кала и крови) ПМК был осложнен pseudomonas aeruginosa (РА).

**Выводы.** ПМК с фульминантным течением является редким осложнением у онкогематологических больных. Причина его развития полиэтиологична — клиническая картина ПМК развивалась на фоне применения энтеротоксичных препаратов (цитарабин и винорельбин), выраженного вторичного иммунодефицита, контаминации РА. Ввиду тяжести состояния, ни у одного из пациентов одномоментную радикальную операцию выполнить не удалось. Летальность при фульминантном течении ПМК составила 50%.

Капустин С. И., Рыбакова Л. П., Каргин В. Д., Алексанян Л. Р., Бураков В. В.,  
Свитина С. П., Титов А. Г., Солдатенков В. Е., Комиссаров К. А., Четкин А. В.

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии  
Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

### ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РАЗВИТИЕМ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА, У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ГЕМОФИЛИЕЙ

**Введение.** Течение тяжелой формы гемофилии зачастую сопряжено с поражением суставов, приводящим к снижению качества жизни и инвалидизации этой группы пациентов. Отложение дериватов железа лизированной крови в полость сустава вследствие рецидивирующих геморрагических эпизодов приводит к активации таких процессов, как воспаление и оксидативный стресс (ОС), способствующих развитию у больных гемофилией хронической артропатии. Неблагоприятное влияние внешних факторов может усугубляться наличием генетической предрасположенности к развитию ОС или/и снижению активности антиокислительной системы. К настоящему времени данные об особенностях аллельного полиморфизма генов, ассоциированных с развитием оксидативного стресса, у больных с тяжелой гемофилией практически отсутствуют.

**Цель.** Установить особенности аллельного полиморфизма некоторых генов, ассоциированных с развитием оксидативного стресса, у больных с тяжелым течением гемофилии.

**Материалы и методы.** Была изучена группа из 71 больного с тяжелой гемофилией А или В (62 и 9 пациентов соответственно). У всех больных наблюдался остеоартроз крупных суставов, с частотой внутрисуставных кровотечений от 6 до 13 эпизодов в год. Контрольную группу (КГ) составили 255 здоровых мужчин. С помощью метода ПЦР и последующего рестрикционного анализа проводили генотипирование полиморфизма генов метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR C677T), апополипротеина Е (ApoE e2/e3/e4), параоксоназы (PON1 Gln192Arg), катала-

зы (CAT C-262T) и плазменной глутатион пероксидазы (GPX3 T-65C). Статистические различия в распределении генотипов между группой больных и КГ оценивали с помощью точного метода Фишера. Для расчета коэффициента «отношения шансов» (OR) с 95% доверительным интервалом (CI) и р-значения применялся статистический пакет GraphPad Prism 4.0.

**Результаты.** Было выявлено необычное распределение генотипов ApoE в группе больных гемофилией. Отсутствие аллеля e3 наблюдалось у 7 (9,9%) пациентов, что более чем в 3 раза превышало соответствующий показатель в контроле — 3,1% (OR=3,4; 95% CI: 1,2–9,7; p=0,025). В частности, частота встречаемости генотипа ApoE e2/e2 была в 10 раз выше в группе больных (4,2% против 0,4% в КГ, OR=11,2; 95% CI: 1,1–109,5; p=0,034). Варианты ApoE e2/e4 и e4/e4 также встречались чаще среди пациентов, чем в группе здоровых лиц (2,8% против 0,8% и 2,8% против 2,0% соответственно). Кроме того, в группе больных была обнаружена положительная ассоциация между вариантом PON1 192Gln/Gln и гетерозиготным генотипом GPX3–65TC (OR=5,8; 95% CI: 1,3–25,7; p=0,021). Сочетание указанных генотипов PON1 и GPX3 более чем в 5 раз чаще обнаруживалось в группе больных, чем в КГ (8,5% против 1,6% соответственно, OR=5,5; 95% CI: 1,3–22,8; p=0,016).

**Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о том, что варианты генов ApoE, PON1 и GPX3, ассоциированные с развитием оксидативных нарушений, играют важную роль как предикторы в диагностике коморбидных состояний у больных с тяжелой гемофилией.

Каргин В. Д., Солдатенков В. Е., Капустин С. И., Шмелева В. М., Алексанян Л. Р.,  
Рыбакова Л. П., Смирнова О. А., Папаян Л. П., Четкин А. В., Бессмельцев С. С.,  
Комиссаров К. А., Бураков В. В., Титов А. Г.

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии  
Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

### ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ В ГЕНЕЗЕ ОКСИДАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ГЕМОФИЛИИ

**Введение.** Коморбидные состояния в настоящее время часто осложняют основное заболевание коагулопатией, знание их генеза и проявлений позволяет изучить способы своевременной диагностики и лечения. Хронические макро- и микрогеморрагии в суставные и мышечные ткани, пожизненная заместительная профилактика дефицитными факторами может провоцировать метаболические нарушения и усугублять тяжесть течения гемофилии, приводить к возникновению и прогрессированию сопутствующих и конкурентных заболеваний.

**Цель.** Исследование сопряженности оксидативно-антиокислительных реакций и уровня гомоцистеина как индуктора оксидации у больных с тяжелым течением гемофилии

**Материалы и методы.** 69 больных с тяжелым течением гемофилии А и В, геномная ДНК 71 пациентов. Интенсивность процессов ПОЛ исследовали по уровню малонового диальдегида (МДА), антиокислительную систему (АОС) по активности ферментов: супероксиддисмутаза (СОД), каталазы (КАТ), нетиоловых групп (НТГ). Исследовали: содержание гомоцистеина в плазме; частоты генотипов МТГФР, А192G пароксаназы, СТ262 каталазы, GPX3 TC65 глутатион пероксидазы; проводили определение антител к вирусу гепатита С (ВГС).

**Результаты.** Определена частота гипергомоцистеинемии (ГГЦ) как индуктора оксидативного стресса (ОС), которая составила у больных 34,70% против 8% в популяции Северо-Запада России. У больных гемофилией с ГГЦ установлена активация генерации липоперекисей (ПОЛ) по увеличенному содержанию промежуточного продукта МДА  $-17,93 \pm 93$  против  $11,0 \pm 0,9$  ( $p < 0,05$ ) в норме и несбалансированность их

детоксикации по снижению коэффициента супероксиддисмутаза / каталазы с 21 нормы до 10,7. Выявлено снижение активности глутатионпероксидазы по уровню содержания НТГ ( $0,2 \pm 0,03$  против  $0,34 \pm 0,02$  нормы,  $p < 0,05$ ), являющейся важнейшим компонентом АОС ряда тканей, что указывает на потребление восстановленного глутатиона НТГ при утилизации свободных радикалов у больных гемофилией с ГГЦ. Частота ВГС в данной группе составила 75% против 57,7% у лиц без гипергомоцистеинемии. Данные генетических исследований продемонстрировали высокую генетическую нагрузку, обусловленную полиморфизмом СТ677 МТГФР, которая связана с повышенной экспрессией ГГЦ. Полиморфизм генов АОС: А192G пароксаназы, СЕ262 каталазы диагностирован у 62,5% и 29,1% пациентов с ГГЦ, ассоциируется с экспрессией указанных ферментов, пониженной каталитической активностью и с риском дисфункции антиокислительной защиты.

**Выводы.** 1. Выявленная гипергомоцистеинемия у 39% больных с тяжелой формой гемофилии сопровождается активацией ПОЛ и дисбалансом антиоксидативной системы. 2. Предикторами риска оксидативных нарушений и ГГЦ у больных с тяжелым течением гемофилии могут служить носительство полиморфизмов генов МТГФР С677Т, пароксаназы PON А192G и глутатионпероксидазы GPX3Т65С. 3. Высокая частота встречаемости маркеров ВГС у больных гемофилией как с ГГЦ (75%), так и в общей группе обследованных (63,7%), сочетаются со снижением каталитической активности основных ферментов антиокислительной защиты.

Кацадзе Ю. Л., Красовская Г. А., Сумская Г. Ф., Корзо Т. М.

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург,  
ФГБУ «Родильный дом № 6 г. Санкт-Петербург»

**ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ НИР В ПРАКТИКУ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗОВ И КРОВОТЕЧЕНИЙ В ГОРОДСКИХ АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ СТАЦИОНАРАХ ГОРОДА ЛЕНИНГРАДА — САНК-ПЕТЕРБУРГА**

С 1981 г., вот уже более 35 лет, на базе Родильного дома № 6 имени профессора В. Ф. Снегирева, успешно работает Городской гематологический акушерский центр (ГГАЦ), созданный по инициативе и при непосредственном участии выдающихся деятелей отечественной медицины проф. Зои Дмитриевны Федоровой (Ленинградский НИИ переливания крови) и проф. Маргариты Александровны Репиной (каф. акушерства и гинекологии Ленинградского Государственного института усовершенствования врачей (ГИДУВ)). Практическим исполнителем и организатором успешной работы центра все эти годы была его заведующая к. м. н. Галина Алексеевна Красовская (врач лаборант и гематолог высшей категории). В основу деятельности центра были положены предшествующие в 40–60-е годы научно-практические исследования Ленинградского НИИ переливания крови (ЛИПК, ныне ФГБУ «Российский НИИГТ», научный руководитель академик Антонин Николаевич Филатов, директор к. м. н. Александр Демидович Беляков). Организованная в 1958 г. академическая группа (М. А. Котовщикова) при хирургической клинике, а с 1963 г. лаборатория свертывания крови (З. Д. Федорова), явились научной базой, решающей методические проблемы, обеспечение диагностическими реагентами и гемостатическими гемокомпонентами, необходимыми для медицинской помощи женщинам с наследственными и приобретенными нарушениями системы гемостаза, с тромбозами и кровотечениями. Кроме того, для этой цели в 1967 г. с помощью ЛИПК в составе городской станции скорой помощи была создана, реанимационная специализированная гематологическая бригада, выезжавшая в стационары и родильные дома для лечения профузных, угрожающих жизни кровотечений, работавшая под непосредственным руководством З. Д. Федоровой и с участием всех сотрудников лаборатории. В 1979 г. впервые в нашей стране был открыт Республиканский центр по лечению гемофилии (РЦЛГ), также существующий до настоящего времени в комплексе с городским.

Организация ГГАЦ в 1981 г. явилась внедрением выводов докторской диссертации З. Д. Федоровой (1969 г., «Диагностика и лечение острых кровотечений, обусловленных нарушением свертывающей системы крови»), включающей данные практической и научной работы реанимационной бригады (кандидатские диссертации Ю. Н. Поляцкой, Б. А. Барышева, А. З. Ханина, Л. Б. Левченко и врача гинеколога И. А. Озерца). Г. А. Красовская явилась хорошим организатором практической работы ГГАЦ, которая проводилась в тесном сотрудничестве, а в первые годы в рамках НИР лаборатории свертывания крови и обеспечением стандартными реагентами для лабораторных исследований. В результате были определены колебания показателей коагулограммы по триместрам нормально протекающей беременности, особенности нарушений гемостаза при токсикозах беременности, при анемиях и в родах, осложненных, оперативными вмешательствами. Впервые в нашей стране в 80-е годы внедрены методы оценки состояния компенсаторных возможностей организма и ауторегуляции системы гемостаза: уровня физиологических эндогенных антикоагулянтов и патологических циркулирующих ингибиторов волчаночного типа. Таким образом, уже в те годы была обоснована и внедрена в повседневную практику диагностика и патогенетическая коррекция тромбофилии (д. м. н. Ю. Л. Кацадзе). В 90-е годы, соответственно мировым стандартам было начато применение низкомолекулярных гепаринов в послеродовом и послеоперационном периоде, дезагрегантной и противоанемической терапии, что было обосновано в защищенных сотрудницами 4-х кандидатских диссертациях (Г. Ф. Сумская, Н. К. Николаева, Н. А. Мазепова, Т. М. Корзо), публикациях, методических рекомендациях и докладах на всесоюзных и зарубежных конференциях. В этих работах наряду с клоттинговыми тестами использовался новейший в то время иммуноферментный анализ (ELISA) для определения фрагментов протромбина (F1+2) и уровень тромбин-антитромбинового комплекса

(ТАТ), признанных маркеров активации тромбоногеза и соответственно диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Применялись новые методы диагностики тромбоцитопатий и коагулопатий, болезни Виллебранда и патологических циркулирующих ингибиторов: волчаночного антикоагулянта (ВА) и ингибитора внешнего пути тромбоногеза, ответственных за повторные самопроизвольные абортты. С конца 90-х годов в ГГАЦ стали применяться генетические исследования для выявления различных вариантов наследственной тромбофилии (проф. М. Н. Блинов, проф. С. И. Капустин). В ГГАЦ в рамках обязательного медицинского страхования (ОМС) ежегодно оказывается помощь от 8 до 12 тыс. пациенток. По положению, утвержденному в 1981 г., в состав центра входят лаборатория и кабинет амбулаторного приема. Штаты: зав. отд. (врач-лаборант) — 1, врачей лаборантов — 1,5, гинекологов — 1, гематологов — 1,5, фельдшеров-лаборантов — 6, санитарок 2 ставки. В качестве примера объема работы представим отчет за 2014 год: в кабинете врача-гематолога было выполнено 9843 консультации, с учетом динамического наблюдения и обследования, а также повторных обращений женщин, направленных из родильных домов и женских консультаций города и Ленинградской области. Впервые выявлены отклонения в анализах крови у 5563 человек. Под наблюдение гематолога взято на учет 4286 человек. Повторные визиты потребовались 2193 беременным и 246 родильницам. В течение года под наблюдением было 2439 женщин с отклонениями в гематологических анализах (фактически всем было рекомендовано лечение). В структуре заболеваемости наибольшие группы составляют анемии различной степени тяжести (3367 — это 43% от всех наблюдений), у 35% пациенток гестоз (2311 женщин), а также варикозная болезнь у 2159 пациенток

(34%). Кроме того, тромбоз вен голени у 63-х (4,1%), ТЭЛА у 9-ти (1,1%), ОНМК в анамнезе у 26-ти пациенток (1,8%). Признаки латентного ДВС синдрома определялись в виде: тромбоцитопении у 1352 женщин (16%), из них менее  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ ; у 78-ми пациенток, тромбоцитопатии у 173 женщин (8,3%). Кроме того, аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура у 49 (из которых у 8-ми в сочетании со спленомегалией), болезнь Виллебранда у 23 пациенток (1,7%), геморрагический васкулит у 19, лейкомоидная реакция у 14 женщин, лимфогранулематоз у 8 пациенток. При лабораторном генетическом исследовании 6-ти генов, ассоциированных с наследственной тромбофилией, обнаружены мутации плазменных факторов ф. V Leiden у 134 женщин (5,5%) и ф. II-протромбина, у 89 женщин (4,7%), полиморфизм тромбоцитарных гликопротеинов, гена фибриногена, ингибитора активатора плазминогена, ферментов фолатного цикла, ответственных за гипергомоцистеинемию. Детальное обследование беременных дает возможность профилактировать осложнения путем своевременной направленной коррекции выявленных нарушений и таким образом улучшить родовспоможение. Эта работа осуществляется постоянно врачами центра в роддоме и женских консультациях города. Продолжается тесный контакт ГГАЦ с лабораторией свертывания крови института, руководимой профессором д. м. н. Людмилой Петровной Папаян. С внедрением новых технологий в акушерстве и гинекологии и средств, способных влиять на систему гемостаза, особенно актуальным является совместное участие клиницистов и лабораторной службы, помогающей контролировать коррекцию гемостаза, индивидуализировать терапию и предотвращать угрожающие жизни женщины и ребенка осложнения.

Киселева А. Н., Бутина Е. В., Зайцева Г. А.

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

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И БЕЛКОВ ФОЛАТНОГО ОБМЕНА ПРИ РЕПРОДУКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ У ЖЕНЩИН**

**Введение.** При изучении природы возникновения репродуктивных расстройств особое место занимает вопрос о влиянии генов, располагающихся к тромбофилии и нарушениям

фолатного обмена. Механизмы нарушения фертильности крайне разнообразны, среди них особое место занимает большинство генетических форм тромбофилии, гипергомоцистеинемия

и неправильное функционирование процессов метилирования ДНК.

**Цель.** Дать оценку частоты встречаемости полиморфных генов системы гемостаза и белков фолатного цикла (F2, F5, F7, F13, FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1, MTHFR:677, MTHFR:1298, MTR:2756, MTRR:66) у женщин с репродуктивной дисфункцией и женщин без нарушений фертильности.

**Материалы и методы.** Исследование осуществляли методом ПЦР в режиме реального времени на детектирующем амплификаторе ДТ-96 с комплектами реагентов для определения генетических полиморфизмов (ООО «ДНК Технология», Россия). Статистическая обработка данных была выполнена с помощью критерия  $\chi^2$ .

Проведена оценка частоты встречаемости полиморфизма генов, ассоциированных с тромбофилией и протромботическими состояниями, у 538 женщин и генов фолатного обмена у 236 женщин с репродуктивной дисфункцией: 1 группа — женщины с первичным бесплодием, без анатомических, инфекционных и гормональных факторов (115/35); 2 группа — женщины со срочными родами и репродуктивными потерями (183/102); 3 группа — женщины с осложненными беременностями (рождение детей до 37 недель, отслойка плаценты, умеренная преэклампсия) (72/35); 4 группа — женщины с 2 неразвивающимися беременностями (99/44); 5 группа — женщины с 3 и более замершими беременностями (69/20). В группу сравнения включили женщин с несколькими срочными родами без отягощенного акушерского анамнеза и наследственной тенденции к образованию тромбов (114/72).

**Результаты.** Установлено, что в группах женщин с первичным бесплодием и осложненными беременностями встречаемость гетерозиготной формы гена ITGB3 составила 34,8% и 36,1%, соответственно, а в группе сравнения — 19,3% ( $p < 0,05$ ). Генотип A/G полиморфизма MTR:2756 регистрировался достоверно чаще у женщин с первичным бесплодием, срочными родами и репродуктивными неудачами, с 2 неразвивающимися беременностями в 42,9%, 51,0% и 45,5% случаев, соответственно. В группе сравнения его частота составила 21,4% ( $p < 0,05$ ). Частота выявления гомозиготной формы полиморфизма MTHFR:1298 имеет статистическую значимость у женщин с осложненными беременностями — 20,0% (в группе сравнения — 5,7%) ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Проведена оценка частоты встречаемости аллелей генов, предрасполагающих к тромбозам и нарушениям фолатного обмена, у 774 женщин с репродуктивными нарушениями и 114 женщин без фертильных расстройств. Достоверное увеличение частоты выявления гетерозиготной формы гена ITGB3 зафиксировано у женщин с первичным бесплодием и осложненными беременностями. Частота генотипа C/C полиморфизма MTHFR:1298 имеет статистическую значимость для женщин с осложненными беременностями. Гетерозиготная форма гена MTR:2756 характерна для женщин с первичным бесплодием, срочными родами и репродуктивными неудачами, 2 неразвивающимися беременностями. Влияние полиморфизма остальных генов на наступление, течение и исход беременности не подтверждено.

**Климова О. У., Добронравов А. В., Рудакова Т. А.,  
Бабенко Е. В., Кулагин А. Д., Афанасьев Б. В.**

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова»  
Министерства здравоохранения РФ; НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии  
им. Р. М. Горбачевой, г. Санкт-Петербург

### ЧАСТОТА, ХАРАКТЕРИСТИКА И ИСХОДЫ ТРОМБОЗОВ ПРИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИИ

**Введение.** Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — редкое клональное заболевание крови, характеризующееся внутрисосудистым гемолизом, тромбозами и костномозговой недостаточностью. Тромбоэмболические осложнения являются ведущей причиной смертности при ПНГ. Масштабных исследований данной проблемы в России не проводилось.

**Цель.** Оценить частоту, клиническую характеристику и прогноз тромбоэмболических событий (ТС) в репрезентативной когорте больных с ПНГ.

**Материалы и методы.** В ретроспективном и проспективном анализе изучены манифестные ТС у пациентов классической ПНГ и активной гемолитической ПНГ, связанной с апластиче-

ской анемией (АА/ПНГ). При расчете кумулятивной частоты ТС в качестве конкурирующих рисков учитывались смерть от других причин и аллогенная ТКМ. Пациенты без ТС цензурировались на момент последнего контакта или начала таргетной антикомплементарной терапии экулизумабом.

**Результаты.** В исследование включено всего 301 больных с классической ( $n=150$ ) и АА/ПНГ ( $n=151$ ), в том числе 175 — в проспективной фазе исследования в период 2011–2017 гг. В общей сложности 149 манифестных ТС (медиана 1, 1–12) развились у 76 из 301 (25%). Кумулятивная частота первого ТС составила 31% (95% ДИ, 25–39) и 45% (95% ДИ, 36–56) в течение 10 и 20 лет от дебюта заболевания соответственно. Повторные ТС развились у 37 из 76 больных (49%) с кумулятивной частотой 31% (95% ДИ, 22–44) и 50% (95% ДИ, 38–64) в течение 1 года и 5 лет соответственно с медианой времени от первого ТС 0,6 года (0,02–10). Рутинная вторичная антикоагулянтная профилактика достоверно не снижала кумулятивную частоту повторных ТС. Венозные ТС имелись у 49 (65%), артериальные — у 16 (21%), венозные и артериальные у 11 (14%) больных. Среди всех

149 ТС удельный вес венозных и артериальных тромбозов составил 74% и 26% соответственно. Преобладающими локализациями венозных ТС были глубокие (24%), интраабдоминальные (19%), поверхностные (14%) и церебральные (5%) вены, а также ТЭЛА (11%). Ишемический инсульт (19%) и инфаркт миокарда (5%) были основными артериальными ТС. ТС были ассоциированы с повышенным риском развития острого повреждения почек, хронической болезни почек и легочной гипертензии. Общая выживаемость 27 больных с ТС, не получавших таргетную терапию, составила 59% и 40% в течение 5 и 10 лет соответственно после первого тромботического эпизода. В противоположность этому, общая выживаемость 49 больных, получавших таргетную терапию, составила 82% в течение 4 лет от начала терапии.

**Выводы.** Результаты исследования подтверждают высокую частоту развития и связь ТС с органами осложнениями при естественном течении ПНГ. Неэффективность вторичной антикоагулянтной профилактики и неблагоприятный прогноз ТС требуют раннего назначения таргетной антикомплементарной терапии.

**Кобиланская В. А., Бессмельцев С. С., Морозова Т. В., Шилова Е. Р.**

ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России»

### ИЗМЕНЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ В СТАДИИ РЕМИССИИ

**Введение.** Первое описание заболевания, сделанное П. Эрлихом (P. Ehrlich), относится к 1888 г. Этиология заболевания в 70–80% случаев неизвестна (идиопатические формы), а в остальных возникновение АА связывают с различными химическими, физическими факторами, инфекциями (постгепатитные АА, формы, ассоциированные с цитомегаловирусной, парвовирусной инфекцией и др.). Наиболее частыми являются приобретенные формы АА, но до 15–20% случаев заболевания могут составлять конституциональные / врожденные варианты (анемия Фанкони, анемия, ассоциированная с дискератозом), сопровождающиеся различными цитогенетическими аномалиями. Выделяется также вариант АА, ассоциированный с пароксизмальной ночной гемоглобинурией: АА/ПНГ. Согласно современным представлениям, основанным на многочисленных культу-

ральных, электронно-микроскопических, иммунологических методах исследования, основным патогенетическим механизмом развития аплазии кроветворения при АА является иммуноопосредованное повреждение кроветворной стволовой клетки. Одновременно не исключаются функциональный дефект стволовых кроветворных клеток и патология кроветворного микроокружения. В результате этого в организме развивается панцитопения, одним из основных проявлений которой является геморрагический синдром. Выраженный геморрагический синдром у больных АА связывают с тромбоцитопенией, снижением активности факторов свертывания, фибриногена, отсутствием ретракции кровяного сгустка. Данные показатели приходили к нормальным значениям после адекватной терапии. Вместе с тем, у пациентов, находящихся в периоде частичной или полной ремиссии, наблюдались некоторые

особенности при исследовании системы гемостаза, которые не так широко описаны в научной литературе, как геморрагические проявления. В связи с этим представляют большой интерес данные по изучению компенсаторных функций организма, которые могут развиваться в процессе лечения и выявляются на фоне частичной или полной ремиссии.

**Цель.** Оценить показатели системы гемостаза у пациентов с АА при тяжелой и нетяжелой формах заболевания в периоде полной и частичной ремиссии.

**Материалы и методы.** Материалом для исследования являлась венозная кровь 28 пациентов (17 мужчин и 9 женщин, средний возраст  $38 \pm 0,5$ ) с установленным диагнозом «апластическая анемия», находящихся в стадии полной и частичной ремиссии. Плазменное звено системы гемостаза оценивалось следующими коагуляционными тестами: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время по Квику (ПВ), тромбиновое время (ТВ), концентрация фибриногена (Фг), активность фактора VIII, активность анти-тромбина (АТ), активность протеина С. Контрольную группу составили 40 клинически здоровых мужчин и женщин аналогичного возраста и 8 женщин, средний возраст  $38 \pm 0,5$  лет.

**Результаты.** На фоне нормальных показателей АПТВ, ПВ, ТВ, Фг у 20 (72%) из 28 пациен-

тов отмечалось значимое повышение активности фактора VIII, ( $189,8\% \pm 96,5\%$  против нормального значения  $119,0\% \pm 30,5\%$ ,  $p < 0,001$ ). При этом у 10 (50%) из 20 пациентов с повышенным уровнем фактора VIII выявлено снижение уровня антитромбина, которое составило 68% (колебания от 74% до 62%). При дальнейшем исследовании группа была разделена на 2 подгруппы, в зависимости от тяжести заболевания: тяжелая и нетяжелая АА (18 и 10 человек соответственно). Как выяснилось, показатели активности фактора VIII при различной тяжести АА не имели существенных различий ( $188,0\% \pm 93,5\%$  и  $192,2\% \pm 95,5\%$  соответственно,  $p > 0,05$ ). Достоверные различия в этих группах обнаружались при сравнении активности протеина С (при тяжелой форме она составила 68% против 109% при нетяжелой,  $p < 0,001$ ). Сравнение больных с частичной и полной ремиссией у пациентов, страдающих тяжелой формой анемии (10 и 7 соответственно), показало, что активность фактора VIII у 10 человек с полной ремиссией была значительно выше, чем у 5 пациентов с частичной ремиссией (188% против 142%).

**Выводы.** У больных АА выявлено повышение активности фактора VIII, снижение уровня анти-тромбина и протеина С, что является маркерами гиперкоагуляционного состояния. Исследования в данном направлении продолжаются.

**Колесникова И. М., Ройтман Е. В.**

ГБОУ ВПО Российский научно-исследовательский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГРАНИЦ НОРМАЛЬНЫХ ЗНАЧЕНИЙ ДЛЯ МЕТОДА ПОТОКОВОЙ АГРЕГАТОМЕТРИИ ТРОМБОЦИТОВ

**Введение.** Метод потоковой агрегатометрии тромбоцитов (PFA), моделируя условия, максимально приближенные к физиологическим, позволяет выявить тромбоцитарную гиперфункцию — фактор риска развития тромботических и тромбоэмболических осложнений. Однако указанные в «Инструкции» референтные интервалы получены для европейской популяции, которая отличается по возрастному, расовому и гендерному составу от российской популяции. Поэтому, целью нашей работы стало определение нормальных диапазонов тестов COL/ADP, COL/EPI и P2Y во взрослой популяции г. Москвы.

**Материалы и методы.** Материалом исследования служила цельная венозная кровь,

полученная от условно здоровых доноров и стабилизированная цитратом натрия 3,8% (S-Monovette PFA, Сарштедт, Германия). Выборка составила 90 человек, постоянно проживающих в г. Москве (из них: мужчин — 66, женщин — 24). Каждая проба была проанализирована на приборе INNOVANCE® PFA-200 (Сименс, Германия) с использованием картриджей: 1) с коллагеном и АДФ (COL/ADP); 2) с коллагеном и адреналином (COL/EPI); 3) картридж для выявления ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецептора (P2Y). Значения показателей были охарактеризованы медианой и ее доверительным интервалом с надежностью 95%. Оценка различий, связанных с гендерной принадлеж-

ностью доноров, проводилась с использованием теста Манна-Уитни.

**Результаты.** Для теста COL/ADP установлен следующий референтный диапазон времени закрытия (СТ) — 96,2–114,5 сек. Однако, достоверных различий, связанных с гендерной принадлежностью доноров, не выявлено ( $p > 0,05$ ). Для теста COL/EPI общий референтный диапазон времени закрытия (СТ) составил 158,2–188,7 сек., для доноров-мужчин — 161,3–199,6 сек., для доноров-женщин — 131,2–193,4 сек (гендерные различия достоверны,  $p = 0,05$ ). Согласно инструкции, значения теста P2Y должны быть менее 106 сек. Согласно полученным данным, для теста P2Y референтные значения времени закрытия (СТ) оказались в диапазоне 73,2–88,0 сек, независимо от гендерной принадлежности доноров.

**Выводы.** Эксплуатация анализатора INNOVANCE® PFA-200 предполагает, что каж-

дая лаборатория должна самостоятельно установить для себя диапазон ожидаемых значений тестов COL/ADP, COL/EPI и P2Y. Агрегационный ответ на адреналин различается у мужчин и женщин: для последних характерны более короткое время закрытия и более широкий диапазон референтных значений СТ. Выявленные различия в диапазонах нормальных значений для мужчин и женщин могут быть связаны с положительным влиянием метаболитов прогестерона на повышение внутриклеточной концентрации кальция в тромбоцитах. Стимуляция тромбоцитов АДФ приводит, с одной стороны, к повышению внутриклеточной концентрации кальция, а с другой стороны, к активации тромбоцитов, что объясняет отсутствие влияния гендерной принадлежности доноров на диапазоны нормальных значений для тестов COL/ADP и P2Y. Полученные результаты могут служить ориентировочными для крупных городов центральной части России.

**Корсакова Н. Е., Смирнова О. А., Силина Н. Н., Матвиенко О. Ю., Николаева А. Е., Головина О. Г., Папаян Л. П.**

ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, Санкт-Петербург

#### ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

**Введение.** Эндотелиальная дисфункция (ЭД) является неспецифическим ранним признаком сосудистого неблагополучия. Выявление этого состояния сопряжено с применением инвазивных и/или дорогостоящих методов обследования. В настоящее время разработана методика неинвазивной оценки ЭД при помощи аппарата EndoPAT, который по изменению периферического артериального тонуса позволяет определить индекс реактивной гиперемии (RHI). Снижение RHI ниже 1,67 должно указывать на наличие ЭД. Функциональная активность эндотелия оказывает непосредственное влияние на систему гемостаза, и ЭД должна приводить к выраженным изменениям коагуляционного потенциала крови.

**Цель.** Оценка состояния системы гемостаза у пациентов с подтвержденными нарушениями функции эндотелия.

**Материалы и методы.** Первую группу обследованных пациентов составляли 18 беременных женщин (по 9 человек во II и III триместрах беременности) с подтвержденными диагнозами артериальной гипертензии, гестационного сахарного диабета, сахарного диабета II типа и ожирения. Известно, что эти патологии ассоци-

ированы с развитием ЭД. Вторая, контрольная, группа включала 54 женщины с нормально протекающей беременностью (36 человек во II и 18 человек в III триместрах). При помощи аппарата EndoPAT 2000 у всех пациенток первой группы определяли RHI, величину которого  $\leq 1,67$  рассматривали как признак ЭД. Состояние системы гемостаза оценивали с помощью интегрального теста генерации тромбина (ТГТ), выполняемого параллельно с добавлением и без добавления рекомбинантного человеческого тромбомодулина (ТМ). Оценивали следующие показатели тромбограммы: эндогенный потенциал тромбина (ЕТР), нМ\*мин, наибольшую концентрацию тромбина (Peak thrombin), нМ, скорость генерации тромбина (VI), нМ/мин. Определяли чувствительность к ТМ по проценту падения ЕТР или Peak thrombin после добавления ТМ. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программ Microsoft Excel 2007 и STATISTICA 6.0. Результаты представляли в виде: медиана (90% доверительный интервал). Определение достоверности различий между сравниваемыми группами проводили с помощью критерия Манна-Уитни. Различия между группами считали

достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Значения RNI, полученные у пациенток первой группы, свидетельствовали о наличии у них ЭД: 1,4 (1,1–1,8). Показатели ТГТ обнаружили выраженные различия между обследованными группами. Так, у женщин 1-й группы во II триместре беременности значения ETP, Peak thrombin и VI достоверно превышали таковые в контрольной группе: 2799,5 (1786,5–3329,3) нМ\*мин против 2354,6 (1936,8–2744,1) нМ\*мин; 500,9 (361,4–599,2) нМ против 368,0 (302,8–441,1) нМ; 200,8 (144,7–254,1) нМ/мин против 134,3 (92,7–162,8) нМ/мин соответственно. У женщин с ЭД в III триместре беременности только показатели Peak thrombin и VI достоверно превышали соответствующие значения в контрольной группе: 428,4 (323,4–480,6) нМ против 350,4 (287,0–467,6) нМ и 174,0 (124,1–230,6) нМ/мин против 130,7 (99,9–216,2) нМ/мин соответственно. Полученные данные позволяют говорить об увеличении коагуляционного потенциала у беременных женщин с ЭД по сравнению с женщинами с нормально протекающей беременностью. Интересная особенность была отмечена при определении чувствительности к ТМ. Во II триместре намечалась тенденция

к увеличению этого показателя у женщин с ЭД по сравнению с контрольной группой: 27,0 (18,6–38,4)% против 22,9 (12,6–37,2)% для % падения ETP ( $p=0,13$ ) и 18,0 (7,8–27,6)% против 9,7 (1,1–24,2)% для % падения Peak thrombin ( $p=0,09$ ). В III триместре у пациенток с ЭД отмечалось уже достоверное увеличение чувствительности к ТМ по сравнению с контрольной группой как по % падения ETP, так и по % падения Peak thrombin: 29,0 (20,2–35,2)% против 19,2 (10,2–28,3)% и 16,0 (11,4–24,6)% против 4,6 (–0,9–16,1)% соответственно. Обнаруженное увеличение чувствительности к ТМ у беременных женщин с ЭД может свидетельствовать об активации антикоагулянтной системы протеина С.

**Выводы.** У беременных женщин наличие ЭД подтверждается снижением RNI, определяемого с помощью прибора EndoPAT. Снижение RNI сопровождается выраженным увеличением коагуляционного потенциала крови. Кроме того, у беременных женщин с ЭД во II триместре намечается тенденция, а в III триместре достоверно увеличивается чувствительность к ТМ, что указывает на развитие компенсаторных реакций, направленных на ограничение роста коагуляционного потенциала.

**Космачева С. М.<sup>1</sup>, Хлебоказов Ф. П.<sup>2</sup>, Докукина Т. В.<sup>2</sup>, Игнатенко С. И.<sup>1</sup>, Шамрук И. В.<sup>2</sup>, Слобина Е. Л.<sup>2</sup>, Гочарова Н. В.<sup>1</sup>, Северин И. Н.<sup>1</sup>, Потанин М. П.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий,

<sup>2</sup> Республиканский научно-практический центр психического здоровья, Минск, Республика Беларусь

### КЛЕТочная ТЕРАПИЯ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АУТОЛОГИЧНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

**Введение.** Эпилепсия является одним из наиболее распространенных заболеваний нервной системы и составляет 4–6 случаев на 1000 человек. Хотя количество доступных противоэпилептических препаратов за последние 20 лет значительно увеличилось, около трети пациентов остаются устойчивыми к лечению. Это требует разработки новых методов лечения, одним из них является клеточная терапия с использованием мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Эксперименты на моделях эпилепсии у животных показали, что введение стволовых клеток костного мозга значительно снижает частоту эпилептических припадков и восстанавливают функцию гиппокампа. Однако имеются лишь единичные исследования по клинической оценке

введения стволовых клеток пациентам с эпилепсией.

**Цель.** Оценить эффективность трансплантации аутологичных мезенхимальных стволовых клеток у пациентов с симптоматической эпилепсией.

**Материалы и методы.** В исследование включены 40 пациентов с устойчивостью не менее чем к 3 основным противоэпилептическим препаратам, в том числе 20 пациентов составляли основную группу и 20 пациентов — группу сравнения. Возраст пациентов основной группы составлял от 20 до 54 лет (10 мужчин, 10 женщин). Длительность заболевания менее 10 лет была у 4 пациентов, 11–15 лет — у 7 пациентов, свыше 15 лет —

у 9 пациентов. Частота эпилептических приступов составляла от 1–2 в месяц до ежедневных. Генерализованные судорожные приступы отмечались у 17 пациентов основной группы, сложные парциальные — у 8, простые парциальные — у 7, полиморфные приступы — у 12. Группу сравнения составили пациенты, сопоставимые по возрасту, полу, длительности заболевания, частоте и характеру приступов. В основной группе пациенты наряду с противоэпилептическими лекарственными средствами получали курс клеточной терапии аутологичных МСК костного мозга, включающий однократное внутривенное введение интактных клеток (в среднем —  $67,7 \pm 4,8 \times 10^6$ ) и через 6–7 дней — эндолюмбальное введение нейроиндуцированных клеток ( $7,5 \pm 0,4 \times 10^6$ ). МСК костного мозга пациента забирали в стационарных условиях из подвздошной кости, выделяли *in vitro* методом адгезии на пластике, культивировали в питательной среде  $\alpha$ -MEM с глутамаксом (2мМ), антибиотиками и 5% сыворотки АВ (IV) человека на протяжении 2–3 пассажей в течение 2–3 недель. Не менее 95% клеток были CD90+ и CD105+, не более 5% клеток были CD34- и CD45-. Нейроиндукцию МСК проводили в нейроиндукционной среде под действием эпидермального и фибробластного ростовых факторов, оценивали по экспрессии генов нейрон-специфической енолазы, нестина и ассоциированного с микротрубочками белка 2 (MAP2). Клетки вводили пациентам в растворе 0,9% натрия хлорида для инфузий с добавлением 5% аутологичной сыворотки. Оценивали безопасность введения МСК пациентам. В сроки через 3–6–12 месяцев после курса трансплантации аутологичных МСК

проводили оценку эффективности клеточной терапии по опросникам и данным электроэнцефалографии.

**Результаты.** Пациенты хорошо перенесли процедуру трансплантации аутологичных МСК. Только у 2 из 20 пациентов наблюдали постинфузионную реакцию в виде головной боли после эндолюмбального введения МСК. Благоприятный клинический эффект наблюдался у 17 пациентов основной группы уже через 1–2 месяца после введения аутологичных МСК. Наибольший клинический эффект получен у пациентов основной группы по показателю генерализованных судорожных приступов: снижение частоты приступов более чем на 50% отмечено у 12 пациентов (60%); у 2 из 17 пациентов приступы отсутствовали в течение 6 месяцев, у 1 из 17 пациентов — в течение 12 месяцев. Из 8 пациентов со сложными парциальными (психомоторными) приступами полное прекращение приступов отмечалось у 2 пациентов, значительное уменьшение или трансформация их в более легкие формы у 4. Резистентность к клеточной терапии отмечена у 3 пациентов основной группы (15%). Положительная динамика когнитивного статуса (улучшение памяти, внимания) выявлена у 70% обследованных, снижение уровня тревожности и выраженности депрессии — у 65% пациентов. В группе сравнения только у 1 из 20 пациентов приступы отсутствовали в течение 6 месяцев после проведенной фармакотерапии, у 4 из 20 пациентов отмечалось уменьшение частоты приступов, у остальных — улучшение не отмечалось.

**Выводы.** Полученные данные подтверждают безопасность и перспективность использования аутологичных МСК костного мозга при лечении фармакорезистентной симптоматической эпилепсии.

**Кострома И. И., Алексанян Л. Р., Никитина Т. П., Шилова Е. Р., Запирева И. М., Рыбакова Л. П., Капустин С. И., Бессмельцев С. С., Четчин А. В., Ионова Т. И., Грицаев С. В.**

ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, Санкт-Петербург,  
ФГБУ СПМЦ МИНЗДРАВА России, Санкт-Петербург

### СИМПТОМЫ И СТАТУС АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ В РАННЕМ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

**Введение.** Качество жизни (КЖ) больных после высокодозной химиотерапии является интегральным показателем, который отражает негативное воздействие проведенного лечения, тяжести и длительности цитопении. Токсиче-

ский эффект цитостатиков опосредован преимущественно продуктами окислительного стресса, а именно свободными радикалами кислорода. Тем самым высказывается предположение о целесообразности включения препаратов с анти-

оксидантной активностью в состав терапии поддержки, назначаемой в посттрансплантационном периоде.

**Цель.** Выявить взаимосвязь интенсивности свободнорадикального окисления с выраженностью симптомов и качеством жизни больных множественной миеломой (ММ) в раннем посттрансплантационном периоде.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты обследования 8 больных ММ в возрасте 44–65 лет во время проведения первой трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (АутоТГСК). Длительность периода от диагностики ММ до выполнения АутоТГСК была от 7 до 68 месяцев. На момент инициации АутоТГСК полный ответ констатирован у 4 больных; частичный — также у 4 больных. Режимы кондиционирования Mel200 и Mel140 были проведены 6 и 2 больным, соответственно. Для оценки симптомов был использован опросник MDASI, который больные заполняли до АутоТГСК, в Д+1 и Д+7. В эти же дни заготавливали образцы периферической крови для определения уровня малонового диальдегида (МДА) колориметрическим методом.

**Результаты.** Обнаружено нарастание выраженности симптомов в раннем посттрансплантационном периоде. По сравнению с исходными

данными в Д+1 было зафиксировано значимое ухудшение таких симптомов, как тошнота (ES=1,38), потеря аппетита (ES=0,55), сонливость (ES=0,91), сухость во рту (ES=0,69) и рвота (ES=0,89). Их выраженность продолжала увеличиваться в Д+7. Нарастание слабости (ES=0,47) и расстройство сна (ES=0,47) были выявлены в Д+7. Уровень МДА был повышенным до АутоТГСК у всех больных:  $16,7 \pm 4,2$  мкмоль/л. На день +7 у 3 (37,5%) больных обнаружено значимое снижение уровня МДА в среднем на 4,6 мкмоль/л (ES=0,82). Одновременно у этих же больных значимо снизилась и выраженность симптомов (ES=0,2–0,9). У других 5 больных не было изменений уровня МДА и тяжести симптомов. Следует отметить, что все больные с положительной динамикой уровня МДА в индукционном периоде получали леналидомид.

**Выводы.** В посттрансплантационном периоде выраженность симптомов сопряжена с активностью свободнорадикального окисления. Обнаруженная ассоциация снижения выраженности симптомов с уменьшением уровня МДА является основанием для клинической апробации эффективности препаратов с антиоксидантной активностью в посттрансплантационном периоде.

сти проведенной терапии и минимальной остаточной болезни соответствовали рекомендациям IWCLL'2008. Индукционная химиотерапия проводилась по следующим программам: RB, FC, RFC, R-CHOP, I-RB, I-R. Оценка минимальной остаточной болезни (МОБ) проводилась методом 5-цветной проточной цитометрии клеток костного мозга. Поддерживающая терапия проводилась в 144 (72,7%) случаях: ритуксимаб 500 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно каждые 8 недель (n=116); ибрутиниб 420 мг, внутрь, ежедневно (n=28).

**Результаты.** Увеличение глубины ответа (с частичной до полной ремиссии) наблюдалось только у пациентов, получавших ПТ — 10,4% (15/144) (p=0,013). При проведении ПТ ибрутинибом частота увеличения глубины ремиссии составила 28,6% (8/28), на ПТ ритуксимабом — 6,0% (7/144) (p=0,0005). Пациенты, получавшие ПТ, имели более длительную медиану беспрогрессивной выживаемости (БПВ), чем пациенты, которые находились под наблюдением без ПТ: 48 мес. и 37 мес., соответственно (p=0,03). Медиана длительности ответа у пациентов, получавших ПТ, составила 44,0 мес. и 25,5 мес. у пациентов без ПТ (p=0,0006). Частота развития рецидива заболевания у пациен-

тов, получавших ПТ составила 39,6% (57/144) случаев, а у пациентов без ПТ — 66,7% (36/54) (p=0,0007). Рецидивы заболевания чаще возникали у пациентов, получавших ПТ ритуксимабом, в сравнении с получавшими ибрутинибом: 45,7% (53/116) и 14,3% (4/28), соответственно (p=0,002). Медиана длительности наблюдения в группе с ритуксимабом составила 22 мес., а в группе с ибрутинибом — 11 мес. Через 6–12 месяцев проведения ПТ МОБ не определялась у 23,5% (12/51) ранее МОБ-положительных пациентов. Среди пациентов с МОБ-негативной ПР рецидив заболевания развивался реже, чем у пациентов с МОБ-положительной ПР — 20,0% (4/20) против 62,5% (10/16), соответственно (p=0,009).

Значимые различия в частоте возникновения инфекционных осложнений между пациентами, получавшими ПТ и без нее выявлены не были (p>0,05).

**Выводы.** Проведение ПТ пациентам с ХЛЛ позволяет не только добиться усиления глубины достигнутой ремиссии, но и увеличить длительность ремиссии и БПВ. Проведение ПТ может быть средством контроля за МОБ и способом ее эрадикации.

Кузник Б. И.<sup>1,2</sup>, Давыдов С. О.<sup>1,2</sup>, Степанов А. В.<sup>1,2</sup>, Гусева Е. С.<sup>1,2</sup>, Смоляков Ю. Н.<sup>1</sup>, Морарь Н. В.<sup>2</sup>, Цыбиков Н. Н.<sup>1</sup>, Терешков С. П.<sup>1</sup>, Фефелова Е. В.<sup>1</sup>, Бикбаева М. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Читинская государственная медицинская академия, Чита

<sup>2</sup> Инновационная клиника Академия здоровья, Чита

## РОЛЬ «БЕЛКОВ МОЛОДОСТИ И СТАРОСТИ» В РАЗВИТИИ ГИПЕРКОАГУЛЯЦИИ И ОСОБЕННОСТЕЙ КРОВОТОКА ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

**Введение.** За последние годы появился ряд исследований, свидетельствующих о том, что так называемые «белки молодости» (ирисин, GDF11) и «белки старости» (CCL11, GDF15, JAM-A) оказывают влияние на состояние системы гемостаза. Данное исследование направлено на выяснение роли «белков молодости и старости» в формировании тромбогенного потенциала и особенностей кровотока.

**Материалы и методы.** Наши наблюдения проведены на 37 женщинах, страдающих артериальной гипертензией II стадии, имеющих высокий дополнительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений и выразивших добровольное согласие на участие в исследовании. Группу контроля составили 30 относительно здоровых женщин, сопоставимых по возрасту и массе тела.

Нами изучалось содержание белков молодости (ирисина, GDF11) и «старости» (CCL11, GDF15, JAM-A), липидный спектр, время свертывания крови, число тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время — АЧТВ, протромбиновое время с вычислением МНО, тромбиновое время, концентрация плазменных факторов II, IX, X, X фибриногена, активность антитромбина III (А-III) и протеина С (РС), содержание фибринолитических мономерных комплексов (РФМК), D-димеров и XIIa-зависимый фибринолиз общепринятыми методами. Дополнительно исследовался простатический рост фибринового сгустка, осуществляемый с помощью прибора «Регистратор Тромбодинамики Т-2». С помощью специфических антител и счетных единиц изучалось общее

Кувшинов А. Ю.<sup>1</sup>, Волошин С. В.<sup>1</sup>, Гарифуллин А. Д.<sup>1</sup>, Зенина М. Н.<sup>1</sup>, Чубукина Ж. В.<sup>1</sup>, Красников Е. Е.<sup>2</sup>, Аносов Н. А.<sup>3</sup>, Белякова Е. А.<sup>4</sup>.

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

<sup>2</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 40», г. Сестрорецк

<sup>3</sup> Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

## РОЛЬ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

**Введение.** В связи с внедрением в программы лечения новых лекарственных препаратов (в том числе новых моноклональных антител и таргетных препаратов), у большинства пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) удается достичь ремиссию заболевания (полную (ПР) или частичную) после проведения комбинированной терапии. Поэтому в настоящее время актуальной задачей является как можно более длительное сохранение, а при возможности и углубление терапевтического ответа. Эта зада-

ча может решаться с помощью интенсификации лечения (в том числе проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) или поддерживающей терапии (ПТ).

**Цель.** Оценить роль и место поддерживающей терапии в лечении пациентов с хроническим лимфолейкозом.

**Материалы и методы.** В исследование включены 198 пациентов. Соотношение мужчин и женщин — 1,3:1. Критерии диагностики, показания к началу лечения, оценка эффективно-



число микровезикул, несущих антигены тромбоцитов (CD42a), моноцитов (CD14) и эндотелия (CD146), в том числе экспрессирующих тканевой фактор (CD142), на проточном цитометре Cytomics FC500. Кроме того, методом анализа лазерных спектров рассеяния света аппарата Эльфи-Тех-2 (Израиль) определялись гемодинамические индексы (HI): HI1 — связанные с очень низким диапазоном частот (HI1) и свидетельствующие об эндотелиальном взаимодействии с эритроцитами, HI3 — связанные с высокочастотной областью, характеризующей быстрый поток, и HI2 занимает в этом ряду промежуточное положение. Для каждого HI (HI1 — HI3) использованы дополнительные меры медленных колебаний кровотока — осцилляторные гемодинамические индексы — ОНИ: 0.005–0.05 Гц — движение крови, ассоциированное с эндотелием (NEUR), 0.05–0.15 Гц — движение крови, определяемое мышечным слоем сосудов (MAYER), 0.15–0.6 Гц — движение крови, задаваемое дыхательным циклом (RESP) и 0.6–3 Гц — пульсовые толчки (PULSE). Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы STATISTICA 10.

**Результаты.** Наши наблюдения показали, что у женщин, страдающих гипертонической болезнью, резко (в 2,5 раза) снижается содержание GDF-11, намечается слабая тенденция к уменьшению уровня ирисина и увеличивается концентрация «белков старости» JAM-A, GDF15 и CCL11. При гипертонической болезни время свёртывания крови, число тромбоцитов, АЧТВ, протромбиновое и тромбиновое время, уровень А-III, PC и концентрация фибриногена не отличаются от нормы. Вместе с тем, у таких больных было увеличено содержание фактора II, РФМК и D-димера, увеличено число тромбоцитарных микровезикул, а также удлинено время XIIa-зависимого фибринолиза.

У больных гипертонической болезнью значительно увеличена начальная и стационарная

скорость образования фибринового сгустка и его размеры. Представленные факты свидетельствуют о явном усилении процесса тромбообразования у страдающих гипертонической болезнью. Резкие изменения выявлены в липидном спектре — увеличивается концентрация общего холестерина, триглицеридов и ЛПОНП, а также атерогенный индекс. Показано, что у больных гипертонией наблюдается уменьшение гемодинамических индексов, что демонстрируют более низкую активность микроциркуляторных гемодинамических (скоростных) процессов. Кроме того, очевиден акцент этих различий на индексе HI1, характеризующем пристеночные процессы. Описанное перераспределение микроциркуляторного кровотока подтверждается вычислением у каждого пациента показателя сдвига между индексами (HI1-HI3), который в группе больных также свидетельствует о значимо меньших показателях. Кроме того, при гипертонической болезни в области промежуточных осцилляций (HI2) выявляются значимые отклонения, определяемые медленными барорецепторными колебаниями (ритм Майера). Нами обнаружены многочисленные положительные и отрицательные взаимосвязи от слабых до сильных между содержанием ирисина, GDF11, GDF15, CCL-11, JAM-A и исследуемыми показателями гемостаза, липидного обмена и гемодинамическими индексами.

**Выводы.** Все представленные данные свидетельствуют о чрезвычайно важной роли «белков молодости и старости» в формировании тромбогенного потенциала и нарушениях гемодинамики у женщин, страдающих гипертонической болезнью. Нет никакого сомнения, что применение лекарственных препаратов или процедур, направленных на повышение в крови уровня «Белков молодости» и снижение концентрации «белков старости», явится патогенетическим фактором терапии гипертонической болезни и её осложнений.

Лесниченко И. Ф., Кострома И. И., Грицаев С. В., Четкин А. В., Капустин С. И.

ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, Санкт-Петербург

### КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 (ММП-9) В ПЛАЗМЕ АСПИРАТОВ КОСТНОГО МОЗГА БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

**Введение.** Прогнозирование эффективности цитостатической терапии и определение риска развития рецидива — основные условия улучшения качества медицинской помощи, оказываемой больным тяжелыми онкогематологическими заболеваниями, включая острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Общепризнанными факторами риска до начала индукционной терапии рассматриваются возраст, количество лейкоцитов, характер молекулярно-генетических aberrаций. В постремиссионном периоде выбор прогностических маркеров ограничен.

**Цель.** Определить клиническое значение уровня ММП-9 в плазме аспиринов костного мозга больных ОМЛ как предиктор характера течения заболевания в постиндукционном периоде.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ уровня ММП-9 в плазме аспиринов 18 больных ОМЛ. Были сформированы 2 группы. В первую группу включены 9 больных с полной ремиссией (ОМЛ-ПР). Вторая группа включала 9 больных, у которых не было ПР (ОМЛ-вне ПР). Все больные получали лечение согласно протоколу, утвержденному в клинике гематологии, который включал стандартный индукционный курс 7+3, курсы консолидации с введением цитарабина в разовой дозе  $\geq 1$  г/м<sup>2</sup> и курсы поддерживающей терапии. При отсутствии ответа или развитии рецидива проводились курсы с высокодозным цитарабином. Аспираты костного мозга для исследования заготавливали в период диагностики ОМЛ и перед началом последующих курсов цитостатической терапии. Медиану общей выживаемости (ОВ) рассчитывали по кривым Каплан-Майера. Содержание ММП-9 определяли с помощью иммуноферментной тест-систем “HumanMMP-9 immunoassay” (R&DSYSTEM, USA).

**Результаты.** Установлено, что уровень ММП-9 у больных ОМЛ-ПР был в диапазоне от 0,954 до 15,01 нг/мл, средняя величина  $7,324 \pm 1,181$  нг/мл. Медиана ОВ больных этой группы 46 (24–72) месяца. Средний уровень ММП-9 в плазме аспиринов костного мозга больных ОМЛ-вне ПР был значимо ниже, чем в первой группе и составлял  $1,343 \pm 0,354$  (0,092–6,402) нг/мл;  $p=0,000$ . Медиана ОВ больных ОМЛ-вне ПР была ниже, чем в группе ОМЛ-ПР: 12 (7–23) месяцев против 46 месяцев в группе ОМЛ-ПР. Ассоциации уровня ММП-9 с количеством бластных клеток в костном мозге обнаружено не было. В то же время уровень ММП-9 оказался ниже 1,0 нг/мл у большинства больных ОМЛ-вне ПР (68,1%). Одновременно было выявлено, что уровень ММП-9 ниже 1,0 нг/мл был ассоциирован с ухудшением ОВ в группе больных, достигших ремиссии (3 больных): период выживаемости варьировал от 7 до 17 месяцев. В то же время у одного из больных ОМЛ-ПР, несмотря на высокий уровень ММП-9 (6,409 нг/мл), развился рецидив. Тем не менее, после одного реиндукционного курса у больного была диагностирована полная ремиссия длительностью 17 месяцев без выполнения трансплантации костного мозга (в дальнейшем больной выпал из-под наблюдения).

**Выводы.** Уровень ММП-9 в плазме аспиринов костного мозга может быть использован как один из предикторов течения ОМЛ в постиндукционном периоде. Не исключено, что прогностический потенциал уровня ММП-9 обусловлен сопряженностью уровня ММП-9 с минимальной остаточной болезнью и/или чувствительностью лейкозных клеток к цитостатическим препаратам. Планируется дальнейшее накопление клинико-лабораторных данных для уточнения роли ММП-9 в механизмах развития лейкозного клона.

Лучинин А. С., Ермачкова М. Ю., Стрига Е. Г., Лагунова О. Р.,  
Лянгузов А. В., Зорина Н. А., Игнатъев С. В.

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

#### АНАЛИЗ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

**Введение.** Профилактика и лечение инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), относятся к важнейшим направлениям сопроводительного лечения онкогематологических больных на фоне химиотерапии. Инфекционные осложнения — ведущая причина летальности пациентов с гемобластомами, поэтому микробиологический мониторинг у онкогематологических больных — неотъемлемый раздел эффективного эпидемиологического надзора. Изучение и оценка актуального микробиологического профиля позволяет рационально использовать как эмпирическую, так и этиотропную противомикробную терапию.

**Цель.** Оценить микробиологический профиль пациентов гематологической клиники за 2016 г.

**Материалы и методы.** В исследование включены 2710 бактериологических посевов (БП), полученных от 455 онкогематологических больных в возрасте от 1 до 81 года, наблюдавшихся в гематологической клинике в 2016 г. Из них мужчин — 217 (47,6%), женщин — 238 (52,4%). Взятие образцов проводилось из различных локусов: верхних дыхательных путей (ВДП) — 1910 (70,4%), нижних дыхательных путей (НДП) — 185 (6,8%), крови — 64 (2,3%), центрального венозного катетера (ЦВК) — 15 (0,5%), мочи — 383 (14,1%), кожи — 76 (2,8%), ротовой полости — 27 (0,9%), отделяемого из глаз — 10 (3,6%), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — 37 (1,3%). Статистический анализ проводился с использованием непараметрического метода критерия  $\chi^2$  Пирсона с построением таблиц сопряженности и сравнения ожидаемых и наблюдаемых частот.

**Результаты.** Грамположительная микрофлора (Гр+) обнаружена в 1722 (63,5%) БП, грамотрицательная микрофлора (Гр-) — в 318 (11,7%), грибковая микрофлора — в 196 (7,2%), нормальная микрофлора в 68 (2,5%), отсутствие роста микрофлоры выявлено в 406 (14,9%). Среди всех положительных случаев высева патогенной и условно-патогенной бактериальной флоры

(n=2040) наблюдаемые частоты обнаружения Гр+ и Гр- микроорганизмов (МО) составили 1772 (84,4%) и 318 (15,6%) случаев соответственно. При ожидании равноценности частот высева Гр+ и Гр- бактерий (50% на 50%) получено статистически значимое преобладание Гр+ МО:  $X^2=99,7$  ( $p<0,0001$ ). Группу Гр+ составили *S. epidermidis* — 542 (31,4%) случая, *E. faecium* — 408 (23,6%), *S. aureus* — 197 (11,4%), *S. saprophyticus* — 197 (11,4%), *E. faecalis* — 139 (8%) и *S. haemolyticus* — 8 (0,4%). Отличия представленных частот встречаемости Гр+ МО при сравнении друг с другом статистически значимы ( $\chi^2=15,1$ ,  $p<0,01$ ). Группа Гр- МО представлена *P. aeruginosa* — 134 (42%) случая, *E. coli* — 96 (30,1%), *K. pneumoniae* — 26 (8,1%), *K. oxytoca* — 6 (1,8%), *C. freundii* — 16 (5%), *A. baumannii* — 5 (1,5%), *S. maltophilia* — 15 (4,7%) и *Proteus* — 9 (2,8%). Отличия представленных частот встречаемости Гр- МО при сравнении друг с другом статистически значимы ( $\chi^2=18,5$ ,  $p<0,01$ ). Гр+ микрофлора преобладала при БП образцов из ВДП ( $\chi^2=69,9$ ,  $p<0,0001$ ), из НДП ( $\chi^2=31,04$ ,  $p<0,0001$ ), из крови ( $\chi^2=17,7$ ,  $p<0,0001$ ), из ЦВК ( $\chi^2=36$ ,  $p<0,0001$ ) и из ротовой полости ( $X^2=42,5$ ,  $p<0,0001$ ) по сравнению с другими локусами (кожа, моча, отделяемое из глаз, ЖКТ). У мужчин Гр+ микрофлора статистически значимо чаще чем у женщин определялась в ВДП: 509 (94,4%) положительных БП против 893 (90,3%) соответственно ( $X^2=7,61$ ,  $p=0,0058$ ). В БП мочи у женщин чаще выявлялась Гр- микрофлора: 95 (52,4%) БП против 31 (72%) у мужчин ( $X^2=19,19$ ,  $p=0,0198$ ). В остальных локусах статистически значимых отличий по типу микрофлоры не выявлено.

**Выводы.** В структуре патогенной и условно-патогенной микрофлоры, выделенной у онкогематологических больных, Гр+ микрофлора выявлена в 63,5%, с преобладанием *S. epidermidis* (31,4%), преимущественно из ВДП. Среди Гр-МО доминировала *P. aeruginosa* (42%).

Лянгузов А. В., Калинина С. Л., Сергунина О. Ю., Лагунов В. А., Зорин В. А.,  
Шерстнев Ф. С., Игнатъев С. В., Докшина И. А., Лагунова О. Р.

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

#### ВОЗМОЖНОСТИ ТРОМБОЭЛАСТОГРАФИИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ТРАНСФУЗИОННОЙ ТАКТИКИ ПРИ ОБЕСПЕЧЕНИИ ИНВАЗИВНЫХ МАНИПУЛЯЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ

**Введение.** Пациенты с заболеваниями системы крови имеют высокий риск геморрагических осложнений при проведении инвазивных манипуляций — в частности, катетеризации центральной вены. Риск этот связан, в том числе, с сопутствующей тромбоцитопенией. Применение концентрата тромбоцитов (КТ) является неотъемлемой частью лечения данной категории больных. В ряде случаев невозможно обеспечить своевременную заместительную терапию концентратом тромбоцитов. У части пациентов развивается рефрактерность к трансфузиям КТ. Вопрос о безопасном для проведения инвазивных манипуляций уровне тромбоцитов в настоящее время продолжает обсуждаться. При выборе трансфузионной тактики может помочь тромбоэластография (ТЭГ) — метод оценки системы гемостаза путем изучения вязко-эластических свойств тромба.

**Цель.** Оценить частоту развития и тяжесть геморрагических осложнений катетеризации центральной вены у пациентов с тяжелой тромбоцитопенией при использовании ТЭГ-контролируемой трансфузионной тактики.

**Материалы и методы.** ТЭГ-исследование перед проведением катетеризации центральной вены выполнено у 32 больных гемобластомами с тромбоцитопенией  $30 \times 10^9/\text{л}$  и ниже. Среди них было 13 мужчин (41%) и 19 женщин (59%). Медиана возраста пациентов составила 45 лет. Больных острым миелобластным лейкозом было 16 (50%), острым лимфобластным лейкозом — 9 (28%), множественной миеломой — 4 (13%), диффузной крупноклеточной лимфомой — 3 (9%). ТЭГ выполнялась на аппарате TEG 5000® Analyzer (Haemoscope, USA) без использования стимуляторов. Все пациенты разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия признаков гипокоагуляции на тромбоэластограмме. Больным с гипокоагуляцией проводилась заместительная терапия КТ в терапевтической дозе. КТ не переливали при удовлетворительных показателях тромбоэластограммы. В качестве доступа использовали катетеризацию правой

подключичной вены у 25 пациентов (78%), правой внутренней яремной — у 7 (22%). Степень выраженности геморрагических осложнений катетеризации центральной вены оценивали у всех больных по шкале Национального института рака (США): класс 0 — кровотечения нет; класс 1 — незначительное просачивание крови из места установки катетера, не требующее лечения; класс 2 — умеренное кровотечение (например, гематома) в месте установки катетера, купирующееся наружным прижатием; класс 3 — тяжелое кровотечение, требующее трансфузионной терапии; класс 4 — кровотечение, угрожающее жизни.

**Результаты.** Проведенные исследования показали, что тромбоцитопения сопровождалась снижением показателей ТЭГ у 19 (61%) обследованных. Изменения, в основном, проявлялись снижением максимальной амплитуды (МА) до уровня менее 32 мм (N42–63 мм) и коагуляционного индекса (CI) менее -3 (N от -3 до 3). Таким пациентам перед катетеризацией проведена трансфузия КТ, после которой показатели ТЭГ нормализовались. У остальных 12 больных (39%) изменения вязко-эластических свойств сгустка были незначительны, заместительной терапии КТ не проводилось. Катетеризация центральной вены не сопровождалась выраженной кровоточивостью в обеих группах. Так, в первой группе (после переливания КТ) оценка по шкале кровотечений составила: класс 0–10 пациентов, класс 1–9. Во второй группе (без использования КТ): класс 0–5 человек, класс 1–6, класс 2–1 пациент. Частота развития и степень выраженности геморрагических осложнений статистически не различались в обеих группах ( $\chi^2=0,49$ ;  $p=0,48$ ). Отмечено, что при снижении МА до 32–35 мм, и показателях коагуляционного индекса (CI), превышающих — 3, частота развития геморрагических осложнений не увеличивалась.

Использованная ТЭГ-контролируемая трансфузионная тактика у больных с тяжелой тромбоцитопенией позволила воздержаться от переливания КТ у 12 человек (39%), из которых

у 6 уровень тромбоцитов не превышал  $20 \times 10^9/\text{л}$ .  
**Выводы.** Частота развития геморрагических осложнений катетеризации центральной вены у пациентов с тромбоцитопенией менее  $30 \times 10^9/\text{л}$

не увеличивается при отсутствии признаков гипокоагуляции по данным ТЭГ. Применение ТЭГ при тромбоцитопении позволяет снизить потребность в профилактических трансфузиях КТ.

Морозова Т. В., Кобилянская В. А., Шилова Е. Р., Гельцер И. В.

ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России».

### ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ.

**Введение.** Апластическая анемия (АА) остается одним из тяжелых заболеваний системы крови, патогенез которого изучен недостаточно. Основными проявлениями болезни являются симптомы, обусловленные угнетением нормального кроветворения, в результате повреждения стволовой клетки с последующим развитием панцитопении. Ведущим клиническим симптомом является кровоточивость, особенно выраженная при тяжелой форме заболевания. Однако, у некоторых пациентов имеет место склонность к тромбозам и тромбозамболиям, которые наименее изучены и не столь широко описаны в научной литературе. Практически не изучено тромбоцитарное звено системы гемостаза при данном заболевании.

**Цель.** Оценить индуцированную агрегацию тромбоцитов с различными агрегирующими агентами у пациентов, страдающих АА.

**Материалы и методы.** Материалом для исследования служила венозная кровь 10 пациентов (5 женщин и 5 мужчин, средний возраст  $38 \pm 0,5$  лет), с установленным диагнозом апластическая анемия. Индуцированная агрегация тромбоцитов исследовалась на оптическом агрегометре Solar и AT-02 в богатой тромбоцитами цитратной плазме (соотношение 4:1). В качестве индукторов использовались: раствор АДФ в концентрации 1 мкМ, вызывающий обратимую агрегацию; АДФ в концентрации 5 мкМ для ха-

рактеристики реакции высвобождения; раствор коллагена в концентрации 2 мкг/мл; раствор ристомидина в концентрации 1 мг/мл. Оценка агрегации проводилась по максимальной амплитуде (МА) первичной и вторичной волн агрегации (Одесская Т. А., 1974; Шитикова А. С., 1984). Контрольную группу составили 40 клинически здоровых женщин и мужчин.

**Результаты.** Исследования проведены, в основном, однократно и на фоне сниженного числа тромбоцитов в плазме. Колебания составляли от 90 до  $170 \times 10^9/\text{л}$ , лишь у 4 из 10 обследованных число тромбоцитов достигало нормальных значений ( $180\text{--}235 \times 10^9/\text{л}$ ). Показатели функциональной активности тромбоцитов (МА) были снижены у 5 пациентов при исследовании с коллагеном, у 3 при записи с АДФ в дозе 5 мкМ и ристомидином. Однако, у 4 больных, обследованных в динамике (3 раза), агрегация с коллагеном, АДФ и ристомидином была повышена.

**Выводы.** Выявлены разнонаправленные изменения при исследовании тромбоцитарного звена гемостаза, направленные как в сторону гипо-, так и в сторону гиперагрегации тромбоцитов. Немногочисленность исследованной группы не позволяет в настоящее время сделать определенные выводы об особенностях нарушения агрегационной функции тромбоцитов при АА. Работа в этом направлении будет продолжена.

Мотыко Е. В., Мартынкевич И. С., Полушкина Л. Б., Мартыненко Л. С.,  
Иванова М. П., Цыбакова Н. Ю., Клеина Е. В., Раджабова А. М.,  
Шуваев В. А., Волошин С. В., Четчик А. В.

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

### ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МУТАЦИЙ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

**Введение.** Современные методы молекулярной диагностики позволяют выявить большое количество мутаций в различных генах, играющих важную роль в патогенезе острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). Совместно с цитогенетическими aberrациями, мутации генов являются мощными прогностическими маркерами у больных ОМЛ и могут быть использованы при выборе тактики лечения пациентов. Данные мутации также целесообразно использовать в качестве мишеней для таргетных препаратов.

**Цель.** Целью данного исследования являлось оценить роль молекулярно-генетических aberrаций в диагностике и прогнозировании течения острых миелоидных лейкозов.

**Материалы и методы.** В исследование включено 100 пациентов: 96 с de novo ОМЛ и 4 со вторичными ОМЛ из предшествующих МДС или лимфомы. Возраст больных составил от 18 до 84 лет (медиана 55 лет), среди них 47 мужчин и 53 женщины. Скрининг мутаций в генах DNMT3A, IDH1 и IDH2 проводили методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с дальнейшим анализом кривых плавления. Мутации в генах FLT3, SKIT и NPM1 анализировали с помощью ПЦР, в гене NRAS с помощью секвенирования. Цитогенетические препараты окрашивали стандартным GTG дифференциальным методом.

**Результаты.** Мутации в генах FLT3, SKIT, NRAS, DNMT3A, IDH1, IDH2 и NPM1 были обнаружены у 57/100 (57,0%) больных ОМЛ. Всего было выявлено 94 мутации: 24 (24,0%) — FLT3-ITD, 8 (8,0%) — FLT3-TKD, 2 (2,0%) — в SKIT (D816V), 11 (11,0%) — в NRAS, 13 (13,0%) — в DNMT3A, 5 (5,0%) — в IDH1 (также у 8/100 пациентов был обнаружен полиморфизм rs11554137 в гене IDH1), 4 (4,0%) — в IDH2 и 27 (27,0%) — в NPM1. У 28 больных обнаружены одиночные мутации и у 29 пациентов мутации носили сочетанный характер, при этом наиболее часто встречалась комбинация FLT3-ITD+/NPM1+ (у 9 больных). Наиболее часто ( $p=0,001$ ) мутации детектировались у па-

циентов с нормальным кариотипом (НК) (40/53), тогда как в группе с неблагоприятным кариотипом только 2/11 больных имели мутации. При анализе возрастных особенностей, показано, что существенно чаще мутации обнаруживались у пациентов в возрасте 60–69 лет. Мы обнаружили, что мутации FLT3-ITD типичны для больных с M2 вариантом (ФАБ) ( $p=0,044$ ), FLT3-TKD — с M1 ( $p=0,001$ ), DNMT3A и NPM1 — для M5 ( $p=0,004$  и  $p=0,105$ , соответственно), полиморфизм rs11554137 в IDH1 — для M4 ( $p=0,001$ ) и SKIT, NRAS — для CBF-ОМЛ. Мутации FLT3-ITD, FLT3-TKD и в гене DNMT3A ассоциировались с повышенным уровнем лейкоцитов в периферической крови в дебюте заболевания ( $p=0,001$ ,  $p=0,012$ ,  $p=0,001$ , соответственно). Мы также оценили прогностический потенциал найденных мутаций. Сравнительный анализ общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) у больных с и без мутаций показал существенное неблагоприятное влияние мутаций FLT3-ITD ( $p=0,001$ ,  $p=0,021$ ), FLT3-TKD при сравнении с пациентами с генотипом FLT3-ITD- ( $p=0,040$ ,  $p=0,044$ ), в гене DNMT3A ( $p=0,034$ ,  $p=0,039$ ), полиморфизма rs11554137 в гене IDH1 ( $p=0,045$ ,  $p=0,004$ ). Мутации в гене SKIT были связаны с высоким риском рецидива. В группе больных с благоприятным прогнозом мы детектировали тенденцию к понижению ОВ и БРВ ( $p=0,203$ ,  $p=0,143$ ) у пациентов с мутациями в гене NRAS. Больные с мутациями в гене NPM1 показали лучшую ОВ и БРВ ( $p=0,001$ ,  $p=0,017$ , соответственно) по сравнению с пациентами без мутации, тогда как больные с генотипом NPM1+/FLT3-ITD+ были отнесены к группе промежуточного прогноза.

**Выводы.** Мутации в генах FLT3, NRAS, DNMT3A, IDH1/2 и NPM1 — довольно частые события у больных ОМЛ. Большинство обнаруженных мутаций имеют значительно более высокую частоту встречаемости в группе больных с НК. В то же время почти все найденные мутации имеют сильное влияние на прогноз: неблагоприятное (в генах FLT3, DNMT3A и по-

лиморфизм rs11554137 в IDH1) и благоприятное (в гене NPM1). Мутации в отдельных генах (SKIT, NRAS) оказывают негативное влияние на БРВ и ОВ у больных с благоприятным кариотипом. Наличие двух или более мутаций у одного больного может оказывать влияние на прогноз

(NPM1+/FLT3-ITD+ по сравнению с NPM1+/FLT3-ITD-). Разработка нового подхода к классификации ОМЛ, с учетом цитогенетических aberrаций и сочетанной встречаемости различных мутаций, позволит выбрать оптимальную современную терапию.

Назарова Е. Л., Минаева Н. В., Хоробрых М. Н., Зорина Н. А.,  
Шардаков В. И., Демьянова В. Т., Парамонов И. В.

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

### РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ПРОГНОЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПОСЛЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

**Введение.** В настоящее время толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors — TLRs) являются предметом активного изучения при различных опухолевых заболеваниях, в том числе, гемобластозах. Это связано не только с участием этих рецепторов в общих механизмах иммунологической защиты, но и с рядом других факторов. К ним относится то, что многие опухолевые клетки способны экспрессировать различные функционально активные TLRs, и взаимодействие этих рецепторов со своими лигандами обычно сопровождается продукцией цитокинов, участвующих в патогенезе гемобластозов. Одним из заболеваний, в патогенезе, которого ведущая роль принадлежит нарушению иммунного (цитокинового) статуса, является множественная миелома (ММ). Однако в научной литературе практически отсутствуют исследования по вовлечению генетических факторов, в частности полиморфизма генов TLRs в развитие заболевания. Определение мутационного статуса данных генов у пациентов с ММ, как на начальном этапе, так и при прогрессировании заболевания может позволить усовершенствовать систему стратификации рисков.

**Цель.** Оценка влияния полиморфизма генов толл-подобных рецепторов на характер течения и прогноз множественной миеломы у пациентов после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

**Материалы и методы.** Среди пациентов с ММ, которым была выполнена аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) в КНИИГиПК с августа 2006 г. по декабрь 2016 г., исследования проведены у 21 больного с медианой возраста 51 год

(48–56 мес.). Среди них наблюдалось восемь мужчин (38,1%) и 13 женщин (61,9%), получивших в среднем шесть индукционных циклов химиотерапии (5–7) до проведения аутоТГСК, которая была выполнена через девять месяцев от начала лечения (7–13 мес.). Среди пациентов были выделены две группы: в первую вошли 15 человек, у которых достигнутая после аутоТГСК ремиссия заболевания (очень хорошая частичная и полная), сохранялась до конца периода наблюдения. Вторую группу составили шесть пациентов — один с ранним (11 мес.) и пять с поздним рецидивом ММ в период 15–42 мес. после аутоТГСК. Генотипирование вариативных локусов пяти генов TLR (TLR2, 3, 4, 6, 9) проводили методом полимеразной цепной реакции с аллель-специфичными праймерами (НПФ «Литех», г. Москва), входящими в состав комплекта реагентов «SNP-экспресс», на амплификаторе «Терцик» (ООО «ДНК технология», г. Москва) и с электрофоретической детекцией продуктов реакции в агарозном геле. Распределение генотипов по каждому полиморфному локусу проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью точного теста Фишера. Для сравнения частот аллелей между различными группами использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йэйтса на непрерывность. Дополнительно оценивали показатель отношения шансов — odds ratio (OR) с вычислением границ 95%-го доверительного интервала (95%CI). Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Медиана периода наблюдения за пациентами составила 18 месяцев (6–119 месяцев). Двухлетняя общая выживаемость (ОВ) была достигнута в 80% случаев, 5-летняя ОВ —

в 43% наблюдений. Проведенные исследования выявили различия в присутствии аллелей и гаплотипов гена TLR6 у пациентов с ММ. Изменений в других генах TLR не найдено. Поиск ассоциаций между гаплотипическими характеристиками гена TLR6 и течением посттрансплантационного периода выявил, что безрецидивная выживаемость (БРВ) у больных ММ достоверно связана с низкой частотой мутантных гомозигот ТТ (6,7% против 50,0%;  $\chi^2 = 5,22$ ;  $p = 0,02$ ; OR = 14,00; 95%CI: 1,06–185,50). Наблюдаемые

в данном исследовании характерные сочетания аллелей «дикого» и мутантного типов в позиции Ser249Pro гена TLR6, вероятно, приводят к изменению структуры и функций рецептора, что ассоциируется с продолжительностью БРВ у больных ММ после аутоТГСК.

**Выводы.** Дальнейшие исследования по определению роли полиморфизма генов TLRs при множественной миеломе могут позволить выявить новые прогностические факторы, определяющие развитие и течение заболевания.

Нурсаитова А. А., Байдулин С. А., Бараник Т. Ф.

АО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан

### ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

**Введение.** В настоящее время в Казахстане наблюдается значительное увеличение количества людей, страдающих хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ). Вместе с тем растет спектр препаратов для лечения данного заболевания, одним из них является аналог иматиниба мезилата отечественного производства, который в последние годы стал применяться все более широко наряду с оригинальным препаратом. Весьма важным показателем эффективности терапии при данной патологии является качество жизни пациентов, так как ХМЛ — заболевание, которое требует долгосрочного лечения. В данной работе была произведена оценка качества жизни пациентов с ХМЛ, в лечении которых применялись иматиниб и его аналог.

**Цель.** Оценить качество жизни пациентов с ХМЛ в фазе клинико-гематологической ремиссии, в терапии которых использовались иматиниба мезилат и его аналог.

**Материалы и методы.** Данное исследование было проведено на базе ГКП на ПХВ «Городская поликлиника № 4» г. Астана в период с 2015 по 2017 год. В опросе приняли участие 34 пациента с ХМЛ, 19 пациентов из общей группы получали оригинальный препарат (группа № 1), 15 пациентов — иматиниб отечественного производства (группа № 2). Средний возраст пациентов в группе № 1 составил  $38,4 \pm 13,4$  лет (диапазон возраста 23–73 года), в группе № 2 —  $49,2 \pm 13,4$  лет (диапазон возраста 30–77 лет). При проведении исследования использовался модифицированный опросник SF-36, который отражает степень удовлетворенности пациентов теми сторонами жизнедеятельности, на которые влияет здоровье. Опрос-

ник состоит из 36 вопросов, которые формируют 8 шкал, в каждой шкале содержится от 2 до 10 вопросов. После перевода необработанных данных в баллы, результаты в каждой шкале выражаются от 0 до 100. Чем выше балл по шкале SF-36, тем лучше показатель качества жизни. Всего было проанализировано 68 анкет, пациенты были опрошены до начала лечения и через 3 месяца от начала терапии. Оценка статистической значимости проводили при помощи t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна-Уитни. Статистический анализ был произведен при помощи SPSS22.0.

**Результаты.** До начала лечения у пациентов с ХМЛ выявлено значительное уменьшение показателей качества жизни в сравнении с общепопуляционными нормами. Наиболее низкие значения показателей наблюдались по шкалам общего состояния здоровья (ОСЗ) —  $32,3 \pm 10,3$ , жизненной активности (ЖА) —  $38,8 \pm 11,3$ , ролевого физического (РФФ) —  $24,4 \pm 7,8$  и ролевого эмоционального функционирования (РЭФ) —  $20,2 \pm 9,1$  в обеих группах, так как показатели качества жизни до лечения не имели статистически значимых различий ( $p > 0,001$ ). Пациенты, которые получали в качестве терапии ХМЛ оригинальный препарат, через 3 месяца от начала терапии имели улучшение показателей по 8 шкалам, тогда как пациенты, принимавшие в качестве терапии отечественный аналог, имели улучшения по 6 шкалам. Также имелись статистически значимые различия в баллах между показателями качества жизни в 1 и 2 группах по 4 шкалам: общее состояние здоровья, ролевое эмоциональное функционирование, физическое функционирование и жизненная активность ( $p < 0,001$ ).

**Выводы.** Результаты данного исследования показали, что качество жизни пациентов с ХМЛ зависит от препаратов, которые получают пациенты. Выявлено, что пациенты, принимавшие в ходе терапии оригинальный препарат, имеют более высокие показатели качества жизни (со-

гласно SF-36) в сравнении с пациентами, которые принимали препарат отечественного производства. При этом различия между показателями качества жизни в обеих группах до лечения были статистически незначимыми.

*Осипова А. А., Семенова Е. В., Бабенко Е. В., Боровкова А. С., Быкова Т. А., Екушов К. А., Кожжарь П. В., Овечкина В. Н., Алянский А. Л., Морозова Е. В., Зубаровская Л. С., Афанасьев Б. В.*

*НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, ФГБОУВО Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. акад. И. П. Павлова, Минздрава Российской Федерации*

### ВЛИЯНИЕ ИСТОЧНИКА ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК, КЛЕТЧНОСТИ ТРАНСПЛАНТАТА И ВОЗРАСТА ДОНОРА НА ОБЩУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

**Введение.** Миелодиспластический синдром (МДС) — гетерогенная группа клональных заболеваний, возникающих вследствие врождённых или приобретённых генетических и/или эпигенетических повреждений на уровне гемопоэтической стволовой клетки (ГСК), характеризуется неэффективным кроветворением, признаками дисплазии клеток костного мозга в одной или более миелоидных линиях, повышенным риском трансформации в острый лейкоз. У детей МДС встречается в 2–5% от всех злокачественных заболеваний крови. Единственным излечивающим методом лечения МДС у детей является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), эффективность, которой зависит от различных факторов.

**Цель.** Оценить влияние возраста донора, источника ГСК и клеточность по CD34+/кг на результаты алло-ТГСК.

**Материалы и методы.** В ретроспективное исследование вошли 59 пациентов (20 девочек (33%) и 39 мальчиков (67%)) с МДС/МПЗ, которым в клинике НИИ ДОГИТ им. Р. М. Горбачевой было выполнено 72 алло-ТГСК (13 пациентам была выполнена повторная алло-ТГСК) с 1992–2016 гг. Медиана возраста пациентов составила 7 лет (интервал 1–18 лет). Распределение пациентов по диагнозам согласно классификация ВОЗ 2016 г. было следующим: МДС с избытком бластов диагностирован у 15 (25%) пациентов, ОМЛ, связанный с миелодисплазией, у 21 (35%) детей, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ) у 11 (18%) пациентов, рефрактерная цитопения детского возраста (РЦ) у 12 (22%)

детей. У всех пациентов было выполнено цитогенетическое исследование: нормальный кариотип выявлен у 20 пациентов (34%), моносомия 7 хромосомы отмечалась у 18 пациентов (15%), комплексные поломки у 9 пациентов (15%), другие цитогенетические аномалии (del 13q, del 5q, t(6;9) (p23; q34), t(8;21), t(1;7), трисомия 8 хромосомы) у 12 пациентов (20%). До алло-ТГСК у 23 пациентов (39%) была проведена высокодозная химиотерапия (протоколы лечения ОМЛ), у 25 детей (42%) выполнялась терапия низкими дозами цитостатических, дифференцированными, гипометилирующими препаратами, 11 детей (19%) не получали специфического лечения. Нами было выполнено 72 алло-ТГСК: 10 (14%) трансплантаций от родственного совместимого донора, 48 (67%) алло-ТГСК от неродственного совместимого донора; 14 (19%) алло-ТГСК от гаплоидентичного донора. Повторные алло-ТГСК (n=13) были исключены из анализа. В качестве источника гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) использовался костный мозг (КМ) у 43 (73%) пациентов, периферические стволовые клетки крови (ПСКК) у 13 (22%) детей, КМ в комбинации со ПСКК у 3 (5%) пациентов. Содержание CD34+ в трансплантате составило  $3-10,5 \times 10^6/\text{кг}$  веса пациента (медиана —  $5 \times 10^6/\text{кг}$  веса пациента). Содержание CD34+ в трансплантате составило  $3-10,5 \times 10^6/\text{кг}$  веса пациента (медиана —  $5 \times 10^6/\text{кг}$  веса пациента). Оценивали характеристики донора: возраст и пол. Возраст донора до 30 лет применялся у 27 пациентов (46%), старше 30 лет у 32 пациентов (54%). В качестве донора мужчины использовались

у 31 пациента (53%), женщины — у 28 пациентов (47%). Миелоаблативные режимы кондиционирования (МАК) использовали у 30 пациентов (51%): 24 пациента получили бусульфан-содержащие режимы. Режим кондиционирования со сниженной интенсивностью доз (РИК) применялись у 29 пациентов (49%). Профилактика острой реакции трансплантат против хозяина (о.РТПХ) проводилась циклоспорин-содержащими схемами (CsA) у 35 пациентов (59%); такролимус-содержащими схемами (Tc) у 19 пациентов (32%) Другие варианты профилактики оРТПХ использовались у 5 пациентов.

**Результаты.** Общая 5-летняя выживаемость (ОВ) составила 44%. Приживление транспланта-

та зафиксировано у 46 (78%) пациентов на 11–43 день после алло-ТГСК (медиана — 21 день). При выборе источника трансплантата, при использовании КМ ОВ составила 55%, ПСКК — 39%, комбинации источников 0% (p=0,05). При использовании трансплантата с клеточностью по CD34+  $\geq 5,0 \times 10^6/\text{кг}$  ОВ составила 58%, при клеточности трансплантата CD34+  $\leq 5,0 \times 10^6/\text{кг}$  ОВ составила 25% (p=0,004). Возраст донора оказал влияние на ОВ, при возрасте донора до 30 лет ОВ 55%, старше 30 лет — 33% (p=0,042).

**Выводы.** Наши данные свидетельствуют о том, что возраст донора, источник трансплантата и клеточность по CD34+/кг, достоверно влияют на общую выживаемость.

*Павлова А. А., Бубнова Л. Н., Бессмельцев С. С., Павлова И. Е.*

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

### ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ФАКТОРАМИ ПРОГНОЗА, У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

**Введение.** В последнее время многие исследовательские группы изучают одиночные нуклеотидные полиморфные варианты генов цитокинов как генетические маркеры, ассоциированные с тем или иным заболеванием. Согласно данным литературы для некоторых генов цитокинов была установлена ассоциация с онкогематологическими заболеваниями. Учитывая, что в патогенезе множественной миеломы (ММ) задействован широкий спектр цитокинов, а исследования полиморфизма генов цитокинов при этом заболевании весьма немногочисленны, представлялось актуальным определить полиморфные варианты генов цитокинов, ассоциированные с развитием ММ и оценить их значимость в прогнозировании течения заболевания.

**Материалы и методы.** Нами были обследованы 80 пациентов с множественной миеломой; контрольную группу составили 100 здоровых индивидуумов. Все обследованные лица являлись жителями Северо-Западного региона России. Диагноз симптоматической ММ был верифицирован на основании критериев Международной рабочей группы по изучению миеломы ISS2005 г. Геномную ДНК выделяли из ядродержащих клеток периферической крови. Определение одиночных нуклеотидных полиморфных вариантов генов IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1R, IL-1RA, IL-2, IL-4, IL4Ra, IL-6, IL-10, IL12, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ,

TGF- $\beta$ 1 проводили с помощью PCR-SSP. Сравнение частот генотипов оценивали методом  $\chi^2$  с поправкой Йетса, при p  $\leq 0,05$  различия считали достоверными.

**Результаты.** На основании анализа распределения частот генотипов цитокинов установлено, что у пациентов с ММ гомозиготы IL-1 $\alpha$  –889 TT и IL-1 $\beta$  +3962 TT (0,23 и 0,21 соответственно против 0,02 и 0,04 в контрольной группе), а также IL-6–174 GG и IL-6 nt565 GG (0,36 и 0,39 соответственно против 0,18 и 0,20 в контрольной группе) встречаются значительно чаще, чем у здоровых лиц (p<0,05). В тоже время в группе больных ММ, напротив, достоверно реже, чем у здоровых лиц выявлялись гомозиготы IL-4–33 CC (0,24 против 0,47) и TGF-b1 codon 25 GG (0,65 против 0,84) (p<0,05). Таким образом, полученные данные позволили расценить гомозиготы IL-1 $\alpha$  –889 TT и IL-1 $\beta$  +3962 TT, как иммуногенетические факторы, предрасполагающие к развитию ММ, а гомозиготы IL-4–33 CC и TGF-b1 codon 25 GG возможно, определяют устойчивость организма к развитию ММ. Для определения наличия или отсутствия взаимосвязи установленных «предрасполагающих» и «протективных» иммуногенетических факторов с показателями международной шкалы стадирования ММ ISS2005 г. были проанализированы уровни альбумина и  $\beta$ 2-микроглобулина, в груп-

пах пациентов с наличием в генотипе выявленных иммуногенетических факторов и без таковых. Больные ММ были разделены на 4 группы: 1 гр. — с наличием IL-1 $\alpha$  -889 TT, IL-1 $\beta$  +3962 TT, IL-6-174 GG, IL-6 nt565 GG; 2 гр. — с IL-1 $\alpha$  -889 TT, IL-1 $\beta$  +3962 TT; 3 гр. — с IL-6-174 GG, IL-6 nt565 GG; 4 гр. — пациенты, у которых не были выявлены иммуногенетические факторы, ассоциированные с развитием ММ. Средние величины уровня альбумина в первых трех группах больных с различным сочетанием «негативных» генотипов были достоверно ниже, чем в 4-й гр ( $p < 0,05$ ). Самый низкий уровень альбумина был зафиксирован в 1 гр. пациентов ( $3,34 \pm 0,08$  г/дл), тогда как самый высокий ( $3,87 \pm 0,09$  г/дл) — выявлялся в 4 группе, во 2-й и 3-ей группах этот показатель составлял  $3,49 \pm 0,14$  г/дл и  $3,53 \pm 0,07$  г/дл соответственно. Наиболее высокие уровни  $\beta 2$ -микроглобулина определялись в 1 гр. больных ММ ( $5,54 \pm 0,56$  мг/л), тогда как в 4 гр. пациентов уровень данного белка равнялся  $4,88 \pm 0,3$  мг/л ( $p < 0,05$ ). Для анализа уровня альбумина и  $\beta 2$ -микроглобулина у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия установленных нами «протективных» иммуногенетических факторов были выделены 3 группы больных: 1

гр. — с наличием только TGF-b1 codon 25 GG; 2 гр. — с наличием IL-4-33 CC и TGF-b1 codon 25 GG; 3 гр. — пациенты, у которых не были выявлены «протективные» в отношении развития ММ иммуногенетические факторы. Уровень альбумина у пациентов 1-й гр. был значимо ниже ( $3,4$  г/дл) по сравнению с пациентами из 2 и 3 групп ( $3,6 \pm 0,28$  и  $3,87 \pm 0,09$  г/дл;  $p < 0,05$ ). У пациентов с наличием двух «протективных» гомозигот в генотипе (2 гр.) уровень  $\beta 2$ -микроглобулина был наиболее низким ( $2,7 \pm 0,14$  мг/л) в сравнении с 1 и 3 гр. ( $5,17 \pm 0,18$  мг/л и  $4,88 \pm 0,30$  мг/л, соответственно;  $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Таким образом, на основании комплексного изучения полиморфизма генов цитокинов у больных ММ и проведения клинико-лабораторного анализа полученных результатов определены новые иммуногенетические факторы, предрасполагающие к развитию ММ (IL-1 $\alpha$  -889 TT, IL-1 $\beta$  +3962 TT, IL-6-174 GG, IL-6 nt565 GG). Сочетание этих факторов в генотипе ассоциировано с низким уровнем альбумина ( $< 3,5$  г/дл) и высоким уровнем  $\beta 2$ -микроглобулина ( $> 5,5$  мг/л), что позволяет отнести эти генотипы к дополнительным негативным прогностическим факторам развития ММ.

ных проведено цитогенетическое исследование.

**Результаты.** МК обнаружены у 81,8% пациентов: JAK2(+) — 50,0%; CALR(+) — 25,5% (14,5% — тип 1, 10,9% — тип 2), 6,4% — MPL(+) больных. У 20 (18,2%) человек МК не выявлены (TN – triple-negative). Мутации генов ЭР обнаружены в 20,8% случаев: мутации нонсенс и сдвига рамки считывания гена ASXL1 (мутации преждевременной терминации — ASXL1term) — 8,5%, сочетание ASXL1term и ASXL1mis (миссенс) — 3,8%, ASXL1mis — 4,7%, сочетание ASXL1term и EZH2-1,9%, сочетание ASXL1term и IDH2-0,9%, IDH1-0,9%. У 27,1% пациентов выявлен неблагоприятный кариотип (+8, +21, +7, -7/7q-, -5/5q-, перестройки 11q и 12p, моносомии, комплексный кариотип, а также del(6)(q15), add(6)(p25), del(X)(q22), t(X;7)(p21; q11)). По данным однопараметрического регрессионного анализа на ОБ оказывали влияние: мутации ASXL1term (отношение рисков (ОР) 2,9,  $p = 0,018$ ), неблагоприятный кариотип (ОР 8,2,  $p < 0,001$ ) и три-негативный статус (ОР 8,1,  $p < 0,001$ ). Для мутаций в гене CALR значение  $p$  было пограничным: ОР 0,3,  $p = 0,052$ . ASXL1mis не оказывали влияния на ОБ ( $p = 0,378$ ). По результатам многопараметрического регрессионного анализа, включавшего такие переменные, как TN-, CALR-, ASXL1term-статус и неблагоприятный кариотип, ключевое влияние на ОБ независимо друг от друга оказывали неблагоприятный кариотип (ОР=7,4,  $p = 0,001$ ) и наличие терминирующей мутации в гене ASXL1 (ОР=2,8,  $p = 0,023$ ). При оценке модели Кокса без учета кариотипа значимое влияние на ОБ оказывали TN- статус (ОР=2,4,  $p = 0,050$ ) и ASXL1term-статус (ОР=3,3,  $p = 0,012$ ), тогда как наличие мутаций в гене CALR теряло порог статистической значимости (ОР=0,3,  $p = 0,075$ ). Тем не менее данный фактор был значим (ОР=0,2,  $p = 0,015$ ), когда в качестве ковариаты выступал только ASXL1term-статус, который также сохранял свою значимость в данной модели (ОР=3,9,  $p = 0,004$ ). В модели, включавшей TN- и ASXL1term-статус, оба параметра значимо влияли на выживаемость (ОР=3,6,  $p = 0,003$  и ОР=2,5,  $p = 0,048$ , соответственно). Таким образом, оценку значимости различий ОБ проводили в зависимости от CALR/ASXL1 и TN/ASXL1 статуса, а также в группах с раз-

личным вариантом кариотипа и ASXL1term-статусом. При анализе ОБ с учетом CALR/ASXL1 статуса худшую выживаемость продемонстрировали CALR(-)/ASXL1term пациенты (медиана 2,5 года,  $p = 0,021$ ). Прослеживалась статистическая тенденция к улучшению выживаемости среди CALR(+)/ASXL1wild-type (wt) (медиана не достигнута при времени наблюдения 10,1 года) пациентов по сравнению с CALR(-)/ASXL1wt (медиана 13,5 года) ( $p = 0,124$ ). Достоверных отличий по ОБ между CALR(+)/ASXL1term и CALR(+)/ASXL1wt, CALR(+)/ASXL1term и CALR(-)/ASXL1wt не выявлено. Медиана ОБ среди TN/ASXL1term пациентов составила 0,9 года, TN/ASXL1wt — 3,6 года, МК(+)/ASXL1wt — 13,8 лет, не достигнута в МК(+)/ASXL1term группе (при времени наблюдения 10,3 года) ( $p < 0,0001$ ). Парный анализ показал, что обнаружение ASXL1term достоверно снижает ОБ TN больных ( $p = 0,007$ ). Общая выживаемость МК(+)/ASXL1term пациентов была достоверно лучше в сравнении с TN/ASXL1wt больными ( $p = 0,044$ ). Значимых отличий ОБ у МК(+) пациентов с различным ASXL1-статусом не выявлено. При комплексном учете данных анализа генов ЭР и кариотипа медиана ОБ ASXL1term пациентов с кариотипом низкого риска статистически значимо не отличалась от таковой у ASXL1wt пациентов с хромосомными аномалиями высокого риска (медиана 1,6 и 1,4 года, соответственно,  $p = 0,291$ ). Статистически значимых отличий не было обнаружено и среди ASXL1term пациентов с кариотипами низкого и высокого риска (медиана ОБ 1,6 и 1,2 года,  $p = 0,610$ ). Медиана ОБ ASXL1wt пациентов с кариотипом низкого риска составила 6,4 года ( $p = 0,0005$ ).

**Выводы.** Наиболее высокая степень значимости различий отмечена при сравнении ОБ в группах, сформированных по комплексу характеристик TN/ASXL1 и кариотип/ASXL1. Наличие терминирующей мутации в гене ASXL1 существенно ухудшает выживаемость у больных без специфических маркеров клональности. Выживаемость пациентов с наличием любого из параметров — кариотипа высокого риска или ASXL1term — достоверно хуже, чем у ASXL1wt пациентов с кариотипом низкого риска.

Полушкина Л. Б.<sup>1</sup>, Мартынкевич И. С.<sup>1</sup>, Шуваев В. А.<sup>1</sup>, Мотыко Е. В.<sup>1</sup>,  
Фоминных М. С.<sup>1</sup>, Криволапов Ю. А.<sup>2</sup>, Асауленко З. П.<sup>2</sup>, Мартыненко Л. С.<sup>1</sup>,  
Иванова М. П.<sup>1</sup>, Цыбакова Н. Ю.<sup>1</sup>, Волошин С. В.<sup>1</sup>, Бессмельцев С. С.<sup>1</sup>, Четчин А. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА, Санкт-Петербург  
<sup>2</sup> ФГБОУВО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ОЦЕНКИ ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ МИЕЛОФИБРОЗОМ

**Введение.** Согласно сообщениям последних лет, перспективным инструментом прогнозирования при первичном миелофиброзе (ПМФ) служат данные молекулярно-генетического и цитогенетического анализа: тип/отсутствие специфического маркера клональности (МК) — мутаций генов JAK2, CALR, MPL, мутационный статус генов эпигенетической регуляции (ЭР) транскрипции, кариотип. Вариативность сочетания повреждений генома во многом является причиной клинической и прогностической гетерогенности ПМФ. Поэтому оценивать вышеприведенные показатели необходимо комплексно с учетом их возможного взаимного влияния.

**Цель.** Определить прогностическую значи-

мость маркеров клональности, мутаций генов эпигенетической регуляции, кариотипа и их комбинации для ОБ пациентов с ПМФ.

**Материалы и методы.** В исследование включены 110 пациентов с диагнозом ПМФ (38 (34,5%) мужчины), медиана возраста 59 лет (16–82 лет). Медиана наблюдения 2,6 года (0,14–22,97 лет). У всех пациентов проводили определение JAK2V617F-статуса (ПЦР-ПДРФ), при JAK2(-) детектировали мутации в 515 кодоне гена MPL (ПЦР-ПДРФ) и мутации 9 экзона гена CALR (секвенирование по Сенгеру). У 106 пациентов выполнен анализ генов ASXL1, EZH2, IDH1/2 методом кривых плавления с последующим секвенированием. У 48/110 (43,6%) боль-

Поляков А. С., Жоголев Д. К., Петрова О. Р., Бондарчук С. В., Зенина М. Н.<sup>2</sup>,  
Капустин С. И.<sup>2</sup>, Ефремова Е. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА В ГЕНЕ РЕЦЕПТОРА ТРОМБОЦИТОВ К ФИБРИНОГЕНУ (ITGB3-B: 1565 T > C) ПРИ ЭДТА-АССОЦИИРОВАННОЙ ПСЕВДОТРОМБОЦИТОПЕНИИ

**Введение.** ЭДТА-ассоциированная псевдо-тромбоцитопения (ЭДТА-ПТП, ПТП) является лабораторным феноменом, связанным с широким внедрением в лабораторную практику гематологических анализаторов и унифицированных методов консервирования проб крови. Клиническая значимость феномена в настоящее время не определена, однако значимость его выявления не подлежит сомнению в связи с высокой распространенностью среди здоровых лиц (от 0,3% до 21,4% — по различным данным) и среди пациентов с различными патологическими состояниями (от 15% до 50%), что может быть причиной диагностических ошибок. Молекулярно-генетические основы патогенеза ПТП не изучены. В 2016 г. на основании случайных наблюдений нами была выдвинута гипотеза о вероятном наличии взаимосвязи феномена ПТП с наличием полиморфизма ТС гена интегрин ITGB3-b: 1565 тромбоцитарного рецептора к фибриногену.

**Цель.** Проверка гипотезы о наличии взаимосвязи феномена ЭДТА-ПТП с наличием гаметической мутации в гене тромбоцитарного рецептора к фибриногену (ITGB3-b: 1565 T > C).

**Материалы и методы.** На первом этапе работы были получены и обработаны данные по 19 пациентам с ЭДТА-ассоциированной ПТП. У 12 пациентов (63,3%) был выявлен полиморфизм ТС в гене интегрин ITGB3-b (ITGB3-b 1565 T > C). В настоящее время для увеличения выборки проводится сбор архивных и проспективных данных в Военно-медицинской академии

и Российском НИИ гематологии и трансфузиологии для сопоставления результатов клинических и генетических исследований. Включаются все случаи выявления ПТП у условно здоровых лиц, не имеющих клинически выраженных признаков каких-либо заболеваний и состояний, обратившихся за медицинской помощью с диспансерными целями или в связи с выявлением тромбоцитопении.

**Результаты и выводы.** Высокая частота ошибочной интерпретации лабораторных данных на аналитическом и постаналитическом этапах лабораторной диагностики является следствием переоценки эффективности распространенных в настоящее время автоматизированных гематологических анализаторов, а также пренебрежение сотрудниками лабораторных подразделений методами подтверждения и контроля качества выполняемых тестов. Микроскопический подсчет тромбоцитов на современном этапе остается наиболее надежным методом выявления псевдо-тромбоцитопении. Выявление феномена ЭДТА-ассоциированной тромбоцитопении в настоящее время не может рассматриваться как симптом или предиктор развития тех или иных заболеваний или патологических состояний, однако целесообразным представляется продолжение динамического наблюдения за такими пациентами. Проверка гипотезы о наличии генетической детерминированности ПТП может послужить важным компонентом для коренного пересмотра существующих представлений о диагностическом и прогностическом значении данного феномена.

Поляков А. С., Носков Я. А., Петрова О. Р., Бондарчук С. В., Малахова С. Н.

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

#### СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ Rh-НЕГАТИВНЫХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ: ЦЕПЭГИНТЕРФЕРОН АЛЬФА-2В

**Введение.** В отличие от распространенной практики, в клинике факультетской терапии Военно-медицинской академии применение препаратов интерферона-альфа уже достаточно давно используется как метод выбора циторедуктивной терапии при классических Rh-негативных миелопролиферативных новообразованиях (МПН) не только у относительно молодых пациентов, но также и у лиц преклонного и пожилого возраста. Внедрение в клиническую практику улучшенных методом пегилирования форм рекомбинантных интерферонов А значительно расширило возможности данного вида лечения. В настоящее время в клинике накоплен опыт по длительному применению 3-х таких препаратов (пэгинтерферон-альфа-2а (Пегасис®), пэгинтерферон альфа-2b (ПегИнтрон®), цепэгинтерферон-альфа-2b (Альгерон®) более чем у 40 пациентов с различными МПН, что позволило сделать предварительные выводы о сопоставимости всех имеющихся на фармацевтическом рынке пегилированных интерферонов-альфа по эффективности и безопасности. С конца 2013 г. все пациенты с впервые выявленными МПН, а также и часть пациентов, ранее получавших различные препараты интерферона-альфа получают различные препараты пегилированного интерферона-альфа (пэгинтерферон-альфа-2а, пэгинтерферон альфа-2b, цепэгинтерферон-альфа-2b, а с начала 2015 г. (в связи с особенностями обеспечения лекарственными средствами) — только цепэгинтерферон-альфа-2b.

**Цель.** Оценка эффективности и безопасности применения цепэгинтерферона альфа-2b у больных истинной полицитемией (ИП) и эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ).

**Материалы и методы.** Проведение циторедуктивной терапии препаратом пегилированного интерферона-альфа: цепэгинтерферон-альфа-2b. Исходно и в динамике: определение субъективных и объективных симптомов, уровней гематологических показателей, бремени аллельной нагрузки мутации V617F в гене JAK2 (количественно) или (при отсутствии мутации V617F в гене JAK2) наличия мутации в 12 экзоне гена JAK2, в гене MPL или в гене CALR (качествен-

но), степени миелофиброза (по результатам гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга), прогрессии в острый лейкоз (по результатам гематологических исследований и цитологического исследования костного мозга), оценка гематологической, негематологической токсичности и других нежелательных явлений, определение показаний к коррекции или отмене проводимой терапии, оценка качества жизни пациентов (по опроснику EQ-5D-5L). Сравнение со стандартной интерферонотерапией выполнено по ретроспективным данным: оценка архивных результатов лечения 25 пациентов с ЭТ и ИП с применением препаратов рекомбинантного интерферона-альфа за период с 2006 г. по 2013 г.

**Результаты и выводы.** На настоящий момент получены результаты наблюдения за 32 пациентами, получавшими лечение цепэгинтерфероном-альфа-2b. Из них 14 пациентам была впервые назначена циторедуктивная интерферонотерапия, 14 пациентов ранее получали другие лекарственные формы пегилированных интерферонов. Обобщение ретроспективных данных показало, что исследуемый препарат обладает сравнимой с ранее использованными нами препаратами пегилированного интерферона эффективностью как в плане нормализации гематологических показателей, так и в виде существенного снижения аллельной нагрузки мутации V617F в гене JAK2 у всех JAK2-положительных пациентов. Пациенты, имевшие опыт применения рекомбинантных интерферонов, отмечали неоспоримое преимущество в удобстве самостоятельного применения пегилированных препаратов, снижении кратности инъекций до 1 раза в неделю и объема вводимого препарата. Случаев утраты ответа, возникновения новых явлений непереносимости не зарегистрировано. Различий в переносимости и эффективности терапии при назначении цепэгинтерферона-альфа-2b при первичном назначении, а также после перевода с других препаратов пегилированного интерферона, не выявлено. Неоспоримым преимуществом отечественного препарата является существенно более низкая стоимость. Учитывая оригинальные фармакодинамические и фарма-

кокинетические особенности применяемого препарата, для окончательных выводов необходимо более длительное наблюдение и оценка отдаленных результатов. По нашему мнению, повышение доступности и введение в широкую клини-

ческую практику новых пегилированных форм препаратов интерферона-альфа может открыть новые возможности для оказания эффективной медицинской помощи пациентам с МПН.

**Раджабова А. М.<sup>1</sup>, Волошин С. В.<sup>1</sup>, Мартынкевич И. С.<sup>1</sup>, Шуваев В. А.<sup>1</sup>, Мотыко Е. В.<sup>1</sup>,  
Полушкина Л. Б.<sup>1</sup>, Шихбабаева Д. И.<sup>1</sup>, Иванова М. П.<sup>1</sup>, Тиранова С. А.<sup>1</sup>, Зенина М. Н.<sup>1</sup>,  
Кудряшова С. А.<sup>1</sup>, Балашова В. А.<sup>1</sup>, Чубукина Ж. В.<sup>1</sup>, Успенская О. С.<sup>2</sup>,  
Карягина Е. В.<sup>3</sup>, Четкин А. В.<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup> Ленинградская областная клиническая больница, г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup> Городская больница № 15, г. Санкт-Петербург

### ВЛИЯНИЕ МУТАЦИЙ ГЕНА FLT3 НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ОБЩУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ В ОБЫЧНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**Введение.** Острый лейкоз (ОЛ) является достаточно редким заболеванием и составляет лишь 3% злокачественных опухолей человека. Однако среди гемобластозов ОЛ занимают одно из первых мест по частоте встречаемости. Среднее соотношение миелоидных лейкозов и лимфоидных составляет 6:1. В настоящее время выявление мутаций гена FLT3 (ITD или TKD) при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ) рассматривается в качестве неблагоприятного маркера, влияющего на течение заболевания, развитие рецидивов и уменьшение общей выживаемости (ОВ) пациентов. Несмотря на высокую частоту встречаемости мутаций FLT3-ITD и FLT3-TKD (приблизительно у 30% больных ОМЛ выявляется одна из мутаций гена FLT3), в настоящее время неизвестна роль количественной нагрузки мутантного гена FLT3. Также отсутствуют данные рандомизированных клинических исследований, необходимых для индивидуализации лечения ОМЛ, основанной на FLT3 мутационном статусе. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) рассматривается в качестве консолидации у FLT3-ITD+ пациентов, однако проведение ее может быть затруднено у пожилых пациентов и в странах, где алло-ТГСК доступна не всем. С другой стороны, появление таргетных лекарственных препаратов — ингибиторов FLT-киназы дает новую надежду на улучшение результатов лечения данной прогностически неблагоприятной подгруппы пациентов с ОМЛ.

**Цель.** Оценить частоту встречаемости мутаций гена FLT3 и ее влияние на клинические

показатели и общую выживаемость пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ).

**Материалы и методы.** Проанализирована частота выявления мутаций в гене FLT3, показатели клинического анализа крови, кариотип и длительность ОВ в зависимости от наличия или отсутствия мутаций гена FLT3 у 199 пациентов с ОМЛ (83 мужчин/116 женщин). Медиана возраста пациентов на момент установления диагноза составила 52 года (20–86 лет). Для выявления мутаций гена FLT3 использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с дальнейшей рестрикцией и определением 2 основных типов мутаций — внутренняя tandemная дупликация (FLT3-ITD) и точечная мутация в «А-петле» (FLT3-TKD). Статистический анализ включал тесты Kruskal-Wallis ANOVA и анализ ОВ по методу Каплана-Мейера.

**Результаты.** В исследуемой группе пациентов частота встречаемости мутаций гена FLT3 составила: FLT3-ITD — 22,6% (45/199), FLT3-TKD — 5,5% (11/199), FLT3-ITD и FLT3-TKD в комбинации — 1,0% (2/199); остальные 70,8% (141/199) пациентов не имели мутаций в гене FLT3 (FLT3-).

При сравнении показателей гемограммы были получены статистически значимые различия по уровню лейкоцитов ( $p=0,0009$ ) и количеству бластов ( $p=0,01$ ) между FLT3- и FLT3+ больными. Хромосомные aberrации были выявлены у 38% (17/45) пациентов группы FLT3-ITD+, у 64% (7/11) — FLT3-TKD+, у 100% (2/2) — FLT3-ITD/TKD+ больных кариотип был нормальным, в группе пациентов FLT3- ге-

нетические аномалии выявлены в 51% (72/141) случаев. Все пациенты получали лечение различными режимами химиотерапии с использованием комбинации цитозина арабинозида и антрациклинового антибиотика в зависимости от возраста, общесоматического статуса и коморбидности («7+3», «5+2», «НАМ»). ТГСК была выполнена 14% (28/199) пациентам (алло/ауто-17/11): в группе FLT3-ITD+ выполнено 3 алло-ТГСК; FLT3-TKD+ — 1 алло-ТГСК и 1-ауто-ТГСК; FLT3-13 алло-ТГСК и 10 — ауто-ТГСК. Выявили значимые ( $p=0,00024$ ) различия в длительности ОВ между FLT3-ITD+, FLT3-TKD+ и FLT3- группами пациентов. Медиана ОВ составила: 5,1 месяцев для FLT3-ITD+, 7,1

месяцев для FLT3-TKD+ и 13,0 месяцев для FLT3- больных ОМЛ.

**Выводы.** Использование цитогенетических и молекулярно-генетических методов исследования является обязательным в алгоритме обследования больных с ОМЛ. Мутации в гене FLT3 встречаются у трети пациентов с ОМЛ и оказывают неблагоприятное влияние на длительность общей выживаемости. Определение мутационной нагрузки гена FLT3 в динамике заболевания для контроля минимальной остаточной болезни, а также применение таргетной терапии для FLT3-положительных пациентов позволит улучшить диагностику и индивидуализировать терапию ОМЛ.

**Рамильева И. Р.<sup>1</sup>, Буркитбаев Ж. К.<sup>1</sup>, Абдрахманова С. А.<sup>1</sup>, Турганбекова А. А.<sup>1</sup>,  
Баймукашева Д. К.<sup>1</sup>, Жибурт Е. Б.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения (РГП на ПХВ) «Научно-производственный центр трансфузиологии» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, г. Астана, Казахстан

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

### ХАРАКТЕР РАСПРЕДЕЛЕНИЯ СПЕЦИФИЧНОСТЕЙ HLA У ПАЦИЕНТОВ С АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ

**Введение.** Апластическая анемия (АА) — тяжелое заболевание кроветворной системы, которое характеризуется панцитопенией в периферической крови и гипоклеточным костным мозгом. Встречается преимущественно в молодом и среднем возрасте, чаще у женщин. На протяжении многих десятков лет со времени первого описания, опубликованного в 1888 г. П. Эрлихом, для большинства больных АА была прогностически крайне неблагоприятным заболеванием. По данным Интернационального Исследования Агранулоцитозов и Апластической Анемии (IAAAS) в Европейских странах частота встречаемости АА составляет 2,0 на 1 млн. в год при колебании этого показателя в зависимости от страны от 0,6 до 3,0 на 1 млн. в год. Наиболее сильная волна интереса к проблеме взаимосвязи антигенного состава тканей организма с индивидуальной предрасположенностью человека к определенным видам патологии поднялась после начала изучения человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA). Один и тот же антиген может иметь сильные ассоциативные связи с одним заболеванием и умеренно или слабо выраженные — с другими. По литературным данным следует отметить, что АА преимущественно ас-

социируются с определенными антигенами локуса HLA-A.

**Цель.** Целью данного исследования является изучение характера распределения генетического полиморфизма антигенов гистосовместимости у пациентов с диагнозом апластическая анемия среди казахстанской популяции.

**Материалы и методы.** Изучили частоту встречаемости HLA-антигенов I класса (HLA-A, B) и II класса (HLA-DRB1\*) у больных с АА и доноров, проживающих в Казахстане. Исследовали 3726 человек по локусам HLA-A, B, C, DRB1, DQB1 на низком разрешении: 3621 здоровых доноров крови (из них HLA-A — 3621; B — 3607; Cw — 3582; DRB1—3595; DQB1—3576) и 105 пациентов с диагнозом АА. Все пациенты были диагностированы на основании протокола AA-2013KZ («Протоколы диагностики и лечения гематологических заболеваний у взрослых») Протокол № 16 от 16.08.2013) и находились на лечении в клинике «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии» г. Астана. Геномную ДНК для проведения типирования HLA антигенов выделяли из лейкоцитов периферической крови протеиназным методом с использованием колонок с силикагелевой мембра-



ной с помощью набора реагентов PROTRANS DNA BOX (Protrans, Германия). Типирование пациентов (HLA-A, B, C, DRB1, DQB1) и доноров крови (HLA-A, B, C, DRB1, DQB1) выполнено методом полимеразной цепной реакции, в котором применялись коммерческие наборы реагентов фирмы Protrans — PROTRANS HLA-A\*/B\*/DRB1\* Cycterplate System, PROTRANS HLA-C\* Cycterplate System, PROTRANS HLA-DQB1\* Cycterplate System. Результаты оценили с использованием дескриптивных статистик, непараметрического  $\chi^2$ -критерия, отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ 95%).

**Результаты.** Проведенный анализ выявил характерный профиль распределения специ-

фичностей системы HLA у пациентов с АА в казахстанской популяции. Изучение распределения антигенов системы HLA у пациентов с АА позволило предположить существование ассоциативных связей между наличием в фенотипе пациентов HLA-A\*24, HLA-B\*40, \*54, HLA-DRB1\*14 и развитием данной патологии. Также установлена предположительно протективная роль в отношении АА ряда антигенов HLA- HLA-C\*02, \*05, \*07, \*12, HLA-DRB1\*03, \*04, \*07.

**Выводы.** Полученные данные могут быть использованы при изучении различных заболеваний, ассоциированных с HLA антигенами.

*Рахматуллаева Ш. Б., Аладова Л. Ю., Эргашева М.*

*Ташкентская Медицинская Академия, Ташкент, Узбекистан*

#### ВЛИЯНИЕ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НА ТРОМБОЦИТЫ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

**Введение.** Актуальность проблемы ВИЧ-инфекции неоспорима. Наряду со многими оппортунистическими инфекциями, влияющими на качество жизни людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, немаловажную роль играют и гематологические нарушения, в том числе тромбоцитопения.

**Цель.** Изучить влияние схем антиретровирусной терапии на количество тромбоцитов у ВИЧ-инфицированных детей.

**Материалы и методы исследования.** Под наблюдением находились 40 детей до 18 лет, получавших лечение в стационаре НИИ Вирусологии в 2016–2017 гг. Диагноз устанавливался на основании клинико-лабораторных данных в соответствии с приказом МЗ РУз № 81 от 5.03.2015 г. Степень иммунодефицита определялась по уровню CD4+-лимфоцитов (согласно классификации, ВОЗ от 2012 г.), а также определяли

уровень РНК ВИЧ. Медиана возраста составила  $12,2 \pm 1,9$ . До начала лечения средний показатель тромбоцитов составил  $190 \pm 2,4 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,01$ ). В зависимости от схемы антиретровирусной терапии (АРВТ), дети были разделены на 2 группы: 1 группа ( $n=24$ ) получали 2 НИОТ+ННИОТ, 2 группа ( $n=16$ ) получали лечение по схеме ННИОТ+НИОТ+ИП.

**Результаты.** В результате лечения через 12 недель в 1 группе больных средний показатель тромбоцитов составил  $170 \pm 2,4 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,01$ ), а во второй группе —  $185 \pm 2,1 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ), через 24 недели составил  $186 \pm 6,4 \times 10^9/\text{л}$  и  $209 \pm 5,1 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ) соответственно.

**Выводы.** Таким образом, наиболее благоприятно влияющими на количество тромбоцитов оказались схемы АРВТ, включающие ингибитор протеазы.

*Ройтман Е. В., Колесникова И. М.*

*ФГБОУ ВПО Российский научно-исследовательский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва*

#### ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТРОМБОЦИТНОГО КОНЦЕНТРАТА И РЕЗУЛЬТАТ ЕГО ТРАНСФУЗИИ

**Введение.** Основная функция тромбоцитов — гемостаз — реализуется путем их участия в образовании качественного сгустка. Критерием оценки эффективности профилактической трансфузии тромбоцитного концентрата (ТК) считается скорректированный прирост тромбоцитов через час после переливания ТК. При хранении ТК функциональная активность тромбоцитов изменяется вследствие метаболических процессов в этих клетках, что отражается на их гемостатической активности. Поэтому предполагается уместным оценивать результат трансфузии ТК по изменению гемостатических свойств циркулирующих тромбоцитов, включая качество образуемого ими сгустка.

**Цель.** Исследование влияния функциональной активности заготовленных тромбоцитов на гемостатическую эффект единичной трансфузии ТК.

**Материалы и методы.** Обследовано 15 пациентов онкогематологического профиля с тромбоцитопенией без геморрагических проявлений, которым трансфузия ТК проводилась с профилактической целью. Образцы венозной крови отбирали до трансфузии ТК и через час после переливания. Венозную кровь стабилизировали цитратом натрия 9:1, во всех образцах исследовали количество тромбоцитов, агрегационный ответ тромбоцитов на индукторы АДФ и коллаген методом лазерной агрегатометрии. Свойства сгустка оценивали с использованием метода тромбоэластографии (TEG5000, Haemonetics, США).

Вклад тромбоцитов в свойства образующегося сгустка *ex vivo*, а также гемостатическую активность тромбоцитов в ТК, оценивали по разнице значений максимальных амплитуд (МА),

полученных от одного и того же образца в тестах «RapidTEG» и «Functional Fibrinogen» (оба — Haemoscope Corp., США).

**Результаты.** Анализ проб пациентов показал, что после трансфузии ТК скорректированный прирост тромбоцитов составил  $15,5 \times 10^9/\text{л}$  ( $7,5-31,8 \times 10^9/\text{л}$ , ДИ 95%). Агрегационный ответ циркулирующих тромбоцитов в ответ на АДФ возрос с 0% до 5,3% ( $p=0,01$ ), в ответ на коллаген с 3,5% до 40,8% ( $p < 0,01$ ). Качество сгустка после трансфузии ТК существенно улучшилось: МА теста «RapidTEG» выросла на 24,8%, значения модулей упругости (G) и эластичности (E) — оба на 55% ( $p < 0,05$ ). Также на 26% увеличилось участие тромбоцитов в формировании сгустка ( $p < 0,01$ ).

Статистический анализ полученных данных выявил, что срок хранения ТК оказывает достоверный эффект на суммарную гемостатическую активность циркулирующих тромбоцитов после переливания ( $p < 0,05$ ). При этом агрегационная активность заготовленных тромбоцитов на агрегационный ответ циркулирующих тромбоцитов не влияла ( $p > 0,5$ ). Напротив, величина гемостатической активности заготовленных тромбоцитов обладала достоверными связями с такими характеристиками как качество сгустка *ex vivo* и величина вклада тромбоцитов в формирование сгустка *ex vivo*.

**Выводы.** Эффект трансфузии ТК определяется не агрегационной, а гемостатической активностью заготовленных тромбоцитов. В свою очередь, характеристики качества сгустка, образуемого после трансфузии ТК, представляются интегральным фактором, обуславливающим надежность достигнутого гемостаза.

Ругаль В. И.<sup>1</sup>, Семенова Н. Ю.<sup>1</sup>, Енукашвили Н. И.<sup>2</sup>, Балашова В. А.<sup>1</sup>, Грицаев С. В.<sup>1</sup>,  
Волошин С. В.<sup>1</sup>, Бессмельцев С. С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ Российский Научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург.

<sup>2</sup> Покровский банк стволовых клеток, Санкт-Петербург.

### МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СТРУКТУР ГЕМОПОЭТИЧЕСКОЙ НИШИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

**Введение.** Дифференцировка гемопоэтических стволовых клеток в направлении В-лимфопоэза регулируется остеогенными клетками и микрососудами гемопоэтической ниши. Множественная миелома (ММ) — заболевание, которое характеризуется сочетанием неопластической трансформации В-лимфоцитов и перестройкой структурной организации костной ниши. В связи с участием ниши в обоих процессах изменения ее функций у больных ММ способны одновременно привести к нарушениям лимфопоэза и остеогенеза.

**Цель.** Изучить у больных ММ морфофункциональное состояние структур стромального микроокружения костного мозга, участвующих в формировании гемопоэтической ниши.

**Материалы и методы.** Материалом исследования послужили аспираты костного мозга 6 больных и биоптаты костного мозга 83 больных ММ, возраст пациентов 53–72 года. Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК) изучены *in vitro*. Эндостальные клетки, интратрабекулярный, интрамедулярный матрикс и микрососуды охарактеризованы в трепанобиоптатах подвздошной кости больных ММ до начала терапии. Использованы гистологические, гистохимические и иммуногистохимические методы.

**Результаты.** Фенотип ММСК больных ММ не изменен по сравнению с контрольными стромальными мезенхимальными клетками от доноров костного мозга (CD90–99,9%, CD105–99,8%, CD73–99,8%, CD44–99,8%, CD45–8%, CD117–0%). Проллиферативная активность

клеток в 2 случаях была ниже пролиферативной активности контрольной группы на 6,5%, в 4 наблюдениях была повышенной по сравнению с нормой на 8%. В большинстве случаев стромальные мезенхимальные клетки были активированы. В трепанобиоптатах отмечалась интерстициальная и диффузная инфильтрация костного мозга. При иммуногистохимическом исследовании с использованием CD138 объем опухолевой инфильтрации составлял 30–80% относительно миелоидных клеток. Стромальные перестройки элементов ниши выявлены во всех случаях. Происходило увеличение количества и изменение морфологических характеристик эндостальных клеток. Изменялось содержание коллагенов I и IV типа в трабекулах и интрамедулярно. Нарастала плотность микрососудов, включая эндостальные пространства. Наблюдалось очаговое увеличение ретикулиновых волокон на поверхности костных балок. Обнаруживались очаги гладкой резорбции трабекулярной кости без наличия остеокластов.

**Выводы.** Установлены морфофункциональные изменения структур гемопоэтической ниши при ММ. Перестройки стромальной ниши способны приводить к нарушению сигнальных путей, регулирующих развитие ГСК и функции кости. Перспективны дальнейшие исследования ММСК с анализом особенностей их генотипа и дифференцировочного потенциала, в том числе и в остеогенном направлении у больных ММ. Важным также является получение неизвестных ранее данных о влиянии лейкозного клона на состояние ниши в целом и ММСК в частности.

Романенко Н. А., Розанова О. Е., Четкин А. В.

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии  
Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

### ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И РАЗВИТИЕ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

**Введение.** Цитокины воспаления играют важную роль в иммунном ответе организма на воспаление и опухоль. Повышение их уровня в крови свидетельствует об активности иммунной системы. Однако эти цитокины не только подавляют рост опухолевых клеток, но могут оказывать миелосупрессивный эффект на гемопоэз, приводя к цитопении, включая и развитие анемии.

**Цель.** Оценить влияние некоторых цитокинов воспаления на развитие анемии при лимфопролиферативных заболеваниях (ЛПЗ).

**Материалы и методы.** В исследование включено: 1) группа пациентов с анемией (Hb 89,5±15,9 г/л; n=39) в возрасте 22–82 года с диагнозом множественная миелома II и III ст. — 20 больных, неходжкинскими лимфомами III–IV ст. — 8, хроническим лимфолейкозом ст. С — 11; 2) группа здоровых добровольцев (Hb ≥120 г/л; n=15) в возрасте 19–76 лет, взятых в качестве контрольной группы. В сыворотке крови исследовано содержание фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкина 1β (ИЛ-1β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерферона-γ (ИНФ-γ). Методом сравнительного и корреляционного анализа предпринята попытка выявить связь между уровнем гемоглобина и содержанием цитокинов.

**Результаты.** Выявлено, что содержание оцениваемых цитокинов воспаления в исследуемой группе в несколько раз было выше, чем содержание их в группе контроля. Так, 1) уровень ФНО-α у пациентов с анемией составлял 130,8±36,2

пг/мл (n=39), в то время как в контрольной группе лишь 42,1±13,2 пг/мл (n=15), p<0,01; 2) ИЛ-1β — 484,1±66,5 пг/мл (n=30) против 177,0±43,7 пг/мл (n=15), p<0,01; 3) ИЛ-6 — 466,2±42,9 пг/мл (n=19) против 128,0±36,5 пг/мл (n=15), p<0,01; 4) ИНФ-γ — 604,5±57,4 пг/мл (n=30) против 47,7±6,6 пг/мл (n=15), p<0,0001. Корреляционный анализ позволил выявить существенные связи между содержанием в крови ФНО-α и ИНФ-γ (r=+0,41; p<0,05; n=25), между ФНО-α и ИЛ-1β (r=+0,62; p<0,01; n=18), а также — ИНФ-γ и ИЛ-1β (r=+0,49; p<0,01; n=30), что позволяет предположить синергизм между ними. В то время как между ИЛ-6 и вышеперечисленными цитокинами корреляции не получено (p>0,05). Также была установлена существенная негативная связь между концентрацией гемоглобина (степенью тяжести анемии) и такими цитокинами, как ИЛ-1β (r=-0,46; p<0,01; n=30), ФНО-α (r=-0,58; p<0,01; n=21), что указывает на их негативное влияние на эритропоэз, а следовательно, и участие их в генезе анемии при ЛПЗ. В то же время, в контрольной группе нами не выявлено ни одной связи — ни между отдельными видами цитокинов между собой, ни между уровнями гемоглобина и цитокинов (p>0,05; n=15).

**Выводы.** Выявлен синергизм провоспалительных цитокинов ФНО-α, ИЛ-1β, а также ИНФ-γ, позволяющий предположить их участие в генезе анемии при ЛПЗ.

Рудакова Т. А., Климова О. У., Бархатов И. М., Кулагин А. Д.,  
Бондаренко С. Н., Зубаровская Л. С., Афанасьев Б. В.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова»  
Министерства здравоохранения РФ; НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии  
им. Р. М. Горбачевой, г. Санкт-Петербург

### ЧАСТОТА И ИСХОДЫ ТЯЖЕЛОЙ ГИПОФУНКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТА ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ВЗРОСЛЫХ

**Введение.** Гипофункция трансплантата является актуальной и недостаточно изученной проблемой в контексте аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

**Цель.** Анализ частоты и исходов тяжелой гипофункции трансплантата.

**Материалы и методы.** В исследование включались взрослые пациенты после алло-ТГСК. Анализировались частота и исходы тяжелой гипофункции трансплантата (ТГТ), диагноз которой устанавливался при наличии двух и более критериев: снижение или персистенция абсолютного числа нейтрофилов  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов  $< 20 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобина  $< 70 \text{ г/л}$  и/или зависимость от гемотрансфузий, введения ростовых факторов при сохранении донорского химеризма более 50% и отсутствии признаков рецидива основного заболевания.

**Результаты.** Проведен анализ результатов алло-ТГСК у 833 пациентов в период с 2008 по 2016 годы. ТГТ диагностирована у 169 (20%) пациентов (медиана возраста 31 год (18–67), 100 мужчин, 69 женщин) с различными злокачественными заболеваниями крови (n=165) и апластической анемией (n=4). Характеристика донора: HLA-совместимый сиблинг — 35 пациентов, HLA-совместимый неродственный — 91,

HLA-частично совместимый неродственный — 25, гаплоидентичный — 18. Режим кондиционирования: миелоаблативный — 54, сниженной интенсивности — 115 случаев. Медиана наблюдения после алло-ТГСК составила 210 дней (12–1899). Кумулятивная частота развития ТГТ 19,8% (95% ДИ, 17,1–22,5) в течение 12 месяцев. Медиана наблюдения после развития ТГТ составила 156 дня (2–1852). Документированы следующие исходы ТГТ: восстановление нормальных показателей кроветворения в течение 30 дней без повторной ТГСК (n=44, 26%), частичное восстановление кроветворения и персистенция гипофункции средней степени тяжести (n=16, 9%), длительная более 30 дней персистенция ТГТ (n=30, 18%), смерть от осложнений цитопении в течение 30 дней после развития ТГТ (n=27, 16%), отторжение трансплантата или рецидив заболевания в течение 3 месяцев от развития ТГТ (n=11, 6%) и (n=23, 14%) пациентов соответственно, 18 (11%) больных получили повторную ТГСК.

**Выводы.** Тяжелая гипофункция трансплантата является серьезным осложнением, ухудшающим прогноз после аллоТГСК. Требуется дальнейшее изучение причин и факторов риска развития ТГТ и интенсификация терапии в ранние сроки после диагностики этого состояния.

Сергеева Л. Г., Тимофеева М. А., Бутина Е. В.

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

### ЗАВИСИМОСТЬ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ТРОМБОФИЛИИ У ДЕТЕЙ С ГЕМОФИЛИЕЙ

**Введение.** Гемофилия — генетически обусловленное геморрагическое заболевание, сцепленное с X-хромосомой, вызванное недостаточностью или отсутствием факторов свертывания крови VIII — гемофилия А или (и) IX —

гемофилия В. 60–70% всех диагностированных случаев гемофилии составляют тяжелые формы заболевания, для которых характерно появление спонтанных геморрагических эпизодов (преимущественно гемартрозов и гематом мягких тканей

различных локализаций). Степень тяжести нарушений свертывания крови и клинических проявлений при гемофилии зависит от уровня активности недостающего фактора в крови, однако в клинической практике не всегда существует прямая корреляция между лабораторными и клиническими проявлениями заболевания. При одном и том же уровне фактора у одних больных геморрагические проявления более выраженные, чем у других, и требуют более интенсивной профилактической гемостатической терапии и терапии по требованию. Возможно, данное различие в клинической картине заболевания у больных гемофилией связано с компенсаторным действием тромбогенных факторов.

**Цель.** Изучение взаимосвязи клинических проявлений болезни с полиморфизмом генов, ассоциированных с протромботическими состояниями, у детей, больных гемофилией.

**Материалы и методы.** Обследовано 12 больных с тяжелой степенью заболевания (8 с диагнозом гемофилия А и 4 — гемофилия В) в возрасте от 1 года до 17 лет. Медиана возраста — 8,5 лет. Все пациенты получали профилактическое лечение концентратами факторов свертывания крови. Оценивалась клиническая картина заболевания, возраст появления первых геморрагических симптомов, частота и причина госпитализаций по поводу проявления основного заболевания, результаты исследования полиморфизма генов, ассоциированных с тромбофилией, протромботическими состояниями: фактора 5 (F5: 1691G>A/rs1800790), протромбина (F2: 20210G>A/rs1799963), фибриногена (FGB: 455G>A/rs1800790), гликопротеина 3а

(ITGB3: 1565T>C/rs5918), ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1: 675\_5G>4G/rs1799899).

**Результаты.** На основании результатов генетического исследования пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 4 больных, генетически обусловленный риск развития тромбофилии у которых был выше среднего (генотип А/А гена FGB: 455 или 4G/4G гена PAI-1). Геморрагические проявления гемофилии у данных пациентов впервые отмечены в возрасте от 3 до 12 мес. (медиана — 9 мес.). Среднее число госпитализаций составило 2,1 раза в год. Основными геморрагическими осложнениями являлись гематомы мягких тканей, у одного пациента — гемартроз коленного сустава посттравматического генеза. Во вторую группу вошли восемь пациентов, не имевших генетического риска развития тромбофилии. Первые геморрагические проявления гемофилии у них возникли в возрасте от 2 дней до 18 мес. (медиана — 7,5 мес.). Госпитализации по поводу выраженных геморрагических осложнений (множественных гематом мягких тканей, рецидивирующих носовых и десневых кровотечений, гемартрозов) были необходимы от 1 до 3 раз в год (в среднем 2,3 раза). У трех детей этой группы диагностированы гемофилические артропатии, у 4 — посттравматические гемартрозы.

**Выводы.** Таким образом, проведенные исследования позволяют предположить, что наличие в генотипе факторов, предрасполагающих к развитию тромбофилии, снижает выраженность геморрагических осложнений у детей с гемофилией.

Сергина О. Б., Бабаева Т. Н., Поспелова Т. И.

ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск  
ГБУЗ Новосибирской области «Городская больница № 2», Новосибирск

### ФОРМЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ, ВЫЯВЛЯЕМЫЕ У БОЛЬНЫХ ИНДОЛЕНТНЫМИ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ (НХЗЛ) В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

**Введение.** Высокоспецифическими маркерами нарушений функции эндотелия являются тромбомодулин, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор Виллебранда. Тромбомодулин, выступающий в роли рецептора тромбина и обеспечивающий тромборезистентность эндотелия, является высокоспецифическим маркером гемостатической формы эндотелиальной дисфунк-

ции. Повреждение эндотелия сопровождается снижением экспрессии тромбомодулина, отрывом его от поверхности эндотелиальных клеток и повышением его концентрации в сыворотке крови. Все это ведет к потере антикоагулянтных свойств эндотелия. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является мощным митогеном эндотелиальных клеток, активирует урокиназу

и коллагеназу, вызывает лизис эндотелиального матрикса, что повышает способность эндотелиальных клеток к миграции, а опухолевых — к инвазии и метастазированию. Повышение VEGF в сыворотке крови позволяет говорить о развитии ангиогенной формы ЭД. Известно, что гиперэкспрессия VEGF при солидных новообразованиях сопряжена с прогрессированием процесса, инвазивностью, метастазированием, плотностью сосудов в опухоли и в ее микроокружении, плохим прогнозом и низкой выживаемостью. Фактор фон Виллебранда является большим, высокоадгезивным мультимерным гликопротеином, синтезируется в эндотелиальных клетках и мегакариocyтах и участвует как в сосудисто-тромбоцитарном, так и в коагуляционном звеньях гемостаза. При повреждении эндотелия высокомолекулярный мультимер фактора Виллебранда выходит из пулов хранения и участвует в гемостазе. Эти огромные циркулирующие мультимеры повреждают эндотелий и способствуют возникновению тромботических осложнений. Повышение активности фактора Виллебранда является высокоспецифичным маркером гемостатической и адгезионной форм эндотелиальной дисфункции.

**Цель.** Исследовать уровень маркеров ангиогенной, гемостатической и адгезионной форм эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови больных индолентными вариантами НХЗЛ в дебюте заболевания.

**Материал и методы.** На базе Новосибирского городского гематологического центра было обследовано 52 пациента, страдающих индолентными вариантами НХЗЛ, на этапе постановки диагноза. Средний возраст больных составил  $61,7 \pm 8,06$  лет. Отдельно анализировалась

группа пациентов с симптомами опухолевой интоксикации (В-симптомы): ночная профузная потливость, снижение массы тела на 10% и более за 6 месяцев, фебрильная лихорадка. Проявления опухолевой интоксикации наблюдались у 16 пациентов (30,8% всех обследованных). Определялся уровень тромбомодулина, VEGF, активность фактора Виллебранда в сыворотке крови. Группу контроля составили 20 здоровых доноров.

**Результаты.** Средний уровень VEGF в сыворотке крови больных был выше, чем в контрольной группе в 8,4 раза ( $337,8 \pm 38,91$  пг/мл против  $39,9 \pm 9,14$  пг/мл;  $p < 0,001$ ). Средняя активность фактора Виллебранда была в 1,2 раза выше, чем в группе контроля ( $112,5 \pm 5,98$  и  $95,4 \pm 1,87\%$ ;  $p < 0,05$ ). При этом в подгруппе с наличием В-симптомов средняя активность фактора фон Виллебранда была в 1,3 раза выше, чем в группе контроля ( $121,1 \pm 7,75$  и  $95,4 \pm 1,87\%$ ;  $p < 0,01$ ), а в подгруппе с отсутствием В-симптомов достоверных различий с группой контроля не было ( $103,0 \pm 8,63$  и  $95,4 \pm 1,87\%$ ;  $p > 0,05$ ). Средний уровень тромбомодулина статистически не отличался от группы контроля ( $24,9 \pm 3,43$  и  $18,7 \pm 2,77$  нг/мл;  $p > 0,05$ ).

**Выводы.** Результаты свидетельствуют о развитии преимущественно ангиогенной формы эндотелиальной дисфункции у больных индолентными вариантами НХЗЛ в дебюте заболевания, которая может вносить существенный вклад в прогрессирование заболевания. Повышение активности фактора фон Виллебранда в сыворотке крови, являющееся маркером гемостатической и адгезионной форм ЭД, менее выражено, и отмечается только у больных с наличием симптомов опухолевой интоксикации.

**Фокина Е. С., Шерстнев С. М., Минаева Н. В., Бутина Е. В., Игнатъев С. В., Овсепян В. А.**

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

#### РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА ТРОМБОЗОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

**Введение.** Взаимосвязь между тромбозами и наличием хронического миелопролиферативного заболевания (ХМПЗ) известна давно. Тромбозы и тромбоземболии (ТЭ) являются наиболее типичными осложнениями данной группы заболеваний системы крови. Тромбоземболические осложнения, согласно статистическим данным,

часто становятся причиной смерти и инвалидизации у данной группы больных, что обуславливает актуальность проблемы. Патогенетические механизмы, определяющие развитие тромботических осложнений у больных ХМПЗ, включают в себя сочетание тромбофилических факторов риска с дополнительными, связанными с паци-

ентом (возраст, масса тела, сердечно-сосудистые факторы риска), реологическими нарушениями из-за функциональных и количественных дефектов тромбоцитов, повышением количества лейкоцитов и их активацией, наличием JAK2V617F или другого маркера клоональности. В связи с этим актуальным представляется установление предикторов тромбозов и их медикаментозная профилактика у пациентов с ХМПЗ.

**Цель.** Изучение полиморфизмов генов тромбофилии и дополнительных факторов риска у пациентов с ХМПЗ.

**Материалы и методы.** Обследовано 13 больных с ХМПЗ, из них 4 (31%) — с идиопатическим миелофиброзом, 6 (46%) — с эссенциальной тромбоцитемией, и 3 (23%) — с истинной полицитемией. Средний возраст обследуемых составил 41 год (от 25 до 66 лет). В зависимости от наличия или отсутствия тромбозов пациенты были разделены на 2 группы: в 1 группу включены больные с наличием тромбозов в анамнезе, во 2 группу — без таковых.

**Результаты.** В группе 1 ( $n=10$ ) средний возраст составил 47 лет, во второй группе ( $n=3$ ) 29 лет. В результате молекулярно-генетического типирования факторов системы гемостаза у пациентов 1 группы выявлены следующие полиморфизмы в гетерозиготном состоянии: мутация C677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы ( $n=3$ ), мутация гена фибриногена ( $n=3$ ), мутация гена интегрин 2-а ( $n=3$ ), мутация гена ингибитора активатора плазминогена ( $n=6$ ). У 1 пациента выявлена гипергомоцистеинемия. У пациентов 2 группы риск развития тромбозов также оказался выше среднего (выявлена мутация гена V фак-

тора (Лейдена)) — в 30% случаев, мутация гена ингибитора активатора плазминогена (4G/5G) (30%), мутация интегрин альфа-2 (30%), мутация F7 (60%), мутация гена фибриногена (30%). Все эти полиморфизмы могут являться предикторами тромбозов. Частота тромбозов различных локализаций у пациентов 1 группы была следующей: в 62% случаев наблюдалось острое нарушение мозгового кровообращения, 28% случаев — тромбофлебит вен нижних конечностей и в 10% случаев ТЭ легочных артерий. У одного пациента из группы 1 не выявлено нарушений генетических полиморфизмов, предрасполагающих к развитию тромбозов, однако присутствовали дополнительные факторы риска, такие как наличие второй опухоли и пожилой возраст — 66 лет, наличие мутации в гене JAK2. Установлено, что мутация в гене JAK2 присутствовала у 60% пациентов. В 1 и 2 группах мутация в гене JAK2 встретилась с одинаковой частотой (у 50% обследованных). С целью определения необходимости вторичной профилактики 70% пациентов был проведен тест «Тромбодинамика», который выявил на фоне профилактической терапии антиагрегантами в 80% случаев состояние нормокоагуляции, в 20% — гиперкоагуляцию, что потребовало усиления терапии и назначения антикоагулянтов, ввиду рецидивирующих тромбозов на фоне антиагрегантной терапии.

**Выводы.** Проведенные исследования свидетельствуют о целесообразности выполнения генетического типирования пациентов с ХМПЗ для профилактики тромбозов. Проведение теста «Тромбодинамика» позволяет корректировать активную антитромботическую терапию.

**Хоробрых М. Н., Минаева Н. В., Зорина Н. А., Лучинин А. С., Лагунова О. Р., Докшина И. А., Шерстнев Ф. С., Исаева Н. В., Утемов С. В., Ветошкин К. А., Парамонов И. В.**

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

#### СОЧЕТАНИЕ БОРТЕЗОМИБА С ВЫСОКИМИ ДОЗАМИ МЕЛФАЛАНА В РЕЖИМЕ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

**Введение.** Высокодозная химиотерапия (ВХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) превосходит традиционную химиотерапию по достижению общего ответа, показателям беспрогрессивной (БПВ) и общей (ОВ) выживаемости, поэтому

рекомендована молодым сохранным пациентам с впервые диагностированной множественной миеломой (ММ). «Золотым стандартом» предтрансплантационного режима кондиционирования считается мелфалан в дозе 200 мг/м<sup>2</sup>. Исследователями предпринимаются попытки

оптимизации протоколов кондиционирования при множественной миеломе путем комбинации мелфалана с другими препаратами в целях повышения эффективности метода аутоТГСК. В многоцентровых рандомизированных исследованиях доказано отчетливое преимущество бортезомиб-содержащих схем индукционной химиотерапии. Представляется актуальным изучение режимов предтрансплантационной подготовки с включением в нее бортезомиба для получения синергического эффекта.

**Цель.** Оценка эффективности и токсичности режима кондиционирования высокими дозами мелфалана в сочетании с бортезомибом при проведении аутоТГСК у пациентов с ММ.

**Материалы и методы.** За период с 2002 по 2016 год выполнено 106 аутоТГСК 72 пациентам с ММ. Среди них было 43 женщин и 29 мужчин в возрасте от 33 до 68 лет (медиана возраста  $53 \pm 7,5$  лет). Согласно системе стадирования по В. Durie, S. Salmon, стадия IA определена у 4 (5,6%) пациентов, ПА — у 46 (63,9%), ПВ — у 5 (6,9%), ША — у 13 (18%), ШВ — у 4 (5,6%). Иммунохимический вариант Бенс-Джонса установлен у 9 (12,5%) пациентов, IgG — у 50 (69,4%), IgA — у 6 (8,3%), IgM — у 1 (1,38%), IgD — у 3 (4,16%), несекретирующая форма — у 3 (4,16%). На момент проведения аутоТГСК полная (ПР) или очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР) достигнута у 48 больных (66,7%), частичная ремиссия — у 24 пациентов (33,3%). Однократная аутоТГСК выполнена 38 пациентам, двойная — 34. Стандартный режим кондиционирования (мелфалан 200 мг/м<sup>2</sup>) использовали при проведении 61 аутоТГСК, из них было 48 однократных и 13 двойных (группа

1). Комбинация высокодозного мелфалана с бортезомибом в дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup> на -6, -3, +1, +4 дни применялась при 56 аутоТГСК, из них 35 однократных и 21 двойных (группа 2).

**Результаты.** Эффективность режимов кондиционирования оценивали по достижению пяти- и десятилетней ОВ, а также сравнению БПВ в обеих группах. Общая выживаемость составила: 5-летняя 56,6% против 89,4% и 10-летняя — 45,3% против 67,1%, соответственно в первой и второй группах ( $p=0.0307$ ). Медиана наблюдения в первой группе составила 98 мес, во второй не достигнута. Выживаемость без прогрессии составила: 5-летняя — 40% и 58,5%, 10-летняя — 16,7% и 58,5%, соответственно ( $p=0,442$ ). Таким образом, усиление стандартного кондиционирования за счет комбинации с бортезомибом привело к улучшению показателей выживаемости. Комплексная оценка профиля токсичности сравниваемых режимов кондиционирования не выявила значимых отличий. Сроки восстановления гематологических показателей, необходимость в гемотрансфузионной терапии и частота возникновения инфекционных осложнений были сопоставимы в обеих группах. Случаев усугубления органной, в т. ч. неврологической токсичности, не зафиксировано. Летальность, связанная с проведением аутоТГСК, отсутствовала.

**Выводы.** АутоТГСК является эффективным методом лечения ММ. Комбинация бортезомиба с мелфаланом в качестве альтернативной схемы ВХТ перед трансплантацией показала синергический эффект без увеличения токсичности, что позитивно отразилось на показателях ОВ и БПВ.

Шелковникова Т. В.

Кемеровская областная клиническая офтальмологическая больница, г. Кемерово

### ВЛИЯНИЕ ВОЛЧАНОЧНОГО АНТИКОАГУЛЯНТА НА ГЕМОСТАЗ У ПАЦИЕНТОВ С ОККЛЮЗИЕЙ ВЕН СЕТЧАТКИ

**Введение.** Антифосфолипидные антитела (АФА) участвуют в патогенезе вазоокклюзивных поражений сетчатки. Точный механизм развития ОВС при участии АФА, в том числе и волчаночного антикоагулянта (ВА), еще не определен. Существует гипотеза, что протромботический механизм действия АФА заключается в нарушении эндогенных ан-

тикоагулянтных механизмов: снижении анти-тромботического потенциала сосудистой стенки и активности естественных антикоагулянтов, что и приводит к развитию гиперкоагуляции. В настоящее время до конца не изучено влияние ВА на клинико-лабораторные нарушения в системе гемостаза у пациентов с сосудистой патологией сетчатки.

**Цель.** Изучить влияние ВА на клинико-лабораторные нарушения в системе гемостаза у пациентов с окклюзией вен сетчатки.

**Материалы и методы.** Наблюдали 100 пациентов (100 глаз) с окклюзией вен сетчатки (ОВС). Мужчины — 41 чел., женщины — 59 чел. Возраст пациентов —  $42 \pm 10$  года. По результатам исследования нарушений системы гемостаза выделены 3 группы больных: группа 1–12 чел. с ОВС, на фоне мутация FV Leiden в сочетании с ВА; группа 2–23 чел. с ОВС и с ВА; группа 3–65 чел. с ОВС и без наследственного дефекта фV и ВА. Гипертоническая болезнь — 45 чел., ишемическая болезнь сердца — 25 чел.; варикозная болезнь вен нижних конечностей — 10 чел. Срок наблюдения от 2 недель до 2 лет. 4 контрольная группа — 50 чел., лица без ОВС и признаков гипертонической и ишемической болезни сердца, онкологии, признаков тяжелых хронических инфекций; исключили беременных женщин и женщин принимающих гормональные контрацептивы. Возраст 35–52 лет. Мужчины — 20 чел., женщины — 30 чел. Исследования системы гемостаза проводились методами автоматизированной коагулометрии определение активности фV, антитромбина III, АПС, VIII ф в плазме; количественного содержания Vф в плазме, определение резистентности фактора V к активному протеину С (РАПС); количественное определение РФМК, определяли количественное содержание фибриногена (по Клаусу). Функцию тромбоцитов изучали на агрегометре, спонтанную и индуцированную (АДФ, коллаген, ристомицин, адреналин). Выявление ВА проводилось с использованием ядовитых тестов, а также подтверждающими тестами с плазмой донора и корригирующими фосфолипидами. Молекулярно-генетические исследования мутации FV Leiden проводили методом ПЦР в реальном времени (Real-time PCR).

**Результаты.** У пациентов с окклюзией вен сетчатки наблюдали повышение активности плазменных прокоагулянтов системы гемостаза: уровень фV в гр. 3, по сравнению с контроль-

ной группой повышен на 30%, у пациентов гр. 2 на 15%, VIII ф, соответственно, на 81% и 37%; ПС на 39,4% и 15,4%. Уровень естественного антикоагулянта антитромбина III, соответственно, повышен на 5% и 7%. Следует отметить более низкую активность как прокоагулянтов, так и естественных коагулянтов, у пациентов гр. 2, по сравнению с гр.3, что можно объяснить их значительным потреблением в гиперкоагуляционном периоде. Выявлено повышение в крови уровня РФМК в 1,7 раз у пациентов гр. 3, и в 1,95 раз гр. 2 по сравнению с контрольной группой, что указывает на тромбинемия и повреждение сосудистой стенки. Фибриноген повышен у всех пациентов трех групп по сравнению с гр. 4 соответственно: 1 гр. — на 56%, гр. 2–45%, гр. 3–25%, что является подтверждением гиперкоагуляции у пациентов с ОВС. У пациентов гр. 1, по сравнению с гр. 4, установлено достоверное увеличение активности фактора V на 25%; фV на 50%; активности VIII фактора в 2,3 раза, и на 27%, по сравнению с гр. 3; снижение индекса РАПС в гр. 1 до  $0,6 \pm 0,01$ ; повышение уровня РФМК в 2,5 раза. У пациентов в гр. 1, 2 и 3, по сравнению с гр. 4, повышена степень агрегации тромбоцитов на все индукторы (АДФ, адреналин, ристомицин, коллаген). Более высокая агрегационная функция тромбоцитов отмечается у пациентов гр. 1 и 2, соответственно: АДФ — на 42 и 30%, адреналин — на 37 и 25%, коллаген на — 47% и 41%.

**Выводы.** ВА встречался в 23% случаев у пациентов с окклюзиями вен сетчатки. ВА значительно снижает тромборезистентность эндотелия венозного микроциркуляторного русла сетчатки, увеличивает потребление прокоагулянтов и естественных антикоагулянтов. ВА участвует в патогенезе ишемического типа ОВС. У пациентов с окклюзией вен сетчатки на фоне мутация FV Leiden с ВА резко выражена тромбинемия и гиперкоагуляционный синдром, повышена активность тромбоцитов, факторов V, VIII, Виллебранда и снижен индекса РАПС.

Шихбабаева Д. И., Мартынкевич И. С., Шуваев В. А., Капустин С. И., Полушкина Л. Б.,  
Замотина Т. Б., Фоминых М. С., Удальева В. Ю., Зотова И. И., Шмелева В. М.,  
Смирнова О. А., Волошин С. В., Бессмельцев С. С., Четкин А. В., Абдулкадыров К. М.

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии  
Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

### РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В РАЗВИТИИ ТРОМБОЗОВ У БОЛЬНЫХ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИЕЙ

**Введение.** Одной из основных причин инвалидизации и смерти больных истинной полицитемией (ИП) являются тромботические события. Среди множества факторов, влияющих на частоту тромбозов при ИП, место генетических особенностей системы до сих пор не определено.

**Цель.** Целью исследования было оценить влияние наличия протромбогенных вариантов аллельных полиморфизмов генов FV (Лейденская мутация), протромбина, метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), фибриногена (FI), ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), тромбocитарного рецептора фибриногена (GPIIb/IIIa), гипергомоцистеинемии на частоту тромботических осложнений у больных ИП.

**Материалы и методы.** В ходе исследования была собрана и проанализирована информация о частоте встречаемости протромбогенных вариантов аллельных полиморфизмов генов FV, протромбина, MTHFR, FI, PAI-1, GPIIb/IIIa у 116 больных ИП (51 мужчин и 65 женщин). Медиана возраста пациентов на момент постановки диагноза составила 59,5 лет (от 28 до 81 года). Медиана периода наблюдения составила 5 лет (от 0,13 до 35 лет). У всех больных была обнаружена мутация JAK2V617F. Больные были обследованы методом ПЦР на наличие полиморфизма нуклеотидов в следующих генах: FV (G1691A, или Лейденская мутация), протромбина (G20210A), метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR, C677T), фибриногена (FI, —455G/A), ингибитора активатора плазминогена (PAI-1, —6754G/5G), тромбocитарного гликопротеина IIIa (GPIIb/IIIa). Была проанализирована общая частота наличия протромботических вариантов указанных генов и статистическая значимость различий их частот в группах больных ИП с тромбозами (артериальными и венозными) в анамнезе и без таковых. Проведено сравнение с контрольной группой (КГ), которую составили 228 здоровых индивидов. У 36 из 116 (31%) больных был исследован уровень гомотеина. Для анализа данных использовались методы описательной статистики, значимость межгрупповых различий в распреде-

лении генотипов оценивали с помощью точного метода Фишера. Различия уровня гомотеина оценивали с помощью критерия Манна-Уитни.

**Результаты.** Между группами больных ИП, больных ИП с тромбозами и контрольной группой статистически значимые различия получены в генах MTHFR и GP3a ( $p < 0,05$ ). Протромботический вариант аллельного полиморфизма гена MTHFR значительно чаще встречался в общей группе больных ИП, а также группе больных ИП с тромбозами по сравнению с контрольной группой. Статистически значимые различия в частоте встречаемости мутации гена FV ( $p = 0,02$ ) при сравнении групп больных ИП с венозными тромбозами и больных ИП без тромбозов, а также статистические тенденции по гену FV ( $p = 0,06$ ) в группах больных с артериальными и венозными тромбозами. Мутация в гене FV значительно чаще встречалась в группе больных ИП с венозными тромбозами. Статистические тенденции получены по частоте встречаемости мутации в гене протромбина ( $p = 0,08$ ) между группами больных ИП с артериальными тромбозами и группой больных без тромбозов. В группе больных с артериальными тромбозами мутация в гене протромбина встречена чаще, чем в группе больных без тромбозов. Группы больных ИП с тромбозами и без статистически значимо отличались друг от друга по уровню гомотеина ( $p = 0,0001$ ). В группе больных с тромбозами средний уровень гомотеина составил 16,5 мкмоль/л, в группе больных без тромбозов — 10,7 мкмоль/л. При сравнении групп больных с наличием протромботического варианта аллельного полиморфизма гена MTHFR и без него также были получены статистически значимые различия по уровню гомотеина ( $p = 0,00007$ ). В группе больных с наличием протромботического полиморфизма гена MTHFR он составил 16,5 мкмоль/л, в группе с нормальным генотипом 10,3 мкмоль/л.

**Выводы.** Протромботический вариант аллельного полиморфизма гена MTHFR (C677T), мутация в гене FV (Лейденская мутация) и ги-

пергомоцистеинемия могут рассматриваться как факторы риска развития тромботических осложнений у больных ИП. Изучение генетических особенностей системы гемостаза у больных ИП

в дебюте заболевания может помочь в оценке риска тромботических осложнений и обеспечить своевременную их профилактику.

Шмелева В. М., Карпич С. А., Смирнова О. А., Головина О. Г., Капустин С. И., Папаян Л. П.

ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, Санкт-Петербург

### ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МУТАЦИЕЙ ФАКТОРА V ЛЕЙДЕН И/ИЛИ G20210A ГЕНА ПРОТРОМБИНА С ПОМОЩЬЮ ТЕСТА ГЕНЕРАЦИИ ТРОМБИНА.

**Введение.** Тромбоз — это многофакторный патологический процесс, ведущую роль в котором занимает генетическая предрасположенность человека. Основными наследственными детерминантами тромбофилии являются мутации в генах факторов II (G20210A) и V (G1691A) — FV Leiden (FVL). Следует отметить, что на данный момент нет четкого представления о длительности и интенсивности вторичной тромбопрофилактики у пациентов с мутациями и с эпизодом тромбоза в анамнезе. По данным теста генерации тромбина (ТГТ), эндогенный гемостатический потенциал в большей степени коррелирует с фенотипом по сравнению с традиционными коагулологическими тестами.

**Цель.** Установить частоту встречаемости повышенного эндогенного гемостатического потенциала (ЕТР) и/или резистентности к активированному протеину С (APCR) у носителей мутации FV Leiden и/или гена протромбина с помощью ТГТ.

**Материалы и методы.** Обследовано 57 пациентов, прошедших обследование и/или лечение в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, из них 38 гетерозиготных носителей мутации FV Leiden, 14 гетерозиготных носителей мутации гена протромбина и 5 двойных гетерозигот по указанным мутациям. Постановка теста и анализ полученных результатов ТГТ выполнялись по методике Hemker H. С использованием PPP plasma ± TM реagent (Thrombinoscope BV, Maastricht, The Netherlands). Для определения референтных интервалов были обследованы 28 доноров. Статистический анализ выполнен с помощью пакета STATISTICA 6.1.

**Результаты.** В ТГТ оценивались показатели РТ (Peak thrombin — максимальное количество тромбина образующееся в образце, нМоль) и ЕТР (endogenous thrombin potential — эндогенный тромбиновый потенциал, нМоль\*мин).

Для расчета чувствительности к тромбомодулину (ТМ) были использованы показатели ЕТР и РТ, полученные в параллельной постановке с и без ТМ. Средние значения ЕТР и РТ при постановке без ТМ в контрольной группе составили  $1731,4 \pm 253,7$  и  $292,3 \pm 50,0$ , при постановке с ТМ  $932,8 \pm 272,6$  и  $196,2 \pm 58,1$ , соответственно. В группе пациентов с мутацией FV Leiden, принимающих ксарелто, ЕТР и РТ при постановке без ТМ составили  $1493,38 \pm 441,10$  и  $169,21 \pm 92,38$  соответственно, при постановке с ТМ  $607,30 \pm 362,46$  и  $123,66 \pm 77,14$  соответственно. В группе пациентов с мутацией гена протромбина, получающих аналогичную терапию, ЕТР и РТ при постановке без ТМ составили  $1341,7 \pm 147,48$  и  $75,33 \pm 19,07$ , при постановке с ТМ  $226,13 \pm 59,97$  и  $34,4 \pm 10,92$  соответственно. В группе пациентов с мутацией FV Leiden, находящихся на терапии варфарином, ЕТР и РТ при постановке без ТМ составили  $663,76 \pm 265,82$  и  $164,08 \pm 69,16$ , при постановке с ТМ  $663,76 \pm 265,82$  и  $144,89 \pm 59,65$  соответственно. У пациентов с мутацией гена протромбина, получающих варфарин, ЕТР и РТ при постановке без ТМ составили  $1390,60 \pm 924,49$  и  $234,94 \pm 196,17$ , при постановке с ТМ  $1103,60 \pm 866,49$  и  $214,29 \pm 192,31$  соответственно. Во всех группах пациентов с мутациями FV Leiden и гена протромбина, получающих терапию варфарином или ксарелто, отмечается значительное снижение ЕТР и РТ как в постановке без ТМ так и с ТМ.

**Выводы.** В настоящее время медицина идет в направлении создания индивидуального профиля пациента. ТГТ перспективен для определения риска ретромбоза/кровотечения у носителей мутации фактора V Лейден и/или G20210A гена протромбина, получающих терапию ксарелто или варфарином.

Шуваев В. А.<sup>1</sup>, Виноградова О. Ю.<sup>2</sup>, Фоминых М. С.<sup>1</sup>, Мартынкевич И. С.<sup>1</sup>,  
Ефремова Е. В.<sup>1</sup>, Панкрашкина М. М.<sup>2</sup>, Полушкина Л. Б.<sup>1</sup>, Волошин С. В.<sup>1</sup>,  
Бессмельцев С. С.<sup>1</sup>, Четчин А. В.<sup>1</sup>, Птушкин В. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России», г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Городская клиническая больница им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения, г. Москва

### ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РУКСОЛИТИНИБА У БОЛЬНЫХ МИЕЛОФИБРОЗОМ

**Введение.** В течение последнего десятилетия достигнут существенный прогресс в диагностике и лечении Ph-негативных миелопролиферативных новообразований, связанный как с возможностью точной верификации диагноза, так и с появлением впервые патогенетического лечения — таргетной терапии. Первым из таких препаратов, направленных на причину развития миелофиброза (МФ), стал ингибитор янускиназ — Руксолитиниб, продемонстрировавший высокую клиническую эффективность у больных первичным миелофиброзом (ПМФ): снижение интенсивности симптомов опухолевой интоксикации, уменьшение размеров селезенки, а также увеличение общей выживаемости.

**Цель.** Оценить результаты терапии руксолитинибом в рутинной клинической практике, его влияние на гемотрансфузионную зависимость, динамику аллельной нагрузки мутантного гена JAK2V617F у больных МФ.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 48 пациентов (21 муж и 27 жен). Медиана возраста на момент начала терапии руксолитинибом составила 60 лет (35–79). У 36 пациентов диагностирован ПМФ, у 10 — постполициитемический и у 2 — МФ после эссенциальной тромбоцитемии. На момент начала терапии руксолитинибом 14/48 (29%) пациентов нуждались в гемотрансфузиях, 38/48 (79%) больных имели симптомы опухолевой интоксикации. Массивная спленомегалия (10 см и более из-под реберной дуги) отмечалась у 34/48 (71%) пациентов. По шкале IPPS пациенты распределялись следующим образом: низкий риск определялся у 1 (2%) больного, промежуточный-1 — у 13 (27%), промежуточный-2 — у 20 (42%) и высокий у 14 (29%). Цитогенетическое исследование было выполнено 18 больным, у 15 из которых был нормальный кариотип, у 1 пациента обнаружена делеция длинного плеча X хромосомы, у 1 — две абберрации и у 1 пациента определялся комплексный кариотип. В 30/48 (63%) случаях была выявлена мутация JAK2V617F, в 5/48 (10%) — в гене CALR, в 8/48 (17%) — в гене MPL; 5 (10%) па-

циентов имели тройной негативный статус в отношении наличия драйверных мутаций. Оценка эффективности терапии проводилась в соответствии с критериями ELN.

**Результаты.** Медиана продолжительности терапии составила 17 мес. (0–45 мес.). При анализе динамики симптомов опухолевой интоксикации было отмечено купирование данных жалоб у 33 из 37 (89%) больных. Через 1 мес. терапии уменьшение размеров селезенки было отмечено в 63% случаев (с уменьшением более чем на 50% выстояния из-под реберной дуги у 32% больных), у 34% размеры селезенки оставались стабильными, увеличение отмечено только у 3%. Медиана уровня гемоглобина перед началом терапии составила 99 г/л (50–199 г/л), через 1 мес. — 107 г/л (51–169 г/л), на 3 мес. — 104 г/л (61–157 г/л), на 6 мес. — 110 г/л (72–157 г/л), на 9 мес. — 108 г/л (60–157 г/л), и на 12 мес. — 120 г/л (68–148 г/л). Четырнадцать больных перед началом лечения имели гемотрансфузионную зависимость, через 3 мес. 3 (21%) пациента из этой группы уже не нуждались в переливаниях гемокомпонентов. Медиана аллельной нагрузки JAK2V617F на момент начала приема составляла 56,5% (n=20; 22,5–126,1%), через 6 мес. — 62,3% (n=11; 25,4–79,7%), через 12 мес. терапии руксолитинибом — 47,4% (n=12; 14,2–102,2%). На момент проведения анализа 42/48 (88%) пациентов продолжают лечение руксолитинибом. Причинами прекращения терапии являлись: гипербилирубинемия 3 ст. у 1 пациентки, прогрессирование заболевания у 2 больных, смерть во время терапии у 2 пациентов. В общей группе у 4 пациентов наступил летальный исход: 1 умер в результате прогрессии в бластный криз, 1 — в результате анемии 4 ст., 1 — вследствие желудочно-кишечного кровотечения (тромбоцитопения 4 ст) и 1 — выбыла из-под наблюдения. У 2 (4%) пациентов произошла бластная трансформация МФ. Общая годовая (92%) и двухлетняя (87%) выживаемость соответствует данным исследований COMFORT-I (98%/89%) и COMFORT-II (90%/85%).

**Выводы.** На основании результатов проведенного наблюдения можно резюмировать, что Руксолитиниб наиболее выраженный, быстрый и стойкий эффект оказывает на сокращение размеров селезенки и уменьшение симптомов опухолевой интоксикации. Также можно сделать вывод, что руксолитиниб оказывает небольшое влияние на уровень аллельной нагрузки

ки JAK2V617F, а также гемотрансфузионную зависимость. Общая выживаемость в нашей группе больных МФ, получавших руксолитиниб в рамках обычной клинической практики схожа с результатами клинических исследований. Переносимость лечения руксолитинибом удовлетворительная у всех больных, находившихся под наблюдением.

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Абдрахманова С. А.....	63	Гиндина Т. Л.....	19
Абдулкадыров К. М.....	74	Глазанова Т. В.....	22
Адылов Ш. Ф.....	34	Голенков А. К.....	13
Айзенштадт А. А.....	34	Головина О. Г.....	4, 43, 75
Аладова Л. Ю.....	64	Гочарова Н. В.....	44
Алексян Л. Р.....	9, 37, 36, 45	Грицаев С. В.....	9, 11, 23, 24, 31, 45, 49, 66
Алексеева Л. А.....	4	Гусева Е. С.....	47
Алянский А. Л.....	16, 56	Давыдов С. О.....	47
Аносов Н. А.....	46	Данилова Е. В.....	17
Асауленко З. П.....	58	Дарская Е. И.....	22
Афанасьев Б. В.....	12, 16, 19, 40, 56, 68	Дашкевич Э. В.....	25
Бабаева Т. Н.....	10, 69	Демьянова В. Т.....	54
Бабенко Е. В.....	16, 40, 56	Добронравов А. В.....	40
Байдурин С. А.....	55	Докукина Т. В.....	44
Баймукашева Д. К.....	63	Докшина И. А.....	26, 32, 35, 51, 71
Балакова Н. И.....	28	Дрижун Ю. С.....	31
Балашова В. А.....	11, 23, 62, 66	Дьяконов Д. А.....	27
Барабанщикова М. В.....	12, 19	Екушев К. А.....	16, 56
Бараник Т. Ф.....	55	Енукашвили Н. И.....	34, 66
Бархатов И. М.....	19, 68	Ермачкова М. Ю.....	50
Белоусов К. А.....	13	Ефремова Е. В.....	60, 76
Белякова Е. А.....	46	Жибурт Е. Б.....	63
Белянская Ю. В.....	14	Жоголев Д. К.....	60
Бессмельцев С. С.....	9, 11, 15, 21, 23, 24, 28, 4, 66, 31, 37, 41, 45, 57, 58, 74, 76	Зайцева Г. А.....	39
Бикбаева М. В.....	47	Замотина Т. Б.....	74
Биктимирова Г. А.....	20	Запиреева И. М.....	11, 23, 24, 45
Бондаренко С. Н.....	68	Зенина М. Н.....	46, 60, 62
Бондарчук С. В.....	60, 61	Зимица В. А.....	28
Боровкова А. С.....	16, 56	Злотникова М. В.....	29
Бубнова Л. Н.....	57	Зорина Н. А.....	50, 54, 71
Бураков В. В.....	36, 37	Зорин В. А.....	51
Буркитбаев Ж. К.....	63	Зотина Е. Н.....	26, 32, 33
Бурыйлев В. В.....	15	Зотова И. И.....	31, 74
Бүтина Е. В.....	68, 39, 70	Зубаровская Л. С.....	16, 56, 68
Быкова Т. А.....	16, 56	Зубаровский И. Н.....	12
Васина Е. В.....	18	Иванова М. П.....	53, 58, 62
Веремеева В. В.....	25	Иволгин Д. А.....	34
Ветошкин К. А.....	17, 71	Игнатенко С. И.....	44
Вильниц А. А.....	4	Игнатъев С. В.....	50, 32, 35, 51, 70
Виноградова О. Ю.....	76	Ионова Т. И.....	45
Власова Ю. Ю.....	12, 19	Исаева Н. В.....	26, 71
Войтехович А. С.....	18	Кайтанджан Е. И.....	15
Волкова О. Я.....	14	Калинина С. Л.....	51
Волошин С. В.....	21, 46, 53, 58, 62, 66, 74, 76	Капустин С. И.....	9, 31, 36, 37, 45, 49, 60, 74, 75
Габдулхаков Р. М.....	20	Каргин В. Д.....	36, 37
Гавриш А. Ю.....	21	Карпенко Ф. Н.....	29
Галстян Г. М.....	21	Карпич С. А.....	75
Гарифуллин А. Д.....	21, 46	Карягина Е. В.....	62
Гельцер И. В.....	52	Кацадзе Ю. Л.....	38
		Киселева А. Н.....	39

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Киселева Е. Е.....	15	Папаян Л. П.....	4, 37, 43, 75, 37
Клеина Е. В.....	53	Парамонов И. В.....	54, 71
Климова О. У.....	40, 68	Петрова О. Р.....	60, 61
Кобилянская В. А.....	41, 52	Петёвка Н. В.....	18
Кожокар П. В.....	16, 56	Плакс И. А.....	20
Колесникова И. М.....	65, 42	Поздеев Н. М.....	26, 35
Комиссаров К. А.....	36, 37	Полеводова О. А.....	21
Корзо Т. М.....	38	Полушкина Л. Б.....	53, 58, 62, 74, 76
Корольков А. Ю.....	12	Поляков А. С.....	60, 61
Корсакова Н. Е.....	43	Полякова А. П.....	14
Космачева С. М.....	44	Поспелова Т. И.....	69, 10
Кострома И. И.....	11, 23, 24, 45, 49	Потапнев М. П.....	44
Костюнина В. С.....	18	Потихонова Н. А.....	23, 24
Красников Е. Е.....	46	Птушкин В. В.....	76
Красовская Г. А.....	38	Раджабова А. М.....	53, 62
Криволапов Ю. А.....	58	Рамильева И. Р.....	63
Кувшинов А. Ю.....	21, 46	Расюк Е. Д.....	29
Кудряшова С. А.....	62	Рахимова Р. Ф.....	20
Кузник Б. И.....	47	Рахматуллаева Ш. Б.....	64
Кулагин А. Д.....	22, 40, 68	Розанова О. Е.....	67
Курлович И. В.....	25	Ройтман Е. В.....	65, 42
Лагунова О. Р.....	26, 32, 35, 50, 51, 71	Романенко Н. А.....	67
Лагунов В. А.....	51	Росин В. А.....	17
Леванов А. Н.....	22	Ругаль В. И.....	11, 24, 66
Лесниченко И. Ф.....	49	Рудакова Т. А.....	40, 68
Лучинин А. С.....	10, 50, 71	Рыбакова Л. П.....	36, 37, 45, 9
Лянгузов А. В.....	26, 32, 35, 50, 51	Саврасов В. М.....	12
Максимов О. Д.....	32	Свитина С. П.....	31, 36
Малахова С. Н.....	61	Северин И. Н.....	18, 44
Мартыненко Л. С.....	53, 58	Сельцер А. В.....	23
Мартынкевич И. С.....	19, 24, 53, 58, 62, 74, 76	Семенова Е. В.....	16, 56
Матач Е. А.....	25	Семенова Н. Ю.....	21, 66
Матвиенко О. Ю.....	43	Семёнов Г. В.....	29
Минаева Н. В.....	26, 54, 70, 71	Сергеева Л. Г.....	68
Митин А. Н.....	13	Сергунина О. Ю.....	51
Митина Т. А.....	13	Серегина О. Б.....	10, 69
Моисеев И. С.....	12	Силина Н. Н.....	43
Морарь Н. В.....	47	Скрипченко Н. В.....	4
Морозова Е. В.....	12, 19, 56	Слобина Е. Л.....	44
Морозова Т. В.....	41, 52	Смирнова О. А.....	37, 4, 43, 74, 75
Мотыко Е. В.....	53, 58, 62	Смоляков Ю. Н.....	47
Мухинова А. С.....	16	Солдатенков В. Е.....	36, 37
Назарова Е. Л.....	54	Степанов А. В.....	47
Никитина Т. П.....	45	Стрига Е. Г.....	50
Николаева А. Е.....	43	Сумская Г. Ф.....	38
Носков Я. А.....	61	Татаурова И. П.....	35
Нурсаитова А. А.....	55	Терешков С. П.....	47
Овечкина В. Н.....	16, 56	Тимофеева М. А.....	68
Овсепян В. А.....	27, 33, 70	Тиранова С. А.....	23, 24, 62
Осипова А. А.....	16, 56, 31	Титов А. Г.....	36, 37
Павлова А. А.....	57, 57	Турганбекова А. А.....	63
Павлова И. Е.....	31	Туркина А. Г.....	19
Паина О. В.....	16	Удальева В. Ю.....	74
Панкрашкина М. М.....	76	Успенская О. С.....	62



Утемов С. В. ....	17, 71
Федоровская Н. С. ....	26, 27
Фефелова Е. В. ....	47
Фокина Е. С. ....	27, 70
Фоминых М. С. ....	58, 74, 76
Хлебоказов Ф. П. ....	44
Хоробрых М. Н. ....	26, 54, 71
Целоусова О. М. ....	17
Цыбакова Н. Ю. ....	53, 58
Цыбиков Н. Н. ....	47
Чеботкевич В. Н. ....	15
Чечеткин А. В. ....	9, 11, 21, 23, 36, 53, 58, 62, 67, 24, 31, 37, 45, 49, 74, 76
Чубукина Ж. В. ....	22, 23, 46, 62
Чуксина Ю. Ю. ....	13
Шамрук И. В. ....	44
Шардаков В. И. ....	54
Шевелев С. В. ....	13
Шелехова Т. В. ....	22
Шелковникова Т. В. ....	72
Шерстнев С. М. ....	70
Шерстнев Ф. С. ....	26, 51, 71
Шилова Е. Р. ....	41, 22, 45, 52
Шихбабаева Д. И. ....	62, 74
Шмелева В. М. ....	37, 74, 75
Шмидт А. В. ....	21
Шубенкина А. А. ....	33
Шуваев В. А. ....	53
Шуваев В. А. ....	19, 58, 62, 74, 76
Шухов О. А. ....	19
Эргашева М. ....	64
Янченко В. А. ....	35
Ярыгин Д. Н. ....	32
Alekseeva L. ....	4
Bessmeltsev S. ....	4
Golovina O. ....	4
Papayan L. ....	4
Skripchenko N. ....	4
Smirnova O. ....	4
Vilnits A. ....	4