

**Результаты и обсуждение.** Среди 47 больных ГМ эффект от применения IFN- $\alpha$  в качестве базового препарата был наиболее выражен у пациентов с 1–3а стадиями ГМ. Эффект отсутствовал только у 8 больных. Полная ремиссия (ПР) констатирована у 18 больных, частичная ремиссия – у 11, стабилизация болезни (СБ) – у 6. Пациентам с ЧР, СБ к лечению IFN- $\alpha$  добавляли другие виды терапии с положительным эффектом. Больным с отсутствием эффекта от применения ИНФ- $\alpha$  в течение 3 мес, препарат отменяли. Среди 16 больных СС, лечившихся ИНФ- $\alpha$  ПР наблюдалась только у 3, ЧР – у 5. У 5 пациентов болезнь стабилизировалась, отсутствовал эффект у 3 больных. У 3 больных ПКАКЛ применение ИНФ- $\alpha$  было связано с попыткой стабилизации процесса и удлинения ремиссии после хирургического и лучевого лечения очага. Рецидивы процесса отмечены после отмены

ИНФ- $\alpha$ . ИНФ- $\alpha$  использовали с целью консолидации после лучевой терапии по поводу ЭА-ТКЛ CD8<sup>+</sup>. Положительный эффект в виде ПР отмечен у 6 больных, эффекта не наблюдалось – у 1. Положительный эффект в виде длительной полной ремиссии отмечен у 2 больных ПП-ТКЛ. У 1 больной эффект получен на первом этапе лечения, у 1 – после многократных курсов ПХТ и лучевой терапии на 4-м году заболевания при очередном обострении. ИНФ- $\alpha$  у этих пациенток использовался в сочетании с малыми дозами монокимотерапии.

**Заключение.** ИНФ- $\alpha$  является одним из наиболее активных биологических агентов в терапии Т-КЛК, особенно в 1–3 стадиях заболевания и может применяться в качестве монотерапии или в сочетании с лучевой терапией, ретиноидами и цитостатическими препаратами. Общий положительный ответ наблюдается у 59,2% больных Т-КЛК, лечившихся ИНФ- $\alpha$ .

## Ополиморфизме генов системы гемостаза у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения

Н.А. Воробьева, Н.Я. Шемякина

ФБГУ Северный филиал Гематологического научного центра Минздравоохранения России; ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет Минздравоохранения России, Архангельск

**Введение.** На современном этапе развития клинической медицины сформировано обоснованное мнение о мультифакториальном характере наследственной предрасположенности к быстрому прогрессированию атеротромбоза. Это в свою очередь предполагает наличие у пациента нескольких генетических поломок (полиморфизмов), которые функционируют независимо друг от друга или могут потенцировать друг друга.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено в группе пациентов ( $n = 117$ ) с клиническими проявлениями ишемической болезни головного мозга на фоне мультифокального атеротромбоза, подвергшихся хирургической реваскуляризации головного мозга (каротидной эндартерэктомии). Проведено молекулярно-генетическое исследование методом ПЦР-диагностики на предмет наличия наследственно обусловленного тромбофилического состояния. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами Северного Государственного Медицинского Университета и ГКБ №1. Для математической обработки результатов исследования использовали пакет компьютерной программы SPSS for Windows (версия 13.0).

**Результаты и обсуждение.** Выявлено, что значительное распространение протромботических полиморфизмов было зарегистрировано в генах *MTHFR*, *PAI-1*, *ApoE* и *GpIIIa PIA1*. Выявлено, что у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, чаще чем у пациентов, не имевших данных осложнений на момент начала наблюдения, встречалось гетерозиготное носительство в гене фактора фибриногена *FI 455G/F* (40,2% против 16%;  $p = 0,024$ ) и у 5,4% выявлена гомозиготная мутация данного гена. В то же время у пациентов без острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе подобного полиморфизма вообще не

было. Проведен кластерный анализ исследуемых генов с целью выявления степени близости изучаемых полиморфизмов. Изучены четыре различные математические модели, описывающие различные сочетания генетических полиморфизмов системы гемостаза. Первый кластер был наиболее гомогенный и объединил гомозиготный полиморфизм генов *PAI-1* (675 4G/5G), *FI* (455 G/A) и гетерозиготный полиморфизм *ApoE*. Немаловажно, что 72% пациентов, перенесших острое нарушение головного кровообращения в анамнезе, принадлежали ко второму кластеру, объединяющему 5 вариантов генотипов, а именно *MTHFR* (677 C/T), *PAI-1* (675 4G/5G), *FI* (455 G/A), *GpIIIa* (PIA1/A2) и *ApoE*. 22% пациентов выборки с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе принадлежали к 3-му кластеру, объединяющему 6 вариантов генотипов: *MTHFR* (677 C/T), *PAI-1* (675 4G/5G), *FI* (455 G/A), *GpIIIa* (PIA1/A2), *ApoE* и *FV 1691 G/A*. При проведении регрессионного анализа с помощью оптимальной шкалы мы выявили, что полиморфизм гена фибриногена является, по данным нашего исследования, независимым предиктором развития ОНМК ( $R^2 = 0,136$ ;  $p = 0,004$ ). Так, ОШ для *FI* (455 G/A) был 4,41 (95% ДИ: 1,4–13,8;  $p = 0,007$ ).

**Заключение.** Выявлено, что значительное распространение протромботических полиморфизмов системы гемостаза на фоне атеротромботического поражения брахиоцефальных артерий отмечено в генах *MTHFR*, *PAI-1*, *APOE* и *GpIIIa PIA1*, что ассоциируется с высоким риском развития атеротромбоза и его осложнений в виде тромбозов брахиоцефальных артерий (БЦА). Так называемые "венозные" полиморфизмы присутствовали в единичных случаях – *FV 1691 G/A* отмечено у 9 (7,7%), а в гене *FII 20210 G/A* – у 6 (5,1%) пациентов.

## Ассоциация GLN-варианта 399-кодона гена *XRCC1* с предрасположенностью к диффузной В-крупноклеточной лимфоме взрослых

Е.Н. Воропаева, М.И. Воевода, Т.И. Поспелова

ФБГУ НИИ терапии Сибирское отделение РАМН; ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздравоохранения России

**Введение.** В настоящее время достижения молекулярной медицины активно внедряются в практическое здравоохранение, что требует овладения знаниями генетики и молекулярной биологии не только лабораторными работниками, но и практикующими врачами разных специальностей и организаторами здравоохранения. Профилактическая направленность современной медицины требует разработки и использования методов выявления людей с повышенной чувствительностью к наиболее распространенным мультифакториальным заболеваниям, в том числе гемобластозам. Наше внимание привлекла диффузная В-крупноклеточная лимфома (В-ККЛ), которая является самым частым вариантом неходжкинских лимфом (30–40%) у взрослых. Ген *XRCC1* (X-ray cross-complementing group 1) впервые был

описан как ген, играющий основную роль в чувствительности клеток млекопитающих к ионизирующему излучению и метилирующим агентам. Его продукт входит в семейство белков, участвующих в контроле прохождения клеточного цикла и стабильности генома. В белоккодирующей последовательности *XRCC1* был обнаружен олигонуклеотидный полиморфизм Arg399Gln. Замена аргинина на глицин в первичной структуре приводит к конформационным изменениям белка и снижению его активности. Данный полиморфизм активно изучается при различных солидных опухолях. Цель исследования – изучение частоты носительства олигонуклеотидного полиморфизма Arg399Gln гена репарации ДНК *XRCC1* у больных диффузной В-ККЛ и установление его связи с риском развития заболевания.

**Материалы и методы.** Исследовано распределение частот аллелей и генотипов изучаемого полиморфного локуса у 14 больных диффузной В-ККЛ. Материалом для исследования служила ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови больных до начала активной ПХТ. Генотипирование Arg399Gln гена *XRCC1* проводили методом полимеразной цепной реакции-полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ) анализа с использованием эндонуклеазы MspI. Контролем служили данные по распространенности Arg399Gln гена *XRCC1* среди практически здоровых лиц – жителей г. Новосибирска и Новосибирской области (В.А. Белявская, М.И. Воевода, 2005).

**Результаты и обсуждение.** Частота минорного Gln-аллеля гена *XRCC1* в группе больных диффузной В-ККЛ составила 68% и была статистически значимо выше, чем в популяции города Новосибирска и НИИ терапии Сибирского отделения РАМН – 40% ( $p < 0,01$ ). Arg-аллель имели только 32% больных

В-ККЛ, тогда как в контрольной выборке – 60% обследованных ( $p < 0,01$ ). Кроме того, получены статистически значимые различия в частотах генотипов по данному полиморфизму. Среди больных диффузной В-ККЛ Arg/Arg встречался в 4,9 раза реже (7%), чем популяционном контроле (34%;  $p < 0,05$ ). При этом в группе больных диффузной В-ККЛ Gln/Gln гомозиготами являлись 43% пациентов, что в 3,3 раза превышало популяционные значения (13%;  $p < 0,01$ ). При оценке ассоциации между генотипами полиморфизма Arg399Gln *XRCC1* с риском развития диффузной В-ККЛ рассчитали соотношение шансов OR с 95% доверительным интервалом (CI) и выявили, что у Gln/Gln гомозиготных лиц риск развития заболевания в 4,88 раз (OR = 5,6; CI [1,62; 14,77];  $p < 0,05$ ) превосходил общепопуляционный.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что несинонимичный олигонуклеотидный полиморфизм Arg399Gln гена репарации ДНК *XRCC1* может иметь модулирующее влияние на риск развития диффузной В-ККЛ.

## Снижение потребности в препаратах крови при лечении анемии у детей с онкологическими заболеваниями рекомбинантным эритропоэтином

И.Б. Воротников, Т.И. Поспелова, А.С. Лямкина, Н.В. Скворцова, О.Б. Серегина

ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России; ГБУЗ НЦРБ Областной детский онкогематологический центр, Новосибирск

**Введение.** Анемический синдром и тромбоцитопения, возникая примерно у 50–60% детей с онкогематологическими заболеваниями, является частым их проявлением. До настоящего времени основным рутинным методом лечения анемии у детей со злокачественными новообразованиями остаются аллогенные гемотрансфузии, которые дают быстрый, но нестойкий клинико-лабораторный эффект. Кроме того, вероятен риск развития острых реакций и осложнений, в связи с чем важной проблемой является более широкое внедрение эффективных и безопасных методов лечения анемии. Одним из них является использование рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО). Цель работы – оценка эффективности использования рчЭПО у детей с онкологическими заболеваниями в коррекции анемии и тромбоцитопении, развившихся в результате полихимиотерапии (ПХТ).

**Материалы и методы.** Обследованы 70 детей со злокачественными солидными новообразованиями (саркома Юинга, рабдомиосаркома, нефробластома, нейробластома, остеогенная саркома, медуллобластома, эпиндимомы) в возрасте от 1 года до 18 лет (медиана возраста 7 лет) с явлениями анемии и/или тромбоцитопении легкой и средней степени тяжести. Все дети получали высокоагрессивную ПХТ по поводу основного заболевания. Пациенты были рандомизированы на две группы, сопоставимые по полу, возрасту, нозологии: основная группа получала терапию эритропоэтином 300 МЕ/кг подкожно 2 раза в неделю в течение 4 нед, группа сравнения – только аллогенные гемотрансфузии.

**Результаты и обсуждение.** В проведении гемотрансфузий в основной группе нуждались 9 (25,7%) больных, всего им было проведено 13 трансфузий, средний объем эритроцитной массы на 1 пациента составил  $167 \pm 14,30$  мл, а общий объ-

ем – 2170 мл. В группе сравнения гемотрансфузии получали 20 (57,1%), количество гемотрансфузий составило 36, средний объем эритроцитной массы был равен  $250 \pm 21,40$  мл, а общий объем – 9000 мл. В проведении переливания тромбоконцентрата в основной группе нуждались 14 больных, количество трансфузий – 26, средний объем на 1 ребенка составил  $235 \pm 15,6$  мл, а общий объем – 6100 мл, в группе сравнения тромбоконцентрат получали 22 пациента, количество трансфузий – 54, средний объем тромбоконцентрата составил  $552 \pm 25,10$  мл, общий объем – 29800 мл соответственно. Концентрация гемоглобина в основной группе после проведения лечения повысилась с  $82,3 \pm 5,7$  г/л до  $95,7 \pm 4,5$  г/л ( $p < 0,05$ ), в группе сравнения практически не изменилась по сравнению с исходным ( $86,2 \pm 4,8$  г/л). Содержание тромбоцитов в основной группе повысилось с  $105 \pm 7,78 \times 10^9/л$  до  $145 \pm 9,7 \times 10^9/л$  ( $p < 0,05$ ), в группе сравнения количество тромбоцитов также существенно не изменилось ( $97,8 \pm 9,1 \times 10^9/л$  и  $108,6 \pm 10,2 \times 10^9/л$ ).

**Заключение.** Использование в терапии анемии рчЭПО в основной группе в дозе 300 МЕ/кг массы тела 2 раза в неделю существенно сокращает средний объем гемотрансфузий эритроцитной массы в 1,5 раза, в отличие от группы сравнения, и более чем в 2 раза потребность в тромбоконцентрате. Полученные данные существенно углубляют знания о применении эритропоэтина, точкой приложения которого является не только эритроцитарный росток костного мозга, но и мегакариоцитарный, что согласуется с работами других авторов (М.В. Дрозд, О.А. Рукавицын, 2007; А. Osterborg, 2005). РчЭПО является эффективным и безопасным препаратом в сопроводительной терапии при лечении злокачественных новообразований в детском возрасте, улучшающим переносимость детьми блоков высокоагрессивной ПХТ.

## Непосредственные и отдаленные результаты лечения 2-CdA больных волосатоклеточным лейкозом

Я.И. Выговская, О.А. Шалай, Н.В. Пеленьо, В.Е. Логинский

ГУ Институт патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины, Львов

**Введение.** Волосатоклеточному лейкозу (ВКЛ) свойственно длительное течение с хорошей эффективностью адекватной терапии. В настоящее время препаратами лечения первой линии больных ВКЛ, а также рецидива болезни являются аналоги пуриновых нуклеозидов – 2-хлордезоксиденозин (2-CdA, кладрибин) и пентостатин. Цель исследования – выявить непосредственные и отдаленные результаты лечения 2-CdA у больных ВКЛ.

**Материалы и методы.** Препарат применяли как 1-ю линию лечения у 36 больных ВКЛ (27 мужчин и 9 женщин) в возрасте 29–68 лет. Препарат 2-CdA вводили внутривенно в дозе 0,12 мг на 1 кг массы тела в длительной 2-часовой ин-

фузии ежедневно на протяжении 5 дней. Основной осложнением у больных во время лечения была глубокая миелосупрессия: количество лейкоцитов снижалось до  $0,3–1,3 \times 10^9/л$  с единичными гранулоцитами в лейкограмме. Гранулоцитопения у 20 леченных больных сопровождалась повышением температуры и возникновением инфекционных осложнений (пневмония, кандидоз, рожистое воспаление, флегмона) с необходимостью применения ростовых факторов.

**Результаты и обсуждение.** Полную клинико-гематологическую ремиссию после одного курса лечения 2-CdA наблюдали у 30 (83,3%) больных. У них полностью нормализовались размер селезенки и печени, показатели пери-