

## Отдаленные результаты лечения циклоспорином А больных миелодиспластическим синдромом низкого риска

О.И. Бойко, Я.И. Выговская, О.И. Даниш, О.В. Зотова, А.А. Мазурок, З.В. Масляк

ГУ Институт патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины, Львов

**Введение.** В гематологии иммуносупрессивные препараты, в частности циклоспорин А (CsA), длительное время использовали преимущественно у больных апластической анемией (АА) или после аллотрансплантации костного мозга (КМ). A.Barret и соавт. (2009) установили повышенный уровень CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>-клеток при миелодиспластическом синдроме (МДС), подтвердив, таким образом, гипотезу о том, что одной из причин цитопений в периферической крови больных МДС являются аутоиммунные процессы. Однако, в отличие от АА использование CsA предполагает не только уменьшение цитопений, но и достижение стабильной ремиссии или даже полного излечения больных. Цель исследования – определение длительности ответа на лечение, а также длительности периода без лечения у больных МДС низкой степени риска, у которых использовался CsA.

**Материалы и методы.** Группа из 20 больных МДС низкого риска, средний возраст которых составил  $43 \pm 2,06$  года. Применяли общеклинические методы обследования, а также цитологическое и цитогенетическое исследование костного мозга.

**Результаты и обсуждение.** Среди больных МДС в зависимости от клеточности костного мозга выделили 3 группы: с нормоклеточным КМ ( $n = 10$ ), с гиперклеточным КМ ( $n = 5$ ), с гипоклеточным КМ ( $n = 5$ ). Средний возраст пациентов с нормоклеточным КМ составлял  $43,5 \pm 5,04$  года, с гиперклеточным –  $45,6 \pm 7,01$  года и гипоклеточным –  $39,40 \pm 6,49$  года. Иммуносупрессивная терапия у больных первой группы длилась от 6 до 15 мес, второй от 9 до 22 мес и третьей от 10 до 20 мес. Дозу препарата определяли из расчета 3–5 мг/кг в сутки. Оцен-

ку ответа на терапию проводили по системе Международной рабочей группы (IWG). Наиболее высокий показатель ответа на лечение наблюдали у больных с гипоклеточным КМ (полная ремиссия у 3 и частичная у 1 больного). В процессе наблюдения за больными после окончания лечения установлена зависимость эффективности лечения и длительности ремиссии от клеточности КМ и характеристики кариотипа клеток КМ. У больных с гипоклеточным КМ показатели периферической крови приходили к нормальным значениям наиболее быстро (в среднем через 8 мес), и длительность ответа у них составляла  $19 \pm 6,13$  мес, а длительность ремиссии без лечения –  $17,25 \pm 5,79$  мес. Длительность ремиссии без лечения у пациентов с нормоклеточным КМ составляла в среднем 14,76 мес, а общая длительность ответа была самой высокой по сравнению с двумя другими группами –  $21,67 \pm 5,04$  мес. У больных с гиперклеточным КМ длительность ремиссии без лечения была самой короткой –  $2,75 \pm 0,41$  мес. Изменения кариотипа клеток КМ обнаружены у 25% больных, при этом они чаще обнаруживали преимущественно при гиперклеточном КМ. Наиболее длительной ремиссия была у больных с нормальным кариотипом – 12 мес.

**Заключение.** Учитывая литературные данные, а также собственные результаты, можно заключить, что длительность ремиссии в процессе лечения CsA зависит от клеточности и наличия цитогенетических аномалий КМ. Наиболее эффективным является применение CsA у больных с гипоклеточным КМ. Использование иммуносупрессивной терапии у больных с гиперклеточным КМ и цитогенетическими аномалиями в гемопетических клетках, на наш взгляд, нецелесообразно.

## Критерии оценки эффективности гемостаза в предоперационном периоде у больных с тромбоцитопениями

А.Ю. Буланов, В.М. Городецкий, Н.Н. Судейкина, И.Б. Рязанова, Е.М. Шулуто, К.И. Данишян, А.В. Гржималовский

ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

**Введение.** Традиционно состоятельность тромбоцитарного гемостаза в периоперационном периоде определяют по числу тромбоцитов. Этот же показатель используют в качестве основного критерия для оценки необходимости и эффективности заместительной трансфузионной терапии. Безопасным считается содержание тромбоцитов от  $50$  до  $100 \times 10^9$ /л в зависимости от инвазивности вмешательства. Между тем, соблюдение данного требования не всегда гарантирует от геморрагических осложнений. А в ряде случаев, например при развитии гепарининдуцированной тромбоцитопении, снижение числа тромбоцитов даже ниже критического уровня, напротив сопровождается тромбоцитарными проблемами. Цель исследования – оценить число тромбоцитов в периферической крови как показатель эффективности тромбоцитарного гемостаза в периоперационном периоде у пациентов с тромбоцитопениями различного генеза с помощью функционального метода контроля гемостаза – тромбоэластографии.

**Материалы и методы.** В исследование включены 48 больных в возрасте от 19 до 57 лет (средний возраст 37,7 года) с тромбоцитопениями (число тромбоцитов менее  $160 \times 10^9$ /л), подготовленных к лапароскопической спленэктомии. Причиной тромбоцитопении у 29 пациентов была идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), у 19 – апла-

стическая анемия (АА). Обеспечение гемостаза к моменту оперативного вмешательства больным ИТП достигалось терапией кортикостероидами, больным АА выполняли трансфузию концентрата тромбоцитов. Для контроля состояния тромбоцитарного гемостаза использовали подсчет тромбоцитов на автоматическом анализаторе и выполняли тромбоэластографию (ТЭГ) на тромбоэластографе TEG 5000. Пробы крови брали перед началом оперативного вмешательства.

**Результаты и обсуждение.** Средний уровень тромбоцитопении у больных ИТП составил  $49,7 \pm 28,1 \times 10^9$ /л, у пациентов с АА –  $74,1 \pm 24,4 \times 10^9$ /л. Из показателей ТЭГ учитывали МА, интервал k и коагуляционный индекс (CI), зависящие от функции тромбоцитов. При сравнении числа тромбоцитов и указанных показателей ТЭГ корреляции между ними не выявлено ни у одной категории больных. Ранее при оценке степени выраженности геморрагического синдрома при спленэктомиях у больных с тромбоцитопениями мы не выявили зависимости между уровнем тромбоцитопении и объемом операционной кровопотери, являющейся показателем состоятельности гемостаза (Е.М. Шулуто и др., 2002).

**Заключение.** Абсолютное число тромбоцитов не является адекватным критерием безопасности выполнения оперативных вмешательств у пациентов с тромбоцитопениями.

## Частота инфекций дыхательных путей у больных лимфопролиферативными заболеваниями на Крайнем Севере в сравнении с центральным регионом

Н.Б. Булиева, Т.В. Шашкова

ГОУ ВПО Ханты-Мансийского АО Югры Ханты-Мансийская государственная медицинская академия

**Введение.** Оппортунистические инфекции у больных гемобластозами остаются актуальной проблемой современной гематологии, так как гнойно-воспалительные осложнения у них развиваются значительно чаще, чем у пациентов, не страдающих опухолевыми заболеваниями, а инфекционные процессы наблюдаются у 80–85% таких больных и являются

грозным, неблагоприятным осложнением. Нередко, инфекции имеют нозокомиальную ("госпитальную") природу, протекают крайне тяжело и плохо поддаются терапии, в связи с высокой резистентностью возбудителей. Особую сложность течению инфекций у онкологических больных придает развитие бактериально-бактериальных и грибово-бактериальных ин-

фекций. Цель исследования – оценить частоту встречаемости осложнений дыхательной системы при лимфолифферативных заболеваниях – хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ), Ходжкинской (ЛХ) и неходжкинской лимфомах (НХЛ) у больных, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе в сравнении больными, проживающими в Ульяновской области.

**Материалы и методы.** Проанализировали 1770 историй болезни (Ханты-Мансийский автономный округ – 1010, Ульяновская область – 760) с 2004 по 2010 г. Оценку разницы частотных показателей инфекционных осложнений разной локализации проводили по критерию  $\chi^2$  и считали статистически значимой при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что локализованные формы инфекционных осложнений у больных лимфолифферативными заболеваниями доминировали над генерализованными. У больных гемобластозами Ханты-Мансийского автономного округа пневмонии встречались чаще, чем в Ульяновской области и преобладали в группах с НХЛ и ХЛЛ. Так, в Ханты-Мансийском автономном округе частота встречаемости инфекционных осложнений дыхательной системы была наибольшей при НХЛ и ХЛЛ – по 119 (13,4%) случаев. В этих же группах чаще встречались

бронхиты/трахеиты и пневмонии. Распределение фарингитов и синуситов у больных с разными формами гемобластозов существенно не различалось. При ретроспективном анализе историй болезни больных гемобластозами в Ульяновской области распространенность инфекций органов дыхания была наибольшей у больных НХЛ – 106 (12,8%) и ХЛЛ – 84 (10,2%), несколько меньше – при наличии ЛХ – 75 (9,1%). По нозологической структуре, наибольшую долю среди инфекционных осложнений органов дыхания составили бронхиты/трахеиты и фарингиты: НХЛ – 4,7% и 4,6%, ЛХ – 3,3% и 3,5%, ХЛЛ – 4,1% и 3,3% от общего числа случаев. Наименьшее количество случаев в данном регионе представлено пневмониями.

#### **Выводы:**

1. В проведенном исследовании локализованные формы инфекционных осложнений у больных лимфолифферативными заболеваниями и множественной миеломой преобладали над генерализованными, причем из локализованных форм доминировали инфекции дыхательной системы ( $p < 0,05$ ).

2. У больных гемобластозами Ханты-Мансийского автономного округа пневмонии встречались чаще, чем в Ульяновской области, с преобладанием в группах с НХЛ и ХЛЛ ( $p < 0,05$ ).

### **Наследственные тромбоцитопатии: классификация, диагностика, лечение**

С.А. Васильев, А.В. Мазуров, В.Л. Виноградов, Е.Б. Орел, А.Л. Берковский, Э.Г. Гемджян

ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России; Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития России, Москва

К наследственным тромбоцитопатиям относятся нарушения тромбоцитарного гемостаза наследственного генеза. При тромбоцитопатиях геморрагический синдром характеризуется легкой синяковостью, экхимозами, кровоточивостью слизистых оболочек (носовые и маточные кровотечения). Геморрагический синдром может существенно повышаться при хирургических операциях и травмах. Развитие геморрагического синдрома при наследственных тромбоцитопатиях обычно происходит на фоне нормальных показателей коагуляционного гемостаза. Главным патофизиологическим признаком этих видов патологии является угнетение: по крайней мере одной из функциональных реакций тромбоцитов – агрегации в ответ на специфические агонисты; секреции из гранул; адгезии тромбоцитов и др. Некоторые тромбоцитопатии сопровождаются снижением числа циркулирующих тромбоцитов в крови, однако в этих случаях, в отличие от обычных тромбоцитопений, геморрагический синдром, как правило, развивается при достаточно высоком количестве тромбоцитов – более 50 000 в 1 мкл. Наследственные тромбоцитопатии встречаются редко и могут наследоваться как по аутосомно-доминантному, так и по аутосомно-рецессивному признаку. Частота одного из наиболее известных заболеваний этой группы – синдрома Вискотта–Олдрича по приблизительным оценкам составляет 4–6 больных на 1 000 000 в европейских популяциях. Развитие молекулярно-биологических методов позволило к настоящему времени выявить молекулярные механизмы, лежащие в основе большинства наследственных тромбоцитопатий, т.е. установить ассоциации функциональных и морфологических нарушений с мутациями в генах определенных белков тромбоцитов и/или мегакариоцитов. В основе современной клас-

сификации наследственных тромбоцитопатий лежат: характер генетического дефекта, определяющего тип дефицитных или поврежденных молекул; нарушения отдельных биохимических путей; патологические изменения структурных элементов и морфологии тромбоцитов. В классификацию наследственных тромбоцитопатий входят: 1) дефекты мембранных рецепторов тромбоцитов (тромбастиения Гланцманна, синдром Бернара-Сулье и др.); 2) дефекты сигнальных молекул (нарушение синтеза тромбоксана А<sub>2</sub>, нарушения в системах проведения сигнала); 3) дефекты цитоскелета (синдром Вискотта–Олдрича, X-сцепленная тромбоцитопения, аномалия Мея-Хегглина; синдромы Фехтнера, Эпштейна и Себастиана); 4) дефициты плотных (δ)- и α-гранул тромбоцитов (синдромы Германского–Пудлака, Чедиака–Хадаши, серых тромбоцитов; Квебекский синдром); 5) нарушения прокоагулянтных свойств тромбоцитов (синдром Скотта); 6) дефицит гемопоэтических факторов (тромбоцитопения Париж–Трауссе и др.); 7) тромбоцитопатии с неясным генезом (Монреальский синдром, наследственная микротромбоцитарная тромбоцитопатия); 8) наследственные тромбоцитопении без изменений функции и морфологии тромбоцитов (наследственная амегакариоцитарная тромбоцитопения, TAR-синдром). В лечении наследственных тромбоцитопатий и, в частности, геморрагического синдрома используют: трансфузии тромбоцитарной массы, препараты десмопрессина (DDAVP, эмосинт), рекомбинантный активированный VII фактор (НовоСэвен, Коагил). Кардинальным методом лечения является трансплантация аллогенного костного мозга. Показано выздоровление больных с тромбастинией Гланцманна и синдромом Вискотта–Олдрича после трансплантации аллогенного костного мозга.

### **Применение интерферона-α при Т-клеточных лимфомах кожи**

Ю.Е. Виноградова

ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

**Введение.** Цель исследования – определение роли и места интерферона-α (ИНФ-α) в терапии Т-клеточных лимфом кожи (Т-КЛК).

**Материалы и методы.** Рекомбинантный ИНФ-α<sub>2а</sub> (ИНФ-α) применяли для лечения у 76 пациентов (43 женщин и 33 мужчин) в возрасте от 22 до 82 лет. В группе наблюдались 47 больных грибвидным микозом (ГМ), 16 – синдромом Сезари (СС), 3 – первичной кожной анаплазированной крупноклеточной лимфомой CD30<sup>+</sup> (ПКАКЛ), 8 – эпидермотропной агрессивной Т-клеточной лимфомой CD8<sup>+</sup> (ЭА-ТКЛ CD8<sup>+</sup>). У 2 боль-

ных наблюдалась панникулитоподобная Т-клеточная лимфома (ПП-ТКЛ) с поражением подкожной клетчатки. Для верификации диагноза применяли клинико-морфологические и молекулярно-генетические методы исследования. ИНФ-α применяли при всех стадиях Т-КЛК. На первом этапе лечения ИНФ-α преимущественно применяли в качестве монотерапии по 3 млн ЕД в день в течение 2–3 мес подкожно, при положительном эффекте по 3 млн ЕД через день в течение 1–2 лет. При неполном эффекте от ИНФ-α через 2–3 мес к лечению добавляли малые дозы цитостатиков, ретиноидов или применяли ПУВА-терапию.