

Экспрессия CD117/CD34 на бластных клетках периферической крови при острых миелоидных лейкозах

Горяинова Н.В., Гордиенко А.И., Третьяк Н.Н.

ГУ Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины, Киев

Введение. CD117 является рецепторной тирозинкиназой III типа, которая относится к семейству мономерных рецепторов цитокинов и экспрессируется на поверхности гемопозитических стволовых клеток, являясь одним из ключевых регуляторов выживания, пролиферации и дифференцирования кроветворных клеток-предшественников. Именно поэтому гиперэкспрессия CD117 играет важную роль в механизме развития лейкемии.

Материалы и методы. Высокую экспрессию CD117 на бластных клетках довольно часто обнаруживают при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ) и, как правило, является предиктором неблагоприятного исхода. Рассматривая CD117 как примитивный миелоидный маркер и CD34 как маркер стволовых клеток, мы начали изучение взаимосвязи между экспрессией CD117 и CD34 на бластных клетках при ОМЛ.

Результаты. Среди 30 больных ОМЛ *de novo*, диагноз которых верифицировали в соответствии с FAB-

классификацией, были определены следующие варианты ОМЛ: M0 (3 больных), M1 (2 больных), M2 (6 больных), M4 (12 больных), M5 (7 больных). Экспрессию CD117 и CD34 на поверхности клеток крови больных определяли методом проточной лазерной цитофлуориметрии.

Заключение. В результате изучения иммунофенотипического профиля бластных клеток установлено, что экспрессия CD117⁺/CD34⁺ наблюдалась у 16 (53,3%) больных, CD117⁺/CD34⁻ – у 9 (30%), CD117/CD34⁺ – у 3 (10%), CD117/CD34⁻ – у 2 (6,7%). Статистически значимой корреляции коэкспрессии CD117/CD34 с FAB-вариантом ОМЛ в нашем исследовании не выявлено. Установлено, что большинство (83,3%) лейкоэмических клеток миелоидного происхождения несут на себе CD117. И, хотя CD117 является рецепторным фактором стволовых клеток, его экспрессия, по предварительным данным, не коррелирует с CD34⁺.

Клиническая эффективность трансфузий криоконсервированных эритроцитов различной длительности хранения

Грачев А. Е., Накостоев И.М., Грибанова Е.О., Рыжко В.В., Городецкий В.М.

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

Введение. Криоконсервированные эритроциты (ККЭ) широко востребованы в терапии анемического синдрома в гематологической клинике, особенно у больных с редкой группой крови, редким фенотипом, а также в экстремальных или плановых ситуациях. Длительность их хранения исчисляется месяцами и годами. Влияние длительности хранения ККЭ на клиническую эффективность их трансфузий изучено недостаточно.

Цель работы. Изучить клиническую эффективность трансфузий ККЭ различной длительности хранения.

Материалы и методы. Проанализировано 80 плановых трансфузий размороженных отмытых эритроцитов (РОЭ), полученных при оттаивании и отмывании ККЭ со сроками хранения от 30 до 850 сут, 32 больным (медиана возраста 48 лет) с наличием клинических и лабораторных признаков анемического синдрома. В зависимости от длительности хранения ККЭ выделены три группы трансфузий: 1-я – до 100 дней ($n = 27$), 2-я – от 101 до 300 дней ($n = 25$), 3-я – от 301 до 850 дней ($n = 28$). Контроль – трансфузии нативных эритроцитов – до 7 сут хранения ($n = 15$). Критериями эффективности были посттрансфузионный прирост Hb, динамика изменения насыщения кислородом Hb крови, полученной из *v. subclavia* (ScvO₂). За одну трансфузию переливали 1 дозу РОЭ, равную 290 ± 10 мл.

Результаты. После переливания ККЭ в 1-й группе прирост количества Hb у реципиентов составил $10,3 \pm 0,5$ г/л,

во 2-й – $9,2 \pm 0,6$ г/л, в 3-й – $8,1 \pm 0,6$ г/л, в группе контроля – $11,6 \pm 0,3$ г/л ($p < 0,05$). Установлено, что при переливании ККЭ в 1-й группе 19% трансфузий сопровождался приростом Hb в пределах 12–20 г/л, в 74% – 8–11 г/л и только в 7% трансфузий прирост Hb был < 7 г/л. Переливания 2-й группы ККЭ сопровождалась приростом Hb 12–16 г/л в 22% переливаний, в 52% прирост Hb составил 8–11 г/л и в 28% трансфузий – 4–7 г/л. После переливаний ККЭ 3-й группы в 36% случаев прирост Hb был 7 г/л и менее, после 57% трансфузий прирост составил 8–11 г/л и только в 7% – 12 г/л и более. Исследование изменений ScvO₂ выявило увеличение его на $11,3 \pm 2,3\%$ после трансфузий ККЭ в 1-й группе, на $10,2 \pm 2,9\%$ во 2-й группе и на $9 \pm 3,9\%$ в 3-й группе, после трансфузий эритроцитной массы – на $12,5 \pm 2,4\%$ ($p < 0,05$).

Заключение. Длительность хранения ККЭ оказывает существенное влияние на клиническую эффективность их трансфузий, приводит к снижению прироста Hb в среднем на 21,4%, снижению прироста уровня ScvO₂ в среднем на 20%. С увеличением длительности хранения ККЭ увеличивается число трансфузий, сопровождающихся меньшим приростом Hb. Оптимальный срок хранения ККЭ до переливания – не более 300 дней. Это необходимо учитывать при планировании сроков криоконсервации и терапии анемического синдрома.

Фенотипы системы резус и индекс сенсibilизации у онкогематологических больных

Гребенюк А.А., Поспелова Т.И.

ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России

Введение. Трансфузии компонентов донорской крови могут вызывать ряд неблагоприятных эффектов, в том числе и угрожающих жизни. Одним из таких осложнений является изоsensibilization реципиента к антигенам донорских эритроцитов.

Цель работы. Оценить частоту встречаемости фенотипов системы резус и индекс сенсibilизации у трансфузионно-зависимых онкогематологических больных.

Материалы и методы. Исследовано 110 образцов крови онкогематологических больных. Использовали реаген-

ты: идентификационные панели для выявления фенотипа системы резус Scan Gel, панель стандартных эритроцитов и карточек Scan Gel. Индекс сенсibilизации рассчитывали по формуле: $p/N \times 100$.

Результаты. При исследовании фенотипа системы резус чаще всего встречался фенотип CcDee – в 43,5% исследований, на втором месте – фенотип CcDEe – 22,6%. У 9 человек были обнаружены иммунные антитела. Индекс сенсibilизации составил 8,18% (у доноров индекс сенсibilизации 0,27%).

Заключение. Анализ результатов исследования показал разнообразие фенотипов системы резус и высокий уровень сенсibilизации в группе онкогематологических больных,

что говорит о необходимости проведения индивидуального подбора при переливании эритроцитов данной категории пациентов.

Выявление ранней стадии апоптоза клеток человека с помощью нового моноклонального антитела

Григорьев А.А., Дейнеко Н.Л., Булычева Т.И.

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

Введение. Получена гибридома, секретирующая моноклональное антитело АЗ к ядрышковому белку, названному АЗ-антиген, функция которого была неизвестна.

Цель работы. Изучение изменений, происходящих в ядрышке клеток после ингибирования в них белкового синтеза, используя новое моноклональное антитело АЗ.

Материалы и методы. Фиксированные клетки различных клеточных культур и лимфоциты человека были исследованы с помощью реакции непрямой иммунофлуоресценции. Апоптоз детектировали методом TUNEL, белковый синтез подавляли с помощью анизомицина, циклогексимида, пурамицина или эметина.

Результаты. После ингибирования белкового синтеза в течение 1 ч в пролиферирующих, но не в дормантных клетках АЗ-антиген мигрировал из ядрышка в нуклеоплазму при отсутствии фрагментации хроматина. Появление апоптотических клеток наблюдалось после 2 ч воздействия.

Заключение. Обнаружено, что миграция АЗ-антигена из ядрышка в нуклеоплазму, которая происходит после ингибирования белкового синтеза, предшествует клеточной гибели путем апоптоза. Антитело против АЗ-антигена позволяет визуализировать раннюю стадию апоптоза.

Первый опыт лечения больных с рецидивом или резистентным вариантом острого миелоидного лейкоза комбинацией малых доз цитарабина с кладрибином

Грицаев С.В., Кузьяева А.А., Кострома И.И., Мартынкевич И.С., Чубукина Ж.В., Тиранова С.А., Потихонова Н.А., Абдулкадыров К.М.

ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург

Введение. Лечение рецидивов и резистентного к химиотерапии (ХТ) острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) представляет значительные трудности. Большие дозы цитарабина (Ара-Ц) способны преодолеть резистентность, обусловленную экспрессией гена *MDR*. В то же время после высокодозной ХТ (ВХТ) нередко развивается рецидив, эффективность ВХТ значимо ниже при неблагоприятных молекулярно-генетических повреждениях, нередко имеются противопоказания к назначению ВХТ, такие как возраст и/или низкий соматический статус из-за агрессивного характера предшествующей ХТ или отягощенной коморбидности. Вместе с тем для потенциальных кандидатов на трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) достижение полной ремиссии (ПР) и сохранение ее в течение нескольких месяцев, необходимых для подбора донора, – принципиальное условие улучшения безрецидивной и общей выживаемости.

Цель работы. Оценить эффективность комбинации малых доз Ара-Ц и кладрибина при рецидивах и резистентном ОМЛ.

Материалы и методы. Ара-Ц вводили подкожно по 20 мг 2 раза в день в течение 14 последовательных дней. Кладрибин назначали внутривенно в дозе 5 мг/м² 1 раз в сутки в течение первых 5 дней. Всеми больными было подписано информированное согласие.

Результаты и обсуждение. Комбинированную терапию получили 5 больных в возрасте 24–58 лет (медиана 53 года). У 1 больного не было ответа на индукционную ХТ по схемам "7 + 3" и "НАМ". У других 4 больных имелся рецидив

ОМЛ, в том числе после аутологичной ТГСК (ауто-ТГСК) у 1 больного. Противорецидивная ВХТ была неэффективной во всех случаях. Нормальный кариотип выявлен у 1 больного, одиночные и двойные хромосомные aberrации – у 3 больных. У больного с рецидивом после ауто-ТГСК нарастание бластома в костном мозге сопровождалось появлением множественных цитогенетических поломок, включая 2 моносомии. Мутации генов *FLT3*, *NPM1* и *c-Kit* не обнаружены ни у одного из больных. На поверхности бластных клеток 3 больных наряду с миелоидными антигенами была выявлена коэкспрессия CD4, CD22 или CD7. Терапия была эффективной у 2 больных: у одного пациента, не ответившего ранее ни на один из стандартных индукционных курсов, и у второго – с рецидивом после ауто-ТГСК. Ответ на лечение был констатирован после первого курса. После дополнительного курса комбинированной ХТ первому больному был проведен курс консолидации, включающий Ара-Ц по 1 г/м² за введение. Соответственно через 4 и 2 мес после достижения ПР больным была выполнена алло-ТГСК. К моменту начала режима кондиционирования у первого больного сохранялась ПР, у второго больного выявлен избыток бластных клеток. Полный донорский химеризм выявлен у обоих больных. ПР сохраняется в течение 16 и 3 мес соответственно.

Заключение. Комбинация малых доз Ара-Ц с кладрибином может быть эффективной у некоторых больных с крайне неблагоприятными вариантами ОМЛ. Условием сохранения достигнутого ответа на период времени, необходимый для поиска донора, следует рассматривать курс ВХТ.

Активность свободнорадикального окисления при эффективной терапии деферазироксом

Грицаев С.В., Рыбакова Л.С., Зотова И.И., Кострома И.И., Капустин С.И., Абдулкадыров К.М.

ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург

Введение. Осложнением регулярных переливаний донорских эритроцитов является избыток железа в организме. Токсический эффект посттрансфузионной перегрузки железом

обусловлен повреждением клеточных органелл свободными радикалами кислорода, образующимися при появлении железа, не связанного с трансферрином (ЖНСТ). Показано, что