

## Гемостаз на фоне мобилизации аутологичных стволовых клеток у больных множественной миеломой

Е.С. Урнова<sup>1</sup>, Л.П. Менделеева<sup>1</sup>, М.А. Грачева<sup>2,3</sup>, О.С. Покровская<sup>1</sup>, Е.И. Синауридзе<sup>1</sup>, А.Н. Баландина<sup>2,3</sup>, Е.Н. Липец<sup>2</sup>, С.А. Васильев<sup>1</sup>, Е.Н. Паровичникова<sup>1</sup>, Ф.И. Атауллаханов<sup>1,3</sup>, В.Г. Савченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России; <sup>2</sup> Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздравсоцразвития России; <sup>3</sup> Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва

**Введение.** Течение множественной миеломы (ММ) сопряжено с нарушениями гемостаза, которые могут быть причиной тромбозов или кровотечений. Целью работы явилось изучение состояния гемостаза и оценка адекватности проводимой гепаринотерапии на фоне мобилизации стволовых клеточных элементов (СКК) у больных ММ.

**Материалы и методы.** В исследование включены 7 больных (5 женщин и 2 мужчин) в полной (ПР) или очень хорошей частичной (ОХЧР) ремиссии заболевания в возрасте от 27 до 63 лет (медиана возраста 49 лет). Мобилизацию СКК проводили с использованием циклофосфана (4 г/м<sup>2</sup>) и Г-КСФ (5 мкг/кг в сутки) в течение 8–9 дней. Профилактику тромботических осложнений с начала мобилизации и до окончания заготовки СКК проводили круглосуточной инфузией гепарина в дозе 500 ЕД/ч. Состояние гемостаза оценивали по: активированному частичному тромбопластиновому времени (АЧТВ, норма 32–37с), уровню фибриногена, а также – параметрам тромбодинамики, характеризующимся начальной ( $V_0$ , норма 36–56 мкм/мин) и стационарной ( $V_{st}$ , норма 20–30 мкм/мин) скоростями роста фибринового сгустка, а также наличием сгустков спонтанного тромбообразования. Сроки исследования: 1-е – перед началом мобилизации; 2-е – на фоне инфузии гепарина перед назначением Г-КСФ; 3-е – в день заготовки СКК на фоне продолжающейся инфузии гепарина.

**Результаты и обсуждение.** Перед началом лечебных мероприятий, до назначения гепарина, АЧТВ было укороченным у 3 из 7 больных (28–31 с), у 2 больных незначительно удлинено (39–42 с) и еще у 2 – соответствовало норме. У 5 больных отмечали повышение уровня фибриногена до

3,9–5,1 г/л. При анализе тромбодинамики у всех больных выявляли увеличение  $V_0$  (57–74 мкм/мин), и, кроме того, у 5 – увеличение  $V_{st}$  (51–60 мкм/мин) и наличие сгустков спонтанного тромбообразования. Перед назначением Г-КСФ на фоне инфузии гепарина, у подавляющего большинства больных (у 6 из 7) зарегистрировано состояние нормы- и умеренной гипокоагуляции, подтверждаемое показателями АЧТВ и тромбодинамики. Умеренная гиперкоагуляция по результатам АЧТВ выявлена у 1 больного (30 с), и еще у 1 больной – при исследовании параметров тромбодинамики ( $V_0$  – 60 мкм/мин,  $V_{st}$  – 32 мкм/с). В дни заготовки СКК, т.е. через 8–9 дней применения Г-КСФ на фоне круглосуточной инфузии гепарина, у 2 больных выявлено уменьшение АЧТВ до 29–30 с, в остальных случаях АЧТВ соответствовало норме или было увеличено до 43–45 с. Результаты исследования тромбодинамики у всех больных указывали на явную тенденцию к гипокоагуляции:  $V_0$  = 8–41 мкм/мин,  $V_{st}$  = 3–13 мкм/с.

**Заключение.** Несмотря на достижение ПР и ОХЧР, у подавляющего большинства больных ММ при исследовании гемостаза по разным методикам выявляли повышенную готовность к тромбообразованию. Длительное применение Г-КСФ на фоне адекватной гепаринопрофилактики не сопровождалось повышенным риском тромботических осложнений.

Работа выполнена при частичной поддержке грантами РФФИ 10-01-91055, 11-04-00303, 11-04-12080 и программами фундаментальных исследований Президиума РАН "Фундаментальные науки – медицине", "Интегративная физиология" и "Молекулярные механизмы физиологических функций".

## Изменения микроциркуляции селезенки у больных иммунной тромбоцитопенией

Н.С. Федоровская, Д.А. Дьяконов, Н.А. Федоровская

ФГБУН Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России

**Введение.** Иммунная тромбоцитопения (ИТП) относится к группе аутоиммунных гематологических заболеваний. Вопрос о необходимости проведения спленэктомии ставится в тех случаях, когда начальное лечение или терапия рецидива оказались неэффективными. Положительный результат после удаления селезенки отмечен в 66% случаев. Рефрактерная форма включает больных с отсутствием ответа на спленэктомию или с рецидивом после нее.

**Материалы и методы.** С целью изучения изменений микроциркуляции белой пульпы селезенки при ИТП в зависимости от ответа на спленэктомию было проведено исследование гистологических срезов этого органа у 42 больных. Ремиссия после операции была достигнута у 35 больных (1-я группа), у 7 – отмечалось рефрактерное течение (2-я группа). Сравнительный анализ выполнен с образцами селезенки, взятыми от 20 лиц, не имевших в анамнезе заболеваний системы крови. Морфометрическую оценку осуществляли с помощью программного обеспечения анализа изображений ImageScore ColorM.

**Результаты и обсуждение.** В результате исследования площадей лимфоидных узелков (CD20<sup>+</sup>) и периартериальных лимфоидных влагалищ (CD3<sup>+</sup>; CD45RO<sup>+</sup>) не установлено различий между данными группы сравнения и всеми обследованными с ИТП независимо от ответа на операцию. Уменьшение толщины стенок центральных артериол было отмечено преимущественно у больных 1-й группы по сравнению с нормой: 5111 мкм<sup>2</sup> (3860–6609 мкм<sup>2</sup>) и 8267 мкм<sup>2</sup> (7178–9323 мкм<sup>2</sup>) соответственно;  $p < 0,05$ . Выявлено сужение просвета центральных артериол у больных как в 1-й

группе – 457 мкм<sup>2</sup> (276–679 мкм<sup>2</sup>), так и во 2-й – 380 мкм<sup>2</sup> (319–738 мкм<sup>2</sup>) по отношению к норме – 468 мкм<sup>2</sup> (1006–1898 мкм<sup>2</sup>). Полученные данные могут свидетельствовать о дистрофии стенок артериол за счет тромбоцитопении, а также дезорганизации соединительной ткани сосудов иммунного генеза. Увеличение площади маргинальной зоны было выявлено у всех больных ИТП по отношению к норме: 55 233 мкм<sup>2</sup> (30 087–77 307 мкм<sup>2</sup>) к 8850 мкм<sup>2</sup> (4425–17 475 мкм<sup>2</sup>) соответственно;  $p < 0,001$ . Кроме того, практически у всех больных были определены признаки нарушения микроциркуляции маргинальной зоны, маргинальные синусы были деформированы. Усиление васкуляризации обнаружено в 98,7% лимфоидных фолликулов. Причем, выраженные ее признаки определялись в 80,4% случаев. В группе сравнения явлений нарушения микроциркуляции не отмечено. Учитывая, что в маргинальной зоне происходит сортировка лимфоцитов в Т- и В-зоны, а также первичная фильтрация и фагоцитоз антигенов, изменения микроциркуляции приводит к замедлению скорости кровотока. Это, возможно, способствует увеличению распознавания антигенов крови макрофагами, которые принимают участие в аутоиммунных процессах.

**Заключение.** Выявлены гистологические особенности как центральных артериол, так и васкуляризации лимфоидных фолликулов белой пульпы селезенки у больных ИТП. Выраженные изменения в маргинальной зоне указывают на то, что именно в ней происходят основные иммуноморфологические процессы. Эти нарушения влияют на процессы микроциркуляции органа.