

алло-ТГСК. Уровень фекального кальпротектина (ФК) исследован в более 500 образцах стула у больных с заболеваниями системы крови в различные периоды после алло-ТГСК. Для определения ФК в стуле использован метод иммуноферментного анализа (ИФА). Определение ФК проводили коммерческими наборами Human Calprotectin ELISA kit (Hycult Biotech).

Результаты и обсуждение. Уровень ФК был значительно выше в образцах стула больных с острой и хронической РТПХ с вовлечением пищеварительного тракта. У больных с острой РТПХ пищеварительного тракта ($n = 34$) медиана содержания ФК на момент диагностики составила 179,4 (11,2–538) мкг/г. Больные с хронической РТПХ пищеварительного тракта ($n = 15$) имели медиану содержания ФК на момент диагностики 280,1 (60,2–653,9) мкг/г. Больные с изолированной острой РТПХ кожи без острой РТПХ с вовлечением пищеварительного тракта ($n = 10$) – 4 (4–5,28) мкг/г. Больные

с диареей другой этиологии ($n = 22$) имели медиану содержания ФК 27,8 (4–56,2) мкг/г. Содержание ФК у больных контрольной группы (без вовлечения пищеварительного тракта) до режима кондиционирования был менее 4 мкг/г, после алло-ТГСК в момент восстановления уровня лейкоцитов от $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и выше медиана составила 15,75 (4–81,9) мкг/г с последующим снижением до 4 мкг/г. Получена достоверная корреляция между объемом стула и уровнем ФК ($p < 0,0000$) у больных с острой и хронической РТПХ с вовлечением пищеварительного тракта. Специфичность метода при cut-off 50 мкг/г – 93,7%, чувствительность – 88,2%.

Заключение. ФК может являться количественным биомаркером острой и хронической РТПХ с поражением пищеварительного тракта, позволяющим проводить диагностику и коррекцию иммуносупрессивной терапии у больных после алло-ТГСК.

Клиническая и молекулярная оценки эффективности высокодозной химиотерапии при анаплазированной Т-крупноклеточной АЛК-позитивной лимфоме у взрослых

Л.Г. Горенкова, С.К. Кравченко, А.В. Мисюрин, А.М. Ковригина, Э.Г. Гемджян, А.М. Кременецкая

ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

Введение. Анаплазированная Т-крупноклеточная АЛК-позитивная лимфома (АККЛ) – лимфатическое заболевание, характеризующееся агрессивным клиническим течением, высокой частотой вовлечения экстранодальных областей и, как правило, распространенными стадиями заболевания. Чаще встречается у детей. В структуре лимфом у взрослых составляет 3%. Характеризуется диффузным ростом анаплазированных крупных клеток (с широким ободком базофильной цитоплазмы, неправильной формы ядрами), интенсивной экспрессией антигена CD30 и ALK и характерными цитогенетическими нарушениями с участием 2p23. Из 9 видов цитогенетических нарушений, выявленных к настоящему времени, в 80% случаев встречается транслокация t(2;5)(p23;q35), приводящая к образованию химерного транскрипта NPM-ALK. В лечении АККЛ в группе взрослых чаще всего применяются СНОР и СНОР-подобные курсы; при этом 5-летняя общая выживаемость не превышает 50% в группе больных с распространенными стадиями и наличием факторов неблагоприятного прогноза (ФНП): поражений висцеральных органов, экстранодальных областей и костного мозга. При рутинных исследованиях костного мозга частота выявления поражений низка и не превышает 10%. Таким образом, существует необходимость повышения эффективности лечения взрослых больных АККЛ и выявления дополнительных информативных прогностических маркеров. Цель работы – оценить эффективность интенсивной программы химиотерапии по протоколу NHL-BFM-90 у взрослых больных АККЛ с использованием дополнительных молекулярных критериев риска развития рецидива.

Материалы и методы. В исследование были включены все больные АККЛ (всего $n = 24$) с 2000 по 2012 г.; 16 муж-

чин и 8 женщин в возрасте от 17 до 65 лет (медиана возраста 31 год). Генерализованная лимфаденопатия была у всех больных, высокая частота экстранодальных поражений – у 10 (40%), вовлечение костного мозга – у 2 (8%). II стадия была диагностирована у 6 (25%), III–IV стадии – у 18 (75%). Терапию проводили по протоколу NHL BFM-90 (ветви К2 или К3). Выбор ветви лечения определялся стадией заболевания и наличием ФНП. До начала лечения образцы крови и/или костного мозга исследовались методом количественной ПЦР на наличие химерных транскриптов.

Результаты и обсуждение. Протокол лечения был выполнен полностью для всех пациентов, кроме 1 больной, которая умерла в начале лечения от инфекционных осложнений. У всех у них была достигнута полная ремиссия, рецидивы после лечения развились у 3 больных. 5-летняя общая и безрецидивная выживаемости составили 92% и 88% соответственно. Минимальный уровень поражения костного мозга методом ПЦР (у 4 больных имелось наличие NPM-ALK, у 1 больного – АТС-ALK) был выявлен (до начала лечения) у 5 больных, включая и тех, у кого гистологически вовлечение костного мозга не определялось. После окончания лечения у 1 больного пациента в образцах крови был обнаружен химерный транскрипт (1,12% копий гена NPM-ALK по отношению к гену ABL), а через 1 год после окончания лечения у него же развился рецидив.

Заключение. Протокол NHL BFM-90 показал высокую эффективность в лечении взрослых пациентов больных АККЛ в сравнении с другими режимами лечения. Наличие в образцах крови и/или костного мозга химерных транскриптов ассоциировано с неблагоприятным прогнозом и высоким риском развития раннего рецидива.

К вопросу планирования заместительной терапии концентратами тромбоцитов

В.М. Городецкий, В.В. Журавлев, М.Ж. Алексанян

ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

Введение. Современная программная высокодозная курсовая химиотерапия гемобластозов предусматривает обязательное использование переливаний терапевтических доз концентрата тромбоцитов (КТ) при развитии у пациентов агранулоцитоза и тромбоцитопении миелотоксического генеза. Гарантированное обеспечение КТ выполнения химиотерапевтической программы – одна из основных задач службы крови. Для ее адекватного решения необходимо планировать сроки, объемы и структуру получаемых КТ у доноров в зависимости от цели переливания (терапевтическая или профилактическая), глубины тромбоцитопении и ряда других факторов. Цель исследования – изучить потребность в переливании КТ при проведении курса высокодозной химиотерапии у больных острыми лейкозами.

Материалы и методы. В ретроспективном исследовании проанализирована трансфузионная терапия КТ у 69 больных, из них у 50 трансфузий ТК проводили с профилактической целью и у 19 – с целью достижения гемостаза при локальных кровотечениях. Интенсивность и длительность курсов химиотерапии были одинаковы. КТ в терапевтической дозе (в среднем 400×10^9 или 6–8 единиц) получали методом автоматического тромбоцитафереза от одного донора.

Результаты и обсуждение. Трансфузий КТ с профилактической целью у 50 больных с миелотоксической тромбоцитопенией (уровень тромбоцитов $20 \pm 3,2 \times 10^9/\text{л}$) потребовалось 704, или в среднем 14 на 1 больного на 1 курс химиотерапии. Всего перелито 3862 единиц КТ, при этом

одна трансфузия содержала $5,5 \pm 0,8$ единиц ТК. Частота переливания КТ составила 1 раз в 3 дня или дважды в неделю. Только при соблюдении такой тактики трансфузионной заместительной терапии КТ достигалась ее высокая эффективность – ни у одного из 50 больных не развилось локального кровотечения. 19 больных с развившимися локальными кровотечениями (носовые, маточные, желудочно-кишечные) тромбоцитопенического генеза (уровень тромбоцитов $15 \pm 2,4 \times 10^9/\text{л}$) получили 177 трансфузий КТ. В среднем для достижения гемостаза при локальном кровотечении понадобилось 9 трансфузий КТ на одного реципиента, при этом переливались они ежедневно. Всего перелито в этой группе

больных 1220 единиц КТ, 1 трансфузия содержала $6,9 \pm 0,7$ единиц ТК.

Заключение. При начале проведения химиотерапии онкогематологическим больным необходимо планировать заместительную терапию КТ из расчета не менее 14 трансфузий на одного больного при профилактическом характере трансфузии и 9 трансфузий в целях купирования локального кровотечения. Частота переливания КТ с гемостатической целью при локальном кровотечении тромбоцитопенического генеза в 3 раза выше, чем при переливании КТ с профилактической целью. При любом характере трансфузии необходимо переливать за одну трансфузию не менее 1 терапевтической дозы, т.е. 6–8 единиц КТ.

Эффективность индукционной терапии больных *de novo* ОМЛ: результаты ретроспективного анализа данных 93 больных

С.В. Грицаев, И.С. Мартынкевич, И.И. Кострома, М.П. Иванова, А.Н. Сергеев, Л.С. Мартыненко, И.М. Запорева, Е.В. Петрова, С.А. Тиранова, Н.Ю. Цыбакова, А.А. Кузяева, В.Ю. Аксенова, К.М. Абдулкадыров
ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА, Санкт-Петербург

Введение. Достижение полной клинико-гематологической ремиссии (ПР) после индукционной терапии (ИТ) – важное условие длительной безрецидивной выживаемости больных ОМЛ. Предпринимаются разные попытки повышения частоты ПР после ИТ, включая увеличение дозы цитарабина (Ара-Ц) и антрациклинов, включение в схемы ИТ дополнительных цитостатиков, моноклональных антител, модуляторов апоптоза и гена множественной лекарственной резистентности. Цель работы – оценка эффективности первого и повторного курсов ИТ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 93 больных *de novo* ОМЛ с изученным кариотипом, за исключением острог промиелоцитарного лейкоза. Первой ИТ у всех больных была схема "7 + 3" с введением Ара-Ц по $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ 2 раза в день, даунорубицина по 45 или 60 $\text{мг}/\text{м}^2$ за 1 введение или идарубицина по 12 $\text{мг}/\text{м}^2$ за 1 введение. При отсутствии ответа проводили 2-ю ИТ по той же схеме, что и 1-ю, или использовали Ара-Ц в дозе $\geq 1 \text{ г}/\text{м}^2$ за 1 введение в виде монотерапии или комбинации с антрациклинами. Прогностический вариант кариотипа устанавливали по критериям European Leukemia Net. Мутационный статус генов *FLT3* и *NPM1* был использован для анализа результатов лечения больных только с нормальным кариотипом. Смерть в течение первых 28 дней расценивали как раннюю смерть из-за терапии. Полную ремиссию устанавливали по критериям IWG (2003 г.).

Результаты и обсуждение. Медиана возраста больных составила 48 лет (17–76 лет). Результаты 1-й ИТ были следующими: ПР была констатирована у 55 больных (59,1%), ответа не было у 31 больного (33,3%) и 7 больных умерли в ранние

сроки (7,5%). Медиана возраста больных с ПР, отсутствием ответа и ранней смертью составила 43, 52 и 56 лет соответственно; $p = 0,097$. Частота ПР у больных с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным кариотипом была 94,4%, 55% и 33,3% соответственно; $r = 0,377$; $p = 0,0001$. Ответа не было у 38,3% и 53,3% больных с промежуточным и неблагоприятным кариотипом соответственно; $r = 0,344$; $p = 0,0007$. Ранняя смерть была констатирована у 5,6%, 6,7% и 13,3% больных с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным кариотипом; $r = 0,083$; $p = 0,427$. Среди 26 больных с нормальным кариотипом, у которых был изучен мутационный статус, наибольшая частота ПР была у *FLT3-ITD* больных по сравнению с *FLT3-ITD*⁺ больными: 73,7% против 42,9%; $p = 0,150$. Результаты 2-й ИТ отслежены у 26 из 31 больного без ответа на 1-ю ИТ, из которых 19 больных имели промежуточный вариант и 7 больных неблагоприятный вариант кариотипа. Схема "7 + 3" была проведена 16 больным, высокодозный Ара-Ц получили 10 больных. Полная ремиссия достигнута у 2 (12,5%) и 1 (10%) больного при применении соответствующей схемы ИТ, т.е. ПР после проведения 2-й ИТ была получена у 3 (11,5%) больных, у которых кариотип соответствовал критериям промежуточного ELN варианта. Ни у одного больного с неблагоприятным кариотипом без ответа на 1-ю ИТ не было достигнуто ПР и после 2-й ИТ.

Заключение. При отсутствии ответа на 1-ю ИТ больным *de novo* ОМЛ с неблагоприятным кариотипом целесообразно проведение курса "7 + 3". Возможным условием повышения эффективности повторного курса ИТ может быть добавление к высокодозному Ара-Ц дополнительных цитостатиков, например, пуриновых аналогов.

Акустические методы мониторинга нарушений гемостаза

К.Г. Гурия², Д.А. Ивлев², С.Г. Узлова¹

¹ ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва; ²ГУ Московский физико-технический институт, Долгопрудный

Введение. Нарушения работы системы свертывания крови и системы фибринолиза представляют серьезную угрозу для развития многих клинических осложнений. Современные методы диагностики состояния системы свертывания крови (коагулологические тесты) требуют для своего проведения значительного времени (не менее 10–15 мин при использовании приборов оперативной диагностики). Существенным недостатком многих из используемых в клинической практике тестов является их инвазивность. В связи с этим исследования, направленные на поиск новых методов для оперативной неинвазивной диагностики процессов тромбообразования и фибринолиза, представляются актуальными. Разработка неинвазивных методов детектирования ранних этапов как тромбообразования, так и фибринолиза в реаль-

ном времени откроет новые возможности для оказания эффективной медицинской помощи.

Материалы и методы. Исследована возможность ультразвуковой диагностики начальных этапов тромбообразования и фибринолиза. С этой целью разработана экспериментальная установка, позволяющая моделировать *in vitro* свертывание крови в условии потока и наблюдать за процессом по оптическому и акустическому каналам. В результате экспериментов была обнаружена однозначная связь между появлением в потоке микросгустков и изменениями в ультразвуковом сигнале. Было установлено, что появление первичных микросгустков в потоке, вызванное свертыванием крови, сопровождается более чем 2-кратным увеличением интенсивности отраженного ультразвукового сигнала. Кроме