

2. Anders H.J., Vielbauer V., Schlondorff D. Chemokines and chemokine receptors are involved in the resolution or progression of renal disease. *Kidney Int.* 2003; 63(2): 401—15.
3. Segerer S., Nelson P., Schlondorff D. Chemokines, chemokine receptors, and renal disease: from basic science to pathophysiologic and therapeutic studies. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11(1): 152—76.
4. Burton C.J., Walls J. Interstitial inflammation and scarring: messages from the proximal tubular cell. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 11(8): 1505—7.
5. Idasiak-Piechocka I., Krzymański M. The role of tubulointerstitial changes in progression of kidney function failure in patients with chronic glomerulonephritis (GN). *Przegl. Lek.* 1996; 53 (5):443—53.
6. David S., Biancone L., Caserta C., Bussolati B., Cambi V., Camussi G. Alternative pathway complement activation induces proinflammatory activity in human proximal tubular epithelial cells. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; 12(1): 51—6.
7. Eddy A.A., Giachelli C.M. Renal expression of genes that promote interstitial inflammation and fibrosis in rats with protein-overload proteinuria. *Kidney Int.* 1995; 47(6):1546—57.
8. Bohle A., Müller G.A., Wehrmann M., Mackensen-Haen S., Xiao J.C. Pathogenesis of chronic renal failure in the primary glomerulopathies, renal vasculopathies and chronic interstitial nephritis. *Kidney Int.* 1996; 54(Suppl.): S2—9.
9. Okoń K. Tubulo-interstitial changes in glomerulopathy. Prognostic significance. *Pol. J. Pathol.* 2003; 54(3): 163—9.
10. Wada T., Yokoyama H., Kobayashi K. Chemokines new target molecules in renal diseases. *Clin. Exp. Nephrol.* 2000; 4: 273—80.
11. Cao S., Zhang X., Edwards J.P., Mosser D.M. NF- κ B1 (p50) homodimers differentially regulate pro- and anti-inflammatory cytokines in macrophages. *J. Biol. Chem.* 2006; 281(36): 26041—50.
12. Lawrence T., Gilroy D.W., Colville-Nash P.R., Willoughby D.A. Possible new role for NF- κ B in the resolution of inflammation. *Nat. Med.* 2001; 7(12): 1291—7.
13. Panzer U., Steinmetz O.M., Turner J.E., Meyer-Schwesinger C., von Ruffer C., Meyer T.N., et al. Resolution of renal inflammation: a new role for NF- κ B1 (p50) in inflammatory kidney diseases. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2009; 297(2): F429—39.
14. Baggiolini M., Dewald B., Moser B. Interleukin-8 and related chemotactic cytokines — CXC and CC chemokines. *Adv. Immunol.* 1994; 55: 176—9.
15. Viedt C., Orth S.R. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in the kidney: does it more than simply attract monocytes? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17(12): 2043—7.
16. Böttinger E.P., Bitzer M. TGF- β signaling in renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13(10): 2600—10.
17. Sengul S., Zwizinski C., Simon E.E., Kapasi A., Singhal P.C., Batuman V. Endocytosis of light chains induces cytokines through activation on NK- κ B in human proximal tubule cells. *Kidney Int.* 2002; 62(6): 1977—88.
18. Sengul S., Zwizinski C., Batuman V. Role of MARK pathways in light chain-induced cytokine production in human proximal tubule cells. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2003; 284(6): F1245—54.
19. Tam F.W., Sanders J.S., George A., Hammad T., Miller C., Dougan T., et al. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) is a marker of active renal vasculitis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19(11): 2761—8.
20. Gilbert R.E., Akdeniz A., Allen T.J., Jerums G. Urinary transforming growth factor- β in patients with diabetic nephropathy: implications for the pathogenesis of tubulointerstitial pathology. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16(12): 2442—3.
21. Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В., Козловская Л.В., Варшавский В.А., Голицына Е.П. Экскреция с мочой моноцитарного хемотаксического протеина-1 и трансформирующего фактора роста- β 1 как показатель прогрессирования хронического гломерулонефрита. *Терапевтический архив.* 2006; 5: 9—14.
22. Goumenos D.S., Tsakas S., El Nahas A.M., Alexandri S., Oldroyd S., Kalliakmani P., Vlachoianis J.G. Transforming growth factor-beta, in the kidney and urine of patients with glomerular disease and proteinuria. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17(12): 2145—52.
23. Durie B.G., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer.* 1975; 36(3): 842—54.
24. Durie B.G., Harousseau J.L., Miguel J.S., Bladé J., Barlogie B., Anderson K., et al.; International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 2006; 20(9): 1467—73.

Поступила 13.09.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.155.392.8-085-06:616-005.61-07

МАРКЕРЫ ТРОМБОФИЛИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ И ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА ИМАТИНИБА МЕЗИЛАТОМ

А.Н. Мамаев, О.В. Ефремова, В. А. Елыкомов, Г.И. Костюченко, М.В. Косинова, Л.Г. Волощенко, Г.А. Митрофанова

КГБУЗ Краевая клиническая больница, Барнаул

Резюме. Применение ингибиторов тирозинкиназ при хроническом миелолейкозе (ХМЛ) привело к увеличению продолжительности жизни больных, однако частота осложнений этого заболевания, в том числе связанных с патологией системы гемостаза, остается весьма высокой. В работе изучены аспекты патогенеза геморрагий и предрасположенности к развитию тромботических нарушений при лечении ХМЛ иматинибом. Исследованы образцы крови 51 больного ХМЛ, которым проведено таргетное лечение иматинибом. Установлено, что у больных ХМЛ на фоне лечения имеется активация системы гемостаза, что документируется повышением у этой группы больных содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов, D-димера и протеина С. Состояния, при которых высок риск развития нарушений тромботической этиологии, при лечении иматинибом встречаются нередко, однако их клинической реализации препятствует высокое число нарушений тромбоцитарного гемостаза. Показано, что полиморфизмы гена, ответственного за синтез МТНFR (С677Т), часто встречаются при ХМЛ, однако их роль в генезе гипергомоцистеинемии при лечении этого заболевания иматинибом не существенна.

Ключевые слова: система гемостаза, хронический миелолейкоз, иматиниба мезилат

MARKERS OF THROMBOPHILIC STATUS AND THE HEMOSTASIS SYSTEM DURING IMATINIB MESILATE THERAPY IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

A.N.Mamaev, O.V.Efremova, V.A.Elykomov, G.I.Kostyuchenko, M.V.Kosinova, L.G.Voloshchenko, G.A.Mitrofanova

Territorial Clinical Hospital, Barnaul

S u m m a r y. Use of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia (CML) has led to prolongation of the patients' life span, but the incidence of complications of CML, including those associated with the hemostasis system diseases, remains high. The pathogenesis of hemorrhages and liability to development of thrombotic disorders during imatinib therapy in CML have been studied. Blood specimens from 51 patients with CML, receiving target imatinib therapy, have been analyzed. Imatinib therapy was associated with stimulation of the hemostasis system. We observed high concentrations of soluble fibrin-monomer complexes, D-dimers, and protein C. The risk of thrombotic complications during imatinib therapy is rather high under certain conditions, but the clinical realization of these risks is impeded by numerous disorders of platelet hemostasis. Polymorphisms of C677T gene responsible for MTHFR synthesis are rather incident in CML, but their role in the genesis of hyperhomocysteinemia during imatinib therapy for this disease is negligible.

Key words: hemostasis system, chronic myeloid leukemia, imatinib mesilate

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — это опухолевое заболевание кроветворной ткани, носящее клоновый характер и возникающее из ранних предшественников миелопоэза [1—3]. В настоящее время в терапии ХМЛ применяют ингибиторы BCR-ABL-зависимой тирозинкиназы — иматиниб, дазатиниб, нилотиниб [4—12]. Наибольшее распространение в России получил иматиниба мезилат (ИМ), поскольку он был включен в программу "семь нозологий", другие применяют значительно реже. В связи с широким применением ИМ продолжительность жизни больных ХМЛ значительно возросла, однако актуальность изучения генеза его осложнений, связанных с токсичностью этого препарата, а также патологией системы гемостаза, остается весьма высокой [7, 13].

Целью представленной работы является изучение патогенеза геморрагий и тромбозов при лечении ХМЛ.

Материалы и методы

В работе использованы образцы крови больных ХМЛ ($n = 51$), которым проводили лечение ИМ в дозе от 400 до 800 мг/сут. Средний возраст больных $53,6 \pm 13,7$ года. Продолжительность заболевания в среднем составила $4,8 \pm 3,3$ года. У всех больных диагноз ХМЛ подтвержден исследованием костного мозга и выявлением филадельфийской хромосомы или белка Bcr-Abl [14—16]. На момент включения больных в исследование у 49 (96%) имелась хроническая фаза, у 2 выявлена фаза акселерации, а в фазе бластного криза больных не было. Полный цитогенетический ответ в период обследования наблюдался у 33 (64,7%) больных, из них молекулярный ответ был у 15 (29,4% от числа всех обследованных больных).

Получение образцов плазмы для исследования системы коагуляции и тромбоцитарной агрегации выполняли согласно рекомендациям [17]. Изучали следующие показатели системы гемостаза: активированное парциальное тромбoplastинное время (АПТВ), протромбиновое время свертывания цитратной плазмы с тромбопласти-

ном, стандартизированным по международному индексу чувствительности 1,25, тромбиновое время коагуляции, фенантролиновый тест для определения растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК); содержание фибриногена в плазме кинетическим методом по A. Clauss [18]; определение активности антитромбина III (АТIII) в плазме крови на основе оценки скорости гидролиза хромогенного субстрата, специфичного к тромбину; определение активности протеина С в плазме крови на основе оценки скорости гидролиза хромогенного субстрата, специфичного к активированному протеину С. Функцию тромбоцитов изучали аппаратными методами, в основе которых принцип световой агрегометрии Борна, с использованием индукторов агрегации (АДФ, адреналин, коллаген, ристоцетин). Большую часть исследований системы гемостаза выполняли с использованием реагентов фирмы "Технология-Стандарт", Россия.

Дополнительно определяли следующие показатели: уровень D-димера ("Axis-Shield", Великобритания); антикардиолипиновые антитела ("Technoclon", Австрия); антитела к β_2 -гликопротеину I ("Technoclon", Австрия); антиген фактора Виллебранда ("Helena Biosciences", Великобритания).

Учитывали полиморфизмы генов, контролирующих синтез коагуляционных факторов V, II, а также PAI-1 и MTHFR (F5: 1691G/A; F2: 20210G/A; SERPINE1: -675 4G/4G; MTHFR: 677 C>T). Указанные полиморфизмы определяли методом полимеразной цепной реакции с детекцией накопления продукта в режиме реального времени с помощью аллель-специфичных флуоресцентных зондов.

Исследование периферической крови (гемоглобин, количество тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW и др.) проводили с помощью гематологического анализатора D3 ("Drew Scientific", Великобритания). Ряд показателей (лейкоцитарная формула, ретикулоциты, исследование костного мозга) определяли микроскопией с помощью общепринятых способов окраски.

Контрольная группа сформирована из 50 здоровых лиц.

Статистическая обработка результатов исследования представлена в виде $X \pm SD$. Статистические методы анализа выполняли с учетом варианта распределения данных. При обнаружении выборочных распределений, отличных от нормы, применяли непараметрические методы обработки данных. Статистически значимыми считали различия, при которых вероятность события была меньше

Для корреспонденции:

Мамаев Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник Алтайского филиала Гематологического научного центра Минздрава России, врач-гематолог КГБУЗ Краевая клиническая больница, Барнаул.

Адрес: 656024, Барнаул, ул. Ляпушевского, д. 1.

Телефон/факс: +7(3852) 689-880.

E-mail: amamaev@yandex.ru

Показатели коагуляционного гемостаза и фибринолиза при ХМЛ ($X \pm SD$)

Показатель	Контрольная группа	Больные ХМЛ	<i>p</i>
АПТВ, с	30,9 ± 2,1	31,7 ± 3,8	1,288
Протромбиновое время, с	14,1 ± 0,7	13,5 ± 1,3	0,095
Тромбиновое время, с	19,1 ± 1,1	19,7 ± 2,3	0,234
РФМК, мг%	3,4 ± 1,2	9,3 ± 4,0	< 0,001
Протеин С, %	101,6 ± 15,5	135 ± 16,3	< 0,001
АТIII, %	102,4 ± 15,9	107,2 ± 10,7	1,176
Показатель эффективности антикоагулянтной системы протеина С, нормализованное отношение	1,02 ± 0,15	1,1 ± 0,23	2,375
ХПа-зависимый фибринолиз, мин	7 ± 3	14,1 ± 9,6	< 0,001
D-димер, нг/мл	210,1 ± 99,3	579,1 ± 850,5	0,041
Фактор Виллебранда, %	99,7 ± 25,1	136,5 ± 47,7	0,012

0,05. Статистическую обработку полученных результатов исследования осуществляли при помощи алгоритмов, реализованных в компьютерных программах для математического анализа Excel и др.

Результаты и обсуждение

При исследовании показателей системы гемостаза у больных ХМЛ на фоне лечения ИМ (табл. 1) выявлена активация системы коагуляционного гемостаза и фибринолиза, что проявлялось статистически значимым повышением уровней D-димера, растворимых фибрин-мономерных комплексов и протеина С. При индивидуальной оценке полученных результатов мы не обнаружили в нашей выборке больных, имеющих дефициты наиболее значимых физиологических антикоагулянтов (АТIII и протеина С).

Мы оценили также частоту обнаружения маркеров, имеющих, по данным литературы [19, 20], связь с высоким риском развития тромботических нарушений, поскольку при миелопролиферативных заболеваниях встречаются угрожаемые жизни тромботические осложнения [21]. Частота выявления генетических полиморфизмов, ассоциированных с развитием артериальных и венозных тромбозов, у обследованных больных представлена в табл. 2. Наличие полиморфизмов, ассоциированных с развитием тромботических нарушений, в том числе лейденской мутации, наблюдалось у 35,3% больных ХМЛ. Наиболее часто (29,4%) наблюдалась гомозиготная мутация гена, ответственного за синтез PAI-1-675 4G/4G. В табл. 2 намеренно не представлена информация о наиболее частой мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) C677T,

Таблица 2

Частота генетических полиморфизмов, ассоциированных с повышенным риском развития тромботических нарушений, в группе больных ХМЛ

Полиморфизм	Гомозиготное носительство	Гетерозиготное носительство
F5 (G1691A)	1	1
F2 (G20210A)	1	0
SERPINE1 (-675 4G/4G)	15	Не учитывалось

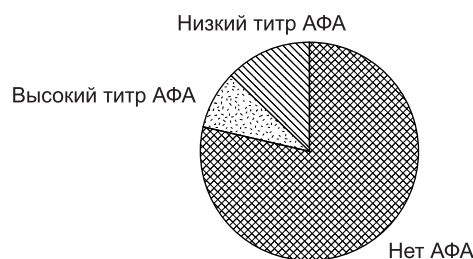
Таблица 1

поскольку полиморфизм этого гена в настоящее время не рассматривается специалистами как доказанный маркер тромбофилического состояния.

Известно, что антифосфолипидные антитела (АФА) являются неспецифическими ингибиторами фосфолипидзависимых коагуляционных реакций, а в ряде клинических ситуаций подобные антитела способны обусловить развитие тромбозов, инфарктов, критических ишемий органов. В связи с этим представлялось интересным оценить частоту обнаружения антифосфолипидных антител, прежде всего антикардиолипиновых и аутологичных антител

к β_2 -гликопротеину I, при подавлении клонального миелопролиферативного процесса ИМ. Частота обнаружения АФА при лечении ХМЛ ИМ представлена на рисунке. При осуществлении таргетной терапии ХМЛ в целом по группе она составляет 9,8% (у 3,9% больных наблюдается высокий титр). У больных ХМЛ с наличием АФА в течение периода наблюдения не развилось инфарктов, инсультов и каких-либо других тромботических нарушений, хотя их обнаружение, по данным литературы [20, 22, 23], нередко ассоциируется с тромботическими нарушениями.

В многочисленных исследованиях, выполненных ранее, была продемонстрирована ассоциация полиморфизма гена MTHFR C677T с гипергомоцистеинемией. Известно, что фермент MTHFR является донатором метильной группы в реакциях превращения гомоцистеина в метионин. В результате мутации гена, ответственного за синтез MTHFR, активность этого фермента снижается, что обуславливает нарушение биохимической цепочки превращения гомоцистеина, поэтому концентрация этой аминокислоты в крови нередко бывает повышена. Поскольку наши неопубликованные данные свидетельствуют о высокой частоте гипергомоцистеинемии при лечении этого онкогематологического заболевания ИМ, в этой работе мы исследовали ассоциацию этого состояния с наиболее частым полиморфизмом, обуславливающим снижение активности MTHFR. Частота обнаружения гипергомоцистеинемии и ассоциация высокого содержания гомоцистеина с полиморфизмом MTHFR (C677T) у больных ХМЛ



Частота обнаружения антифосфолипидных антител (АФА) при лечении ХМЛ иматинибом.

Таблица 3

Число больных ХМЛ с выявленными генетическими полиморфизмами *MTHFR* (С677Т), ассоциированными с гипергомоцистеинемией

Содержание гомоцистеина	Вариант полиморфизма <i>MTHFR</i> (С677Т)		
	норма (генотип СС)	гетерозиготное носительство (генотип СТ)	гомозиготное носительство (генотип ТТ)
До 15 мкмоль/л	18	18	2
Выше 15 мкмоль/л	9	2	1 (менее 50 мкмоль/л)

представлены в **табл. 3**. Гипергомоцистеинемия при таргетной терапии ХМЛ довольно редко ассоциирована с полиморфизмами гена *MTHFR* С677Т. При анализе частоты гипергомоцистеинемии на фоне аномалий гена *MTHFR* при лечении ХМЛ ИМ не обнаружено статистически значимых различий ($p = 0,09$), т. е. гипергомоцистеинемия при аномалиях гена *MTHFR* (СТ и ТТ) встречается не чаще, чем при генотипе СС. У больных ХМЛ с гипергомоцистеинемией в течение периода наблюдения не обнаружено тромботических нарушений, в том числе инфарктов, инсультов.

Таким образом, мы обнаружили немало больных, имеющих врожденную или приобретенную предрасположенность к тромботическим нарушениям, однако лишь у 1 (2%) больного с гетерозиготным носительством мутации протромбина (F2:G20210A) в дебюте ХМЛ развился опасный тромбоз магистральных артерий, т. е. реализовалась указанная генетически детерминированная предрасположенность. Для уточнения генеза невысокой частоты клинической реализации тромбофилических дефектов на фоне лечения ХМЛ мы оценили состояние системы тромбоцитарного гемостаза у этих больных (**табл. 4**).

Оказалось, что средние значения числа тромбоцитов и индуцируемая коллагеном тромбоцитарная агрегация у больных не отличались от нормы. Однако было бы неправильно формировать заключение о полноценности или нарушении тромбоцитарного гемостаза при таргетной терапии ХМЛ, основываясь лишь на средних значениях наблюдаемых показателей, поскольку, помимо наличия геморрагий у части больных, у многих из них не было каких-либо клинически значимых кровотечений. В связи с этим мы сочли целесообразным изучить частоту нарушений тромбоцитарного гемостаза при лечении ХМЛ (**табл. 5**). Так, частота тромбоцитопении и частота нарушения агрегационной функции тромбоцитов в ответ на разные индукторы были выше у больных

Таблица 4

Состояние тромбоцитарного гемостаза при лечении ХМЛ

Показатель	Норма	Больные ХМЛ
Число тромбоцитов, $\cdot 10^9/\text{л}$	170—400	214 \pm 108,2
Агрегация, индуцируемая АДФ, %	70—80	68,6 \pm 14,1
Агрегация, индуцируемая адреналином, %	70—80	58,4 \pm 20,9
Агрегация, индуцируемая коллагеном, %	70—80	69,5 \pm 19,3

Таблица 5

Частота различных нарушений тромбоцитарного гемостаза (в %) при лечении ХМЛ

Показатель	Контрольная группа	ХМЛ	p
Частота тромбоцитопении	2	25,5	0,022
Частота нарушения агрегации, индуцируемой АДФ	3	45,1	< 0,001
Частота нарушения агрегации, индуцируемой адреналином	4	60,8	< 0,001
Частота нарушения агрегации, индуцируемой коллагеном	2	31,4	0,0015

ХМЛ на фоне таргетной терапии, чем в контрольной группе.

Выводы

1. У больных ХМЛ на фоне таргетной терапии ИМ выявлена активация системы гемостаза, что документируется повышением у этой группы больных содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов, D-димера и протеина С.

2. Состояния, при которых высок риск развития нарушений тромботической этиологии при лечении ХМЛ, встречаются нередко, однако их клинической реализации препятствует высокая частота нарушений тромбоцитарного гемостаза.

3. Полиморфизм гена, ответственного за синтез *MTHFR* (С677Т), часто встречается при ХМЛ, однако его роль в генезе гипергомоцистеинемии на фоне лечения этого гематологического заболевания ИМ не значима.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Fialkow P.J., Jacobson R.J., Papayannoulou T.* Chronic myelocytic leukemia: clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte/macrophage. *Am. J. Med.* 1977; 63(1): 125—30.
2. *Gordon M.Y., Goldman J.M.* Cellular and molecular mechanisms in chronic myeloid leukemia: biology and treatment. *Br. J. Haematol.* 1996; 95(1): 10—20.
3. *Calabretta B., Perrotti D.* The biology of CML blast crisis. *Blood.* 2004; 103(11): 4010—22.
4. *Deininger M.W., Goldman J.M., Lydon N., Melo J.V.* The tyrosine kinase inhibitor CGP57148B selectively inhibits the growth of BCR-ABL-positive cells. *Blood.* 1997; 90(9): 3691—8.
5. *Druker B.J., Tamura S., Buchdunger E., Ohno S., Segal G.M., Fanning S., et al.* Effects of a selective inhibitor of the ABL tyrosine kinase on the growth of BCR-ABL-positive cells. *Nat. Med.* 1996; 2(5): 561—6.
6. *Kantarjian H.M., Cortes J.E., O'Brien S., Giles F., Garcia-Manero G., Faderl S., et al.* Imatinib mesylate therapy in newly diagnosed patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia: high incidence of early complete and major cytogenetic responses. *Blood.* 2003; 101(1): 97—100.
7. *Guilhot F.G., Roy L., Millot F.* Update of first-line in chronic phase chronic myeloid leukemia. In: *Hematology, education program of the 11 congress of EHA.* Amsterdam, June 15—18, 2006: 93—7. www.ehaweb.org
8. *Зарицкий А.Ю., Ломаиа Э.Г., Виноградова О.Ю., Дружкова Г.А., Круглов С.С., Абакумов Е.М. и др.* Результаты многоцентрового исследования терапии гливекком больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе. *Гематология и трансфузиология.* 2007; 2: 13—7.
9. *Виноградова О.Ю., Туркина А.Г., Хорошко Н.Д.* Организация терапии хронического миелолейкоза. Первый общероссийский регистр больных хроническим миелолейкозом: анализ и перспективы. *Гематология и трансфузиология.* 2008; 5: 54—8.

10. Стахина О.В., Туркина А.Г., Гусарова Г.А., Виноградова О.Ю., Захарова А.С., Захарова Е.С., Абакумов Е.М. и др. Отдаленные результаты выживаемости больных в поздней хронической фазе Ph+ хронического миелолейкоза при лечении иматиниб мезилатом (Гливек®). Вестник гематологии. 2009; 5(2): 42.
11. Виноградова О.Ю., Лазарева О.В., Куликов С.М., Черников М.В., Туркина А. Г. Протокол ведения Всероссийского регистра больных хроническим миелолейкозом. Гематология и трансфузиология. 2010; 2: 13—29.
12. Поспелова Т.И., Лямкина А.С., Нечунаева И.Н., Маслова Л.М., Березина О. В. Результаты таргетной терапии хронического миелолейкоза и организация лекарственного обеспечения по программе "7 нозологий" в городском гематологическом центре города Новосибирска. Бюллетень СО РАМН. 2011; 31(2): 81—6.
13. Мамаев А. Н., Ефремова О. В., Момот А. П., Костюченко Г.И., Григорьева Е.В., Цыпкина Л.П. и др. Синдром Виллебранда. Клинический случай без снижения отношения VWF:AG/VWF:RCO у пациентки с хроническим миелолейкозом. Гемостазиология. 2011; 2: 88—92.
14. Rowley J.D. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. Nature. 1973; 243(5405): 290—3.
15. Туркина А.Г., Хорошко Н.Д., Дружкова Г.А., Круглов С.С., Чельшьева Е.Ю., Домрачева Е.В. и др. Практические рекомендации по лечению больных хроническим миелолейкозом: Пособие для врачей. М.; Тверь: Триада-Х; 2005: 4—5.
16. Туркина А.Г., Хорошко Н.Д., Виноградова О.Ю., Гусарова Г.А., Чельшьева Е.Ю., Круглов С.С. и др. Практические рекомендации по лечению больных хроническим миелолейкозом. М.;Тверь: Триада-Х; 2008: 2—6.
17. Момот А.П., Мамаев А.Н., Вавилова Т.В., Гильманов А.Ж. Преаналитический этап исследования системы гемостаза. Клиническая лабораторная диагностика. 2011; 4: 35—8.
18. Clauss A. Rapid physiological coagulation method in determination of fibrinogen. Acta Haematol. 1957; 17(4): 237—46.
19. Price D.T., Ridker P.M. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective. Ann. Intern. Med. 1997; 127(10): 895—903.
20. Christiansen S.C., Cannegieter S.C., Koster T., Vandenbroucke J.P., Rosendaal F.R. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. J.A.M.A. 2005; 293(19): 2352—61.
21. Wehmeier A., Daum I., Jamin H., Schneider W. Incidence and clinical risk factors for bleeding and thrombotic complications in myeloproliferative disorders. A retrospective analysis of 260 patients. Ann. Hematol. 1991; 63(2): 101—6.
22. Sanna G., D'Cruz D., Cuadrado M.J. Cerebral manifestations in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. Rheum. Dis. Clin. North. Am. 2006; 32(3): 465—90.
23. Ruiz-Irastorza G., Crowther M., Branch W., Khamashta M.A. Antiphospholipid syndrome. Lancet. 2010; 376(9751): 1498—509.

Поступила 21.05.12

© Д. И. БЕЛЬЧЕНКО, О. В. ВОЛКОВА, 2012
УДК 616.151.11-02:616-005.1]:616.151.294-053.2

ВЛИЯНИЕ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРИ НА КОСТНО-МОЗГОВОЕ КРОВЕТВОРЕНИЕ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРОЙ

Д. И. Бельченко, О. В. Волкова

ГБОУ ВПО Тверская государственная медицинская академия Минздрава России

Резюме. При острой кровопотере в костном мозге уменьшается абсолютное количество эритрокариотов, абсолютное и процентное содержание созревающих форм гранулоцитарных миелокариотитов и снижается величина индекса созревания нейтрофилов. Эти изменения морфологического состава костного мозга свидетельствуют об ускорении созревания гранулоцитов и ускоренной элиминации эритроидных и гранулоцитарных миелокариотитов в кровеносное русло. Наиболее вероятной причиной этих изменений морфологического состава костного мозга могут быть вызванные острой кровопотерей изменения микроциркуляции крови в красном костном мозге, приводящие к ускорению элиминации из него миелокариотитов и мобилизации эритроидного и гранулоцитарного резервов.

Ключевые слова: кровопотеря, красный костный мозг, микроциркуляция крови, хемокины, миелокариотиты, элиминация в кровеносное русло

EFFECTS OF ACUTE BLOOD LOSS ON THE BONE MARROW HEMOPOIESIS IN CHILDREN WITH CHRONIC IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

D.I.Belchenko, O.V.Volkova

Tver State Medical Academy

Summary. The absolute counts of erythrokaryocytes, absolute counts and percentage of maturing granulocytic myelokaryocytes decrease and the neutrophil maturing index in the bone marrow reduces in acute blood loss. These changes in the morphological composition of the bone marrow indicate more rapid maturing of granulocytes and rapid elimination of erythroid and granulocytic myelokaryocytes into circulating blood. The most probable cause of these changes in the bone marrow morphology are changes in the red bone marrow blood microcirculation, induced by acute hemorrhage and leading to rapid elimination of myelokaryocytes from the bone marrow and mobilization of the erythroid and granulocytic reserves.

Key words: hemorrhage, red bone marrow, blood microcirculation, chemokines, myelokaryocytes, elimination into circulating blood

Костный мозг больных, перенесших острую кровопотерю, обычно не исследуют, так как при их лечении в этом нет необходимости. Вероятно, этим обстоя-

тельством объясняется отсутствие сведений о влиянии острой кровопотери на состояние костного мозга и характере его участия в ее компенсации [1—3].