

Результаты и обсуждение. Сочетанное влияние ингибиторов белков множественной лекарственной резистентности и системы метаболизма глутатиона усиливает эффект флу-дарабела, лейкладина, доксорубина, иматиниба на клетки при ХЛЛ. Комплекс ингибиторов эффективней, чем их использование по отдельности.

Печеночные порфирии в России: мутационный анализ

Селиванова Д.С., Суринов В.Л., Лучинина Ю.А., Финк О.С., Пустовойт Я.С., Карпова И.В., Кравченко С.К., Пивник А.В.

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

Введение. Порфирии – группа наследственных заболеваний, обусловленных дефицитом одного из ферментов системы биосинтеза гема. Группа печеночных порфирий объединяет острую перемежающуюся порфирию (ОПП), вариегатную порфирию (ВП), врожденную копропорфирию (ВКП) и позднюю кожную порфирию (ПКП). Первые три заболевания выделяются в группу острых печеночных порфирий. Для них характерен доминантный тип наследования, почти все пациенты являются гетерозиготами по дефектному гену: для ОПП это ген порфобилиногендезаминазы (PBGD), для ВКП – ген копропорфириногенаоксидазы (CPOX), для ВП – ген протопорфириногенаоксидазы (PPOX). Эти заболевания проявляются в виде приступов разной степени тяжести, провоцируемых различными экзогенными и эндогенными факторами, и имеют достаточно низкую пенетрантность мутантного гена (15–20%). ПКП имеет две формы – спорадическую и наследственную, обусловленную мутациями в гене уропорфириноген-1-декарбоксилазы (UROD).

Цель работы. Анализ мутаций у российских больных печеночными порфириями.

Материалы и методы. В исследование включены неродственные больные, поступившие в Гематологический научный центр в период с 1997 по 2013 г., среди них с ОПП 122 больных, ВКП 4 больных, ВП 7 больных и ПКП 19 больных, а также 240 родственников больных ОПП из 86 семей. Диагностику типа порфирии проводили по сочетанию клинических и биохимических данных. Поиск мутаций проводили с использованием секвенирования кДНК или всех функционально важных фрагментов генов *PBGD*, *CPOX*, *PPOX* и

Заключение. Разработка экспериментальной модели для выяснения оптимального сочетания лекарственных средств и изученных ингибиторов в клеточной культуре является основой создания системы максимально возможного подавления резистентности лейкозных клеток к лекарственным средствам.

UROD, полученных с помощью ПЦР или ОТ-ПЦР. У больных ПКП анализировали также мутации в гене *HFE*.

Результаты и обсуждение. У 122 ОПП больных обнаружено 77 различных мутаций в гене *PBGD*, из них 47 ранее в мировой популяции не встречались. Наиболее распространенными оказались 5 мутаций: 53delT – (12), Arg173Trp (10), Gly111Arg (6), Arg149Term (5) и Cys247Arg (4). С помощью гаплотипирования показано, что мутация 53delT, обнаруженная только в России, имеет монофилетическое происхождение. Для двух пациентов показано возникновение мутации *de novo*. Из 240 обследованных родственников больных ОПП (86 семей) 93 оказались бессимптомными носителями мутантного гена *PBGD*. У 7 больных ВП в гене *PPOX* были обнаружены 7 различных мутаций. Пять из них – 356 ins19bp, IVS9+1 G→A, IVS10-2 delA, CD 369-370(1107_1109) delG и Gly111Ser – ранее в мировой популяции не встречались. Анализ гена *CPOX* у 4 больных ВКП выявил 3 мутации, одна из которых (His327Arg) встретилась дважды и оказалась новой, как и мутация сплайсинга IVS1+1 G→A. Проведен полный мутационный анализ гена *UROD* для 19 больных ПКП. У 6 из них установлена наследственная форма заболевания. Выявлены в гетерозиготном состоянии мутации Val90Ala, Val134Gln (3 случая) и Gln206Term (2 случая).

Заключение. Наиболее распространенной мутацией в гене *HFE* оказалась H63D. Она была выявлена у 4 пациентов в гомозиготном и у 9 пациентов в гетерозиготном состоянии (частота встречаемости мутантного аллеля 44,7%). Мутация C282Y была обнаружена только 1 раз в гетерозиготном состоянии. Мутация S65C не зафиксирована ни разу.

Нишеобразующие элементы стромы костного мозга и лимфатических узлов при хроническом лимфолейкозе

Семенова Н.Ю., Бессмельцев С.С., Ругаль В.И.

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

Введение. Актуальной проблемой в современной гематологии является анализ стромально-паренхиматозных взаимодействий в костном мозге и в лимфатических узлах (ЛУ) в норме и при лимфопролиферативных заболеваниях. В то же время структурная организация элементов кровяного и лимфоидного микроокружения, участвующих в формировании ниши клеток-предшественниц гематолимфопоэза при одном из самых распространенных лимфолиферативных заболеваний – хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ), мало изучена.

Цель работы. Определить морфофункциональные особенности стромальных элементов кровяного и лимфоидного микроокружения, участвующих в формировании ниши лимфоидных клеток-предшественниц при ХЛЛ.

Материалы и методы. Исследованы полученные до начала терапии трепанобиоптаты подвздошной кости 79 больных ХЛЛ в возрасте 49–73 лет и биопсии ЛУ 57 больных той же возрастной группы. Использовали гистологические, гистохимические, морфометрические (VideoTest®) и иммуногистохимические методы.

Результаты и обсуждение. При изучении паренхимы костного мозга больных ХЛЛ было выделено три типа опухолевой инфильтрации: нодулярный, интерстициальный и диффузный. Морфологические признаки реакции стромы костного мозга имелись при всех трех видах опухолевой инфильтрации. Импрегнация препаратов серебром показала увеличение количества ретикулиновых нитей с заметным формированием очагов ретикулинового склероза при интерстициальном и диффузном типах, включая эндостальные зоны. Также прослеживается тенденция увеличения количества сосудов микроциркуляторного (МЦР) русла при прогрессировании инфильтрации костного мозга. При диффузной инфильтрации площадь сосудов увеличилась почти в 2 раза по сравнению с контрольной группой ($17,9 \pm 4,7$ против $9,1 \pm 1,2\%$), и, что особенно важно, отмечено увеличение количества сосудов в субэндостальных пространствах. Анализ эндостальных клеток показал увеличение количества клеток на единицу площади при интерстициальной ($1,8 \pm 0,4$ против $1,4 \pm 0,2$ в группе сравнения) и диффузной ($2,3 \pm 0,7$) инфильтрации, а также изменение морфологии клеток. В биоптатах ЛУ больных ХЛЛ отмечались

стирание рисунка, диффузная лимфоидная инфильтрация и перестройка стромы. Выявлены деструктивные изменения ретикулинового каркаса. Наблюдалась дезинтеграция фолликулярных дендритных клеток (ФДК) и сокращение их количества почти в 3 раза ($7,2 \pm 1,3\%$ при ХЛЛ и $23 \pm 3,1\%$ в группе сравнения). Кроме того, ИГХ с антителами CD34 класса II выявили усиление плотности МЦР при ХЛЛ ($12,8 \pm 0,3$ против $6,5 \pm 0,5\%$ в группе сравнения). Таким образом, сокращение

числа ФДК и усиление ангиогенеза являются ключевыми факторами повреждения стромы при ХЛЛ.

Заключение. Изменения стромальных нишеобразующих структур костного мозга и ЛУ свидетельствуют об их вовлечении в генез неопластической трансформации лимфоидных предшественников и могут указывать на перестройку функции микроокружения, направленную на поддержание лейкозного клона.

PRES у детей с онкогематологическими и гематологическими заболеваниями

Сердюк О.А., Балашов Д.Н., Делягин В.М.

ФГБУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва

Введение. PRES (posterior reversible encephalopathy syndrome) – быстро развивающееся неврологическое состояние, клинически проявляющееся судорогами, помрачением сознания, головной болью, тошнотой, рвотой, изменением цветоощущения, корковой слепотой в сочетании с характерными изменениями на МРТ. Этот синдром нередко является осложнением у детей, больных лейкозами, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). При отсутствии своевременного лечения PRES может осложниться развитием массивного инфаркта головного мозга или дислокационным синдромом с летальным исходом. В литературе в качестве исходов описаны эпилепсия и смерть больных.

Цель работы. Описать клиническую картину, МРТ- и ЭЭГ-изменения у детей с PRES.

Материалы и методы. С клиническими и рентгенологическими признаками PRES и ЭЭГ-мониторингом наблюдали 7 больных (из них 2 девочки) в возрасте 5–22 лет с онкогематологическими заболеваниями: с острым миелобластным лейкозом (1 больной), острым лимфобластным лейкозом (2 больных), анемией Фанкони (1 больной), приобретенной идиопатической апластической анемией (1 больной), первичным иммунодефицитом (1 больной), диффузной В-клеточной лимфомой (1 больной).

Результаты. PRES развился из-за артериальной гипертензии у 6 больных, из них у 2 – на фоне иммуносупрессивной терапии (у 1 – циклоспорином и 1 – метотрексатом) и только у 1 – на фоне приема циклоспорина А. Клинически у 3 больных наблюдались генерализованные тонико-клонические судороги. У 1 ребенка отмечались гиперкинезы оральной мускулатуры, девиации взора влево, нарушения сознания. Развитие гипертензивного синдрома, изменение психического статуса, нарушение зрения наблюдались изо-

лировано у 3 больных, из них у 2 сочетавшиеся с головной болью. Повторные признаки PRES (в среднем через 2,5–3 мес после первого дебюта) отмечались у 2 детей, из них у 1 – в виде тонико-клонических судорог. По данным МРТ у больных наблюдались изменения белого вещества головного мозга преимущественно теменно-затылочных областей. На ЭЭГ во время дебюта PRES (выполнена у 3 детей) регистрировались выраженные диффузные изменения биоэлектрической активности мозга (БЭА), в фоновой записи отмечались дезорганизация БЭА медленными волнами и стойкая межполушарная асимметрия. Локальные изменения эпилептиформного характера у 1 регистрировались в виде акцента медленных волн в центрально-теменном отделе слева с включением острых α -волн и однократного генерализованного пароксизма, у 2-го – в виде единичных эпилептиформных комплексов "острая – медленная волна" в лобно-центральной отделе справа, у 3-го – как очаг эпилептиформной активности в лобно-передневисочном отделе слева в виде острых волн и комплексов "острая – медленная волна". Указанные локальные изменения ЭЭГ соответствовали описанной МРТ картине этих детей. Исходом PRES явилась эпилепсия у 2 больных, у 3 – клинико-рентгенологические симптомы оказались обратимыми. Основное заболевание оказалось фатальным для 2 детей.

Заключение. Для постановки диагноза PRES и его исхода первостепенное значение имеет ранняя клинико-рентгенологическая диагностика с регистрацией МРТ, с последующей адекватной терапией этого осложнения. Целесообразность проведения ЭЭГ таким больным подлежит обсуждению и дальнейшему изучению, однако несомненна информативность ЭЭГ для оценки степени энцефалопатии и последующего мониторинга выявленной эпилептиформной активности.

Интенсивная полихимиотерапия диффузной В-крупноклеточной лимфомы прямой кишки у больной неспецифическим язвенным колитом

Сидорова А.А., Кравченко С.К., Звонков Е.Е.

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

Введение. Возникновение лимфатической опухоли толстой кишки (ТК) на фоне неспецифического язвенного колита (НЯК) – редкое, малоизученное явление, составляющее 0,2–0,4% от всех случаев НЯК. Алгоритм лечения и тактика одновременного проведения цитостатической и иммуносупрессивной терапии пока не разработаны. Неизвестен прогноз у больных лимфомой при сочетании с НЯК, а также влияние полихимиотерапии (ПХТ) на течение НЯК.

Цель работы. Оценить эффективность и переносимость интенсивной ПХТ у больной диффузной В-крупноклеточной лимфомой (В-ККЛ) типа non-GCB прямой кишки (ПК) на фоне тяжелой формы НЯК с тотальным поражением ТК.

Материалы и методы. Больная Ц., 50 лет, в течение 5 лет диарея до 5 раз в сутки, при колоноскопии выявлен хронический колит, проводилось симптоматическое лечение. В 2010 г. отмечалось учащение стула до 20 раз в сутки с примесью крови и слизи, выявлена стенозирующая опухоль ПК. Проведена передняя резекция ПК. По результатам иммуногистохимического исследования установлен диагноз диффузной В-ККЛ ПК (типа non-GCB). При поступлении в ГНЦ в марте 2011 г. диарея до 30 раз в сутки, субфебрильная лихорадка, истощение. При колоноскопии картина тотально-эрозивно-язвенного поражения ТК.

Результаты. Начата терапия метилпреднизолоном (32 мг/сут) и месалазином (свечи 500 мг/сут) в течение 2 нед.