

висит от наличия факторов неблагоприятного прогноза (ФНП): распространенные стадии заболевания, размеры опухоли более 10 см, высокий уровень лактатдегидрогеназы, наличие В-симптомов. Эффективной терапии больных первичной диффузной В-ККЛЖ с ФНП нет. Возникающие после СНОР/РСНОР рецидивы химиорезистентны. Поэтому рационально применение интенсивных программ ПХТ на первых этапах лечения. Целью исследования являлась оценка эффективности и токсичности модифицированной программы mNHL-BFM-90 у взрослых больных первичной диффузной В-ККЛЖ.

**Материалы и методы.** С января 2004 г. по ноябрь 2011 г. на лечение по программе mNHL-BFM-90 были приняты 34 больных первичной диффузной В-ККЛЖ в возрасте от 16 до 73 лет (медиана 48 лет). Факторы неблагоприятного прогноза (один и более) выявлены у 27 (79%) больных. Стадия IЕ была установлена у 13 (38%), стадия IЕ – у 19 (56%), стадия IVE – у 2 (6%) больных (у 1 больного было сочетанное поражение желудка и миндалины, у другого – желудка и кишки). Повышение концентрации ЛДГ отмечено у 15 (44%), В-симптомы – у 15 (44%) больных. Эндоскопические размеры опухоли превышали 10 см у 16 (47%) больных. У 20 из 27 больных с ФНП проведены 4 курса ПХТ по программе mNHL-BFM-90, а у 7 (группа больных старше 60 лет с сопутствующей соматической патологией) были проведены 2 курса по программе mNHL-BFM-90 и 2 курса СНОР. Еще

7 больных без ФНП получили 2 курса по программе mNHL-BFM-90 и 2 курса СНОР.

**Результаты и обсуждение.** Полная ремиссия достигнута у всех больных. Рецидивы развились у 3 (9%) больных с ФНП через 2, 8 и 76 мес после окончания терапии, у 31 (91%) больных сохраняется ремиссия заболевания. При среднем сроке наблюдения 39 мес (от 1 до 90 мес) общая и безрецидивная выживаемости у больных с ФНП составили 92% и 89% соответственно, а у больных без ФНП – 100%. Гематологическая токсичность 4-й степени отмечена у всех больных, при этом у больных старше 60 лет период миелосупрессии в 60% случаев сопровождался развитием тяжелых осложнений (сепсис, электролитные нарушения, некротическая энтеропатия, язвенно-некротический стоматит, пневмония и др.). Кроме того, на фоне проводимой ПХТ отмечено развитие следующих осложнений: перфорация желудка ( $n = 1$ ), декомпенсированный стеноз, потребовавшей проведения хирургической резекции желудка по Бильрот-1 ( $n = 2$ ). Тяжелых желудочных кровотечений не наблюдалось.

**Заключение.** Применение интенсивной ПХТ по программе mNHL-BFM-90 при первичной диффузной В-ККЛЖ позволяет достичь от 89 до 100% стойких ремиссий как у больных с ФНП, так и у пациентов без признаков агрессивного течения опухоли. Учитывая высокую токсичность лечения в старшей возрастной группе, для таких больных изучается возможность редукции доз химиопрепаратов.

## Прогностическое значение натуральных киллерных клеток у больных хроническим лимфолейкозом

Е.Н. Зотина, Т.П. Загоскина, О.В. Малых

ФГБУН Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России

**Введение.** Клиническое течение хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) крайне гетерогенно. Как показывает практика, стратификация больных ХЛЛ не проста и нуждается в совершенствовании. Известно, что злокачественный рост во многом обусловлен взаимодействием опухоли с иммунокомпетентными клетками. Особенностью ХЛЛ является непосредственное вовлечение в опухолевый процесс клеток иммунной системы. Данные литературы и наши собственные наблюдения указывают на разнообразные нарушения иммунного ответа у больных ХЛЛ, в том числе и системы естественной резистентности организма – натуральных киллерных клеток (НК-клеток). Целью настоящего исследования явилась оценка прогностического значения величины соотношения НК-клеток и клеток опухолевого клона ХЛЛ.

**Материалы и методы.** В исследование включены 123 больных ХЛЛ – 76 (62%) мужчин и 47 (38%) женщин в возрасте от 35 до 82 лет (медиана 59,5 года). У 72 (59%) пациентов заболевание было диагностировано впервые, из них у 48 (67%) больных констатирована стадия А, у 17 (23%) – стадия В и у 7 (10%) – стадия С. Среди обследованных больных 27 (22%) находились в периоде ремиссии заболевания, у 24 (19%) наблюдался рецидив ХЛЛ. Оценку иммунофенотипа лимфоидных элементов проводили с помощью проточной цитометрии с использованием специфических моноклональных антител ("ДАКО", Дания). Наряду с этим определяли величину соотношения абсолютного числа НК-клеток ( $CD3^+CD16/56^+$ ) к абсолютному числу клона клеток ХЛЛ (НК-клетки/клетки ХЛЛ). Клетки опухолевого клона выделяли по коэкспрессии антигенов  $CD19^+$ ,  $CD5^+$ ,  $CD23^+$ , слабой экспрессии  $CD20$  и  $CD79b$ , отсутствию  $CD10$  и  $FM7$ , а также рестрикции легких цепей иммуноглобулинов – к или  $\lambda$ . Результаты представлены в виде средней арифметической и 95% доверительного интервала (ДИ).

**Результаты и обсуждение.** При изучении субпопуляции

онного состава лимфоцитов периферической крови у больных ХЛЛ выявлены изменения соотношения НК-клетки/клетки ХЛЛ. У пациентов с впервые выявленным ХЛЛ значение соотношения НК-клетки/клетки ХЛЛ равнялось 0,06 (95% ДИ 0,04–0,08). У больных с продвинутыми стадиями заболевания (В и С по Binet) наблюдалось более выраженное снижение величины соотношения НК-клетки/клетки ХЛЛ, чем у больных со стадией А. У больных с продвинутыми стадиями величина соотношения НК-клетки/клетки ХЛЛ составила 0,03 (95% ДИ 0,02–0,05), тогда как у больных с ранней стадией ХЛЛ она равнялась 0,08 (95% ДИ 0,05–0,10;  $p = 0,036$ ). При изучении величины соотношения НК-клетки/клетки ХЛЛ в зависимости от этапа заболевания выявлено, что наиболее выраженное снижение данного показателя отмечалось у больных с рецидивом заболевания. Величина соотношения НК-клетки/клетки ХЛЛ в этой группе пациентов была в 3 раза ниже аналогичного значения этого показателя в группе больных с впервые диагностированным ХЛЛ и составила 0,02 (95% ДИ 0,01–0,04;  $p = 0,042$ ). Кроме того, величина соотношения НК-клетки/клетки ХЛЛ у больных со стадией А зависела от варианта течения заболевания. При прогрессирующей форме его значение было почти в 2 раза ниже, чем при индолентном течении ХЛЛ и равнялось 0,05 (95% ДИ 0,03–0,06) и 0,09 (95% ДИ 0,07–0,11) соответственно ( $p = 0,014$ ). При проведении однофакторного анализа установлено, что низкая величина соотношения НК-клетки/клетки ХЛЛ предсказывает короткую выживаемость, свободную от лечения ( $p = 0,023$ ).

**Заключение.** У больных ХЛЛ с различным клиническим течением заболевания наблюдается достоверное изменение величины соотношения НК-клетки/клетки ХЛЛ. Наиболее низкие показатели соотношения НК-клетки/клетки ХЛЛ свойственны больным с продвинутыми стадиями, прогрессирующим течением ХЛЛ и с рецидивом опухолевого процесса.

## Опыт использования ромиплостима при хронической иммунной тромбоцитопении, резистентной к предшествующей терапии

И.И. Зотова, К.М. Абдулкадыров

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

**Введение.** Иммунная тромбоцитопения (ИТП) характеризуется повышенным разрушением тромбоцитов и/или не-

достаточной их продукцией. У 8–10% больных развивается тяжелая форма заболевания, резистентная к традиционным

методам терапии – кортикостероиды, внутривенные иммуноглобулины, спленэктомия. Возможно, это связано с тем, что данные методы лечения не направлены на стимуляцию продукции тромбоцитов. Внедрение в клиническую практику агонистов тромбопозитивных рецепторов, повышающих выработку тромбоцитов, позволяет значительно расширить возможности консервативного лечения ИТП. В настоящее время в России зарегистрировано два препарата данной группы – ромиплостим и элтромбопаг, эффективность которых продемонстрирована в крупных международных рандомизированных исследованиях с контрольными группами.

**Материалы и методы.** В РосНИИГиТ терапию ромиплостимом получили 20 больных хронической ИТП (19 женщин и 1 мужчина) в возрасте от 30 до 69 лет (средний возраст 53 года). Медиана длительности ИТП с момента диагностики 15 лет (от 3 до 47 лет). До назначения ромиплостима у всех больных было отмечено отсутствие ответа или нестойкий ответ на предшествующую терапию. Одну линию терапии получили 12 (60%) больных, две линии терапии – 6 (30%), три линии терапии и более – 2 (10%). На момент начала терапии ромиплостимом 4 (20%) больных получали лечение по поводу ИТП (преднизолон в дозе от 5 до 30 мг/сут). Среднее содержание тромбоцитов до начала терапии ромиплостимом составило  $22 \times 10^9/\text{л}$  ( $4\text{--}47 \times 10^9/\text{л}$ ). Ромиплостим применяли в стартовой дозе 1 мкг/кг подкожно 1 раз в неделю с последующей эскалацией дозы до 10 мкг/кг максимально в зависимости от содержания тромбоцитов.

**Результаты и обсуждение.** Ответом на лечение считалось увеличение количества тромбоцитов выше  $50 \times 10^9/\text{л}$ .

Максимальная продолжительность лечения ромиплостимом составила 53 нед. Медиана числа тромбоцитов на уровне целевого выше  $50 \times 10^9/\text{л}$  была достигнута к 4-й неделе и оставалась таковой на протяжении всех последующих недель терапии. Тромбоцитарный ответ достигнут у 17 (85%) больных. У всех 20 (100%) больных были купированы геморрагические проявления, включая 3 (15%), не ответивших на терапию повышением количества тромбоцитов до целевого уровня. Максимальный прирост тромбоцитов до  $470 \times 10^9/\text{л}$  был отмечен у 1 больной на 12-й неделе терапии при дозе ромиплостима 5 мкг/кг. Медиана суточной дозы ромиплостима для поддержания ответа составила 3,2 мкг/кг. У 3 больных, длительное время получавших преднизолон, препарат был полностью отменен к 5-й, 10-й и 17-й неделям терапии ромиплостимом. Неблагоприятные явления были выражены минимально и не потребовали коррекции режима дозирования или отмены ромиплостима (умеренная головная боль у 20% больных, гематома в месте инъекции у 30%, артралгии у 10%).

**Заключение.** Представленные результаты подтверждают эффективность использования ромиплостима у больных хронической ИТП при рефрактерности к предшествующей терапии. У большинства больных отмечен быстрый эффект в виде увеличения и стабилизации уровня тромбоцитов, уменьшения геморрагических проявлений в период терапии в сочетании с хорошей переносимостью препарата. Также продемонстрирована возможность полной отмены текущей терапии ИТП. Наблюдение за больными продолжается.

### Частота врожденных заболеваний системы гемостаза

Е.П. Ивашкина, С.И. Ворожцова, С.В. Игнатьев, Л.Н. Тарасова, М.А. Тимофеева  
ФГБУН Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России

**Введение.** Гемофилия и болезнь Виллебранда составляют 80–85% от всех наследственных нарушений свертываемости крови. Оставшиеся 15–20% приходятся на дефициты факторов системы гемостаза: ФІ, ФІІ, ФV, ФVІІ, ФX, ФXІ и ФXІІІ, а также тромбоцитопатии. Частота гемофилии А колеблется от 7 до 18 случаев на 100 000 мужского населения, гемофилии В – от 1 до 5. Распространенность болезни Виллебранда составляет 1–2% в популяции.

**Материалы и методы.** В клинике Кировского НИИ гематологии и переливания крови за последние 5 лет было обследовано 268 больных с геморрагическими диатезами. Диагностика врожденных заболеваний системы крови основывалась на результатах показателей функциональной способности тромбоцитов с различными индукторами (ристоминном, АДФ, адреналином, коллагеном), активности фактора Виллебранда (vWF), антигена фактора Виллебранда (vWF:Ag), содержания ФІ, ФІІ, ФV, ФVІІ, ФVІІІ, ФІX, ФX.

**Результаты и обсуждение.** Гемофилия А была диагностирована у 146 (54%) лиц мужского пола в возрасте от 10 мес до 54 лет (медиана возраста 21,5 года), гемофилия В – у 18 (7%) от 4,5 года до 53 лет (медиана возраста 19 лет). Тяжелое течение заболевания отмечалось у 54 больных, средней степени тяжести – у 98 и легкое – у 12. Антитела к антигемофильным глобулинам А и В выявлены у 74 (50%) и 5 (27%) больных соответственно. Болезнь Виллебранда установлена у 50 (19%) больных в возрасте от 1 года до 60 лет (медиана возраста 16 лет), из них у 30 женщин и 20 мужчин. Среди обследованных было 28 детей (медиана возраста 7,5 года) и 22 взрослых (медиана возраста 26 лет). Первый тип заболевания установлен у 33 (66%) пациентов, из них у 14 выявлено снижение активности vWF, vWF:Ag, ФVІІІ и степени ристомининдуцированной агрегации, что клинически проявлялось тяжелым геморрагическим синдромом. У 6 больных установлен сочетанный дефицит плазменного vWF, vWF:Ag и активности ФVІІІ при нормальной ристомининовой агрега-

ции. У 5 больных отмечено уменьшение содержания vWF и его антигена в сочетании с дисфункцией ристомининдуцированной пробы при нормальной активности ФVІІІ. Изолированное снижение уровня vWF и vWF:Ag зарегистрировано у 3 лиц. У 7 больных дефицит плазменного vWF сочетался с низкой активностью ристоцетиновой агрегации; содержание ФVІІІ было нормальным или умеренно сниженным. У 13 больных были зарегистрированы значительные нарушения ристомининдуцированной агрегации при умеренном снижении содержания vWF и ФVІІІ; из них у 10 эти изменения сочетались с дисфункцией кровяных пластинок под влиянием АДФ и адреналина. Вероятнее всего, эти больные имели один из подтипов второго типа заболевания. Ввиду отсутствия возможности выявлять мультимерную структуру vWF, дифференциальную диагностику болезни Виллебранда 2 типа мы не проводили. Третий тип заболевания установлен у 2 обследованных, он характеризовался отсутствием vWF, vWF:Ag и ристомининовой агрегации, а также снижением ФVІІІ. Известно, что болезнь Виллебранда характеризуется не только снижением уровня или качества белка, но и повышением степени агрегации с ристоминином. Данный подтип заболевания зарегистрирован у 2 больных.

Другие виды коагулопатий выявлены у 16 больных, среди которых были и приобретенные; у 38 лиц обнаружена дисфункция тромбоцитов неустановленного генеза.

**Заключение.** За последние 5 лет в гематологической клинике обследовано и пролечено 268 человек, из которых 61% составили больные гемофилией А и В, 19% – болезнью Виллебранда, 14% – тромбоцитопатиями, 6% – с другими видами нарушений гемостаза. Полученные результаты распределения по нозологиям совпадают со среднестатистическими данными по стране. Низкий процент выявления болезни Виллебранда связан с трудностями диагностики и недостаточным информированием о ней сотрудников лечебно-профилактических учреждений.