

ческим или цитохимическим исследованием. Биочип – прозрачная подложка с иммобилизованными антителами к 35 поверхностным дифференцировочным антигенам лейкоцитов. При инкубации биочипа с суспензией лейкоцитов клетки, несущие определенный поверхностный антиген, связываются с иммобилизованными на биочипе антителами. После отмывки неспецифически связавшихся клеток на подложке остаются области, покрытые лейкоцитами, несущими тот или иной поверхностный антиген. Затем биочип высушивают и к связавшимся с ним клеткам применяют стандартные методы морфологической или цитохимической окраски. Наши результаты показывают, что плотность связывания лейкоцитов с иммобилизованными на биочипе антителами позволяет оценить долю клеток, положительных по соответствующим поверхностным антигенам. Для нормальных мононуклеаров периферической крови показана высокая корреляция плотности клеток, связавшихся с антителами к CD3, CD4, CD8 и CD19, нормированной на плотность связывания с анти-CD45, с долей клеток, положительных по указанным маркер-

рам, определенной с помощью проточной цитометрии. Морфологические и цитохимические характеристики нормальных и патологических лейкоцитов крови и костного мозга на биочипе практически не отличаются от характеристик аналогичных клеток в стандартных мазках. Параллельное использование морфологии и "сортировка" клеток по поверхностным антигенам позволяют определять популяции опухолевых клеток, составляющие 1% от общего числа исследуемых клеток, и определять их иммунофенотип. Разделение клеток по поверхностным маркерам позволяет выделить чистую популяцию опухолевых клеток и разделить две популяции опухолевых клеток в случае билинейных лейкозов. Клеточный биочип можно использовать для разработки новых методов диагностики онкогематологических заболеваний, особенно в случаях, когда для постановки диагноза необходимо определение иммунофенотипа клеток определенной морфологии, в случае нетипичной морфологии и аберрантных иммунофенотипов, а также для диагностики билинейных лейкозов или сочетания двух онкогематологических заболеваний.

Частота и прогностическое значение укорочения теломерных участков ДНК при апластической анемии

Кулагин А.Д., Борисов В.И., Пронкина Н.В., Лисуков И.А., Козлов В.А., Афанасьев Б.В.

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург; НИИ клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск

Введение. Укорочение теломерных районов ДНК (теломер) является биологическим ограничением репликативного потенциала клетки. Феномен ускоренного укорочения теломер вследствие мутаций в теломеразном комплексе хорошо документирован при ряде редких конституциональных форм апластической анемии (АА) и менее охарактеризован у больных приобретенной АА. В настоящем исследовании изучены частота и прогностическое значение укорочения теломер у больных приобретенной АА в отношении отдаленных исходов иммуносупрессивной терапии (ИСТ).

Материалы и методы. Проведено одномоментное исследование длины теломер в гранулоцитах методом Flow-FISH с определением абсолютного и скорректированного по возрасту показателя DeltaTEL у 53 больных АА до лечения ($n = 15$), с отсутствием ответа на ИСТ ($n = 5$) и в ремиссии заболевания ($n = 33$). Согласно стандартным критериям нетяжелая (НТАА), тяжелая (ТАА) и сверхтяжелая (СТАА) формы имелись у 15, 22 и 16 больных соответственно. Критерием укорочения теломер стало абсолютное значение, не достигающее нижней границы 99% доверительного интервала в группе здоровых доноров соответствующего возраста. Сформированная когорта наблюдалась проспективно с оценкой ответа на ИСТ (критерии В. Camitta, 2000), кумулятивной частоты рецидивов и клональных осложнений, общей и свободной от неудач лечения выживаемости.

Результаты. Короткие теломеры (ТК) выявлены у 24 (45%) больных с медианой значения DeltaTEL = -1,715 т.п.н. по сравнению с -0.009 т.п.н. в группе с нормальной длиной теломер (ТН). Частота выявления ТК обратно зависела от степени тяжести заболевания (НТАА 10/15 больных, ТАА и СТАА 14/38; $p = 0,048$). При срезовом исследовании всей когорты показана связь ТК с длительностью заболевания и отсутствием ответа на ИСТ, но при проспективной оценке только первичных пациентов частота достижения ремиссии статистически не различалась в группах с ТК (67%) и ТН (75%). При оценке отдаленных результатов ИСТ не выявлено различий в частоте рецидивов АА и прогрессии субклинической ПНГ в гемолитическую форму. Однако все 3 случая трансформации в МДС/ОМЛ произошли у больных с ТК с кумулятивной частотой 15,4 против 0% в группе ТН ($p = 0,063$). При медиане наблюдения 61 мес от момента тестирования длины теломер 10-летняя общая (86,9 и 92,6%) и свободная от неудач лечения (38,5 и 57,5%) выживаемость статистически не различалась у больных с ТК и ТН соответственно.

Заключение. Ускоренное укорочение теломер в гранулоцитах является характерным феноменом у больных приобретенной АА (45%) и выявляется наиболее часто при тяжелой АА (67%). Укорочение теломер ассоциировано с повышенным риском развития МДС/ОМЛ.

Популяционная гематология: цели, объекты и методы

Куликов С.М., Гармаева Т.Ц., Русинов М.А., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

В философии науки существуют два методологических подхода: типологический и популяционный. Первый характерен для точных естественных наук, второй – для популяционных (эпидемиологических) и социальных (демографических). При типологическом подходе отклонения характеристик реальных объектов от идеальных рассматриваются как ошибки измерений. В популяционном подходе именно вариации, отклонения являются предметом изучения. Гетерогенность популяции – ключевое понятие в популяционных науках. Медицинская наука, в том числе и традиционная онкогематология, строится на основе переноса результатов, полученных из анализа группы больных, на модель единичного пациента. В практической медицине модель "идеального" или "сред-

него" больного используют для планирования воздействия на группу, популяцию. Результатом этих двух противоположно направленных процессов является суммирование и усиление ошибок каждого из них. В клинических и эпидемиологических исследованиях, в которых получают усредненные характеристики, характерны ошибки, вызванные селекцией; в практической же деятельности – смещения, вызванные существенным отличием реальных заболеваний и пациентов от "идеальных". Врач-исследователь практически всегда имеет дело не с единичными объектами, а с группами объектов, различающихся по известным и скрытым характеристикам. Примерами могут служить не только группы больных, но и другие совокупности – здоровые доноры компонентов крови и кост-

ного мозга, клеточные популяции, единицы компонентов крови, конечные точки клинического исследования. При изучении подобных популяций выступают общие проблемы, задачи и методы решений, независимые от их состава. Базовая идея нового подхода заключается в вопросе – можно и нужно ли сразу ставить исследовательскую задачу в "ансамблевой" постановке? Рассматривать в качестве целевого объекта описания, обследования и воздействия не индивидуума, а когорты, популяции, группы? Онкогематологические больные – чрезвычайно неоднородная группа, что обязательно должно учиты-

ваться при администрировании управления, финансирования, государственном учете и отчетности. Должна быть создана и проанализирована модель "заболевание – пациент – терапия – эффективность". Данная модель не может быть простой и однокомпонентной из-за гетерогенности популяции больных и нозологических форм. Существование таких моделей и популяционный подход необходимы для фармакоэкономических исследований и прогнозов. Информационной платформой развития нового направления может служить создаваемый федеральный регистр больных заболеваниями системы крови.

Токсичность терапии ингибиторами тирозинкиназ второго поколения

Лазорко Н.С., Ломаиа Е.Г., Зарицкий А.Ю.

ФГБУ Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Введение. Терапия ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) длительная. В связи с этим безопасность данных препаратов крайне важна.

Цель работы. Оценить безопасность терапии ИТК второго поколения (дазатиниб, нилотиниб) у больных ХМЛ в хронической фазе (ХФ).

Материалы и методы. В исследование включены 59 больных ХМЛ (28 мужчин и 31 женщина) старше 18 лет, получавших терапию ИТК2 в ХФ в качестве второй линии после отмены иматиниба (ИМ). Медиана возраста на момент начала терапии ИТК2 – 51 год (26–72 года). Терапия ИМ прекращена у 17 (29%) из 59 больных из-за токсичности, у 42 (71%) из 59 больных из-за резистентности. Медиана длительности терапии ИТК2 – 15,5 мес (0,5–101 мес). Степень токсичности определялась по критериям NCIC-CTC.

Результаты. Осложнения, приведшие к коррекции терапии ИТК, выявлены у 42 (71%) из 59 больных. Гематологическая токсичность (ГТ) 3–4-й степени зарегистрирована у 30 (51%) из 59 больных: нейтропения – у 8 (14%), тромбоцитопения – у 9 (15%), би- и панцитопения – у 13 (22%). Изолированная анемия 3–4-й степени не выявлена. Негема-

тологическая токсичность (НГТ) 2–4-й степени выявлена у 22 (36%), сочетание ГТ и НГТ – у 10 (17%) из 59 больных. Сочетание различных видов НГТ наблюдалось у 7 (12%); развитие токсичности на фоне лечения у 21 (36%) привело к снижению дозы препаратов, а перерывы в лечении делали у 29 (69%) из 59 больных. Среди больных с непереносимостью ИМ токсичность при терапии ИТК2 развивалась статистически значимо чаще – у 13 (76%) из 17, чем у больных, резистентных к ИМ, – у 29 (69%) из 42; $p < 0,1$. Терапия ИТК2 отменена у 41 (69%) из 59 больных. Частота отмены ИТК2 из-за непереносимости отмечена у 8 (19,5%) из 41 больных. Общая 5-летняя выживаемость в исследуемой группе составила 75% – частота – 48(81%) из 59, беспрогрессивная на том же сроке – 82% – частота – 51(86%) из 59 больных. Статистически значимых различий в выживаемости среди больных с токсичностью на фоне терапии и без нее не выявлено.

Заключение. Развитие НГТ и ГТ при терапии ИТК2 не оказывает влияния на выживаемость больных. При использовании ИТК наблюдается перекрестная токсичность между препаратами различных поколений, что необходимо учитывать при выборе терапевтической тактики.

Обезболивание у больных гемофилией и гепатитом С после тотального эндопротезирования суставов

Левченко О.К., Шулуто Е.М., Городецкий В.М, Гемджян Э.Г., Кречетова А.В., Коняшина Н.И.

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

Введение. Обезболивание у больных с врожденной гипокоагуляцией представляет особую проблему в связи с ограничениями по использованию регионарных методов анестезии и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Цель работы. Разработка схемы обезболивания в послеоперационном периоде у больных гемофилией после операций с высокой травматичностью – тотального эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов.

Материалы и методы. В проспективное исследование включили 24 больных, страдающих врожденной тяжелой формой гемофилии, которым в Гематологическом научном

центре выполнено эндопротезирование суставов с проведением периоперационной мультимодальной анальгезии.

Результаты и обсуждение. Значительно затруднено обезболивание у больных, регулярно употребляющих анальгетики (70%). Включение в схему обезболивания парацетамола способствует снижению боли до умеренной и слабой, не влияет на гемостаз и не вызывает гепатотоксичности.

Заключение. Хронический болевой синдром, использование наркотических анальгетиков в анамнезе усложняют лечение боли. Применение схемы парацетамол + тримеперидин у больных гемофилией и гепатитом С эффективно и безопасно после операций с высокой травматичностью.

Хромосомные aberrации, выявляемые при различных вариантах Ph-негативных хронических миелопролиферативных неоплазий

Мартынкевич И.С., Шуваев В.А., Мартыненко Л.С., Иванова М.П., Цыбакова Н.Ю., Клеина Е.В., Полушкина Л.Б., Петрова Е.В., Абдулкадыров К.М.

ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА, Санкт-Петербург

Введение. Ряд исследователей объясняют клональный гемопоэз при Ph-негативных хронических миелолифферативных неоплазиях (ХМПН), основываясь на результатах цитогенетических исследований клеток костного мозга.

Цель работы. Анализ встречаемости и прогностических особенностей течения заболевания в зависимости от характера цитогенетических aberrаций у пациентов с Ph-негативными ХМПН.