

фекций. Цель исследования – оценить частоту встречаемости осложнений дыхательной системы при лимфолифферативных заболеваниях – хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ), Ходжкинской (ЛХ) и неходжкинской лимфомах (НХЛ) у больных, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе в сравнении больными, проживающими в Ульяновской области.

**Материалы и методы.** Проанализировали 1770 историй болезни (Ханты-Мансийский автономный округ – 1010, Ульяновская область – 760) с 2004 по 2010 г. Оценку разницы частотных показателей инфекционных осложнений разной локализации проводили по критерию  $\chi^2$  и считали статистически значимой при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что локализованные формы инфекционных осложнений у больных лимфолифферативными заболеваниями доминировали над генерализованными. У больных гемобластозами Ханты-Мансийского автономного округа пневмонии встречались чаще, чем в Ульяновской области и преобладали в группах с НХЛ и ХЛЛ. Так, в Ханты-Мансийском автономном округе частота встречаемости инфекционных осложнений дыхательной системы была наибольшей при НХЛ и ХЛЛ – по 119 (13,4%) случаев. В этих же группах чаще встречались

бронхиты/трахеиты и пневмонии. Распределение фарингитов и синуситов у больных с разными формами гемобластозов существенно не различалось. При ретроспективном анализе историй болезни больных гемобластозами в Ульяновской области распространенность инфекций органов дыхания была наибольшей у больных НХЛ – 106 (12,8%) и ХЛЛ – 84 (10,2%), несколько меньше – при наличии ЛХ – 75 (9,1%). По нозологической структуре, наибольшую долю среди инфекционных осложнений органов дыхания составили бронхиты/трахеиты и фарингиты: НХЛ – 4,7% и 4,6%, ЛХ – 3,3% и 3,5%, ХЛЛ – 4,1% и 3,3% от общего числа случаев. Наименьшее количество случаев в данном регионе представлено пневмониями.

#### **Выводы:**

1. В проведенном исследовании локализованные формы инфекционных осложнений у больных лимфолифферативными заболеваниями и множественной миеломой преобладали над генерализованными, причем из локализованных форм доминировали инфекции дыхательной системы ( $p < 0,05$ ).

2. У больных гемобластозами Ханты-Мансийского автономного округа пневмонии встречались чаще, чем в Ульяновской области, с преобладанием в группах с НХЛ и ХЛЛ ( $p < 0,05$ ).

### **Наследственные тромбоцитопатии: классификация, диагностика, лечение**

С.А. Васильев, А.В. Мазуров, В.Л. Виноградов, Е.Б. Орел, А.Л. Берковский, Э.Г. Гемдзян

ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России; Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития России, Москва

К наследственным тромбоцитопатиям относятся нарушения тромбоцитарного гемостаза наследственного генеза. При тромбоцитопатиях геморрагический синдром характеризуется легкой синяковостью, экхимозами, кровоточивостью слизистых оболочек (носовые и маточные кровотечения). Геморрагический синдром может существенно повышаться при хирургических операциях и травмах. Развитие геморрагического синдрома при наследственных тромбоцитопатиях обычно происходит на фоне нормальных показателей коагуляционного гемостаза. Главным патофизиологическим признаком этих видов патологии является угнетение: по крайней мере одной из функциональных реакций тромбоцитов – агрегации в ответ на специфические агонисты; секреции из гранул; адгезии тромбоцитов и др. Некоторые тромбоцитопатии сопровождаются снижением числа циркулирующих тромбоцитов в крови, однако в этих случаях, в отличие от обычных тромбоцитопений, геморрагический синдром, как правило, развивается при достаточно высоком количестве тромбоцитов – более 50 000 в 1 мкл. Наследственные тромбоцитопатии встречаются редко и могут наследоваться как по аутосомно-доминантному, так и по аутосомно-рецессивному признаку. Частота одного из наиболее известных заболеваний этой группы – синдрома Вискотта–Олдрича по приблизительным оценкам составляет 4–6 больных на 1 000 000 в европейских популяциях. Развитие молекулярно-биологических методов позволило к настоящему времени выявить молекулярные механизмы, лежащие в основе большинства наследственных тромбоцитопатий, т.е. установить ассоциации функциональных и морфологических нарушений с мутациями в генах определенных белков тромбоцитов и/или мегакариоцитов. В основе современной клас-

сификации наследственных тромбоцитопатий лежат: характер генетического дефекта, определяющего тип дефицитных или поврежденных молекул; нарушения отдельных биохимических путей; патологические изменения структурных элементов и морфологии тромбоцитов. В классификацию наследственных тромбоцитопатий входят: 1) дефекты мембранных рецепторов тромбоцитов (тромбастиения Гланцманна, синдром Бернара-Сулье и др.); 2) дефекты сигнальных молекул (нарушение синтеза тромбоксана А<sub>2</sub>, нарушения в системах проведения сигнала); 3) дефекты цитоскелета (синдром Вискотта–Олдрича, X-сцепленная тромбоцитопения, аномалия Мея-Хегглина; синдромы Фехтнера, Эпштейна и Себастиана); 4) дефициты плотных (δ)- и α-гранул тромбоцитов (синдромы Германского–Пудлака, Чедиака–Хадаши, серых тромбоцитов; Квебекский синдром); 5) нарушения прокоагулянтных свойств тромбоцитов (синдром Скотта); 6) дефицит гемопоэтических факторов (тромбоцитопения Париж–Трауссе и др.); 7) тромбоцитопатии с неясным генезом (Монреальский синдром, наследственная микротромбоцитарная тромбоцитопатия); 8) наследственные тромбоцитопении без изменений функции и морфологии тромбоцитов (наследственная амегакариоцитарная тромбоцитопения, TAR-синдром). В лечении наследственных тромбоцитопатий и, в частности, геморрагического синдрома используют: трансфузии тромбоцитарной массы, препараты десмопрессина (DDAVP, эмосинт), рекомбинантный активированный VII фактор (НовоСэвен, Коагил). Кардинальным методом лечения является трансплантация аллогенного костного мозга. Показано выздоровление больных с тромбастиией Гланцманна и синдромом Вискотта–Олдрича после трансплантации аллогенного костного мозга.

### **Применение интерферона-α при Т-клеточных лимфомах кожи**

Ю.Е. Виноградова

ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

**Введение.** Цель исследования – определение роли и места интерферона-α (ИНФ-α) в терапии Т-клеточных лимфом кожи (Т-КЛК).

**Материалы и методы.** Рекомбинантный ИНФ-α<sub>2а</sub> (ИНФ-α) применяли для лечения у 76 пациентов (43 женщин и 33 мужчин) в возрасте от 22 до 82 лет. В группе наблюдались 47 больных грибвидным микозом (ГМ), 16 – синдромом Сезари (СС), 3 – первичной кожной анаплазированной крупноклеточной лимфомой CD30<sup>+</sup> (ПКАКЛ), 8 – эпидермотропной агрессивной Т-клеточной лимфомой CD8<sup>+</sup> (ЭА-ТКЛ CD8<sup>+</sup>). У 2 боль-

ных наблюдалась панникулитоподобная Т-клеточная лимфома (ПП-ТКЛ) с поражением подкожной клетчатки. Для верификации диагноза применяли клинико-морфологические и молекулярно-генетические методы исследования. ИНФ-α применяли при всех стадиях Т-КЛК. На первом этапе лечения ИНФ-α преимущественно применяли в качестве монотерапии по 3 млн ЕД в день в течение 2–3 мес подкожно, при положительном эффекте по 3 млн ЕД через день в течение 1–2 лет. При неполном эффекте от ИНФ-α через 2–3 мес к лечению добавляли малые дозы цитостатиков, ретиноидов или применяли ПУВА-терапию.

**Результаты и обсуждение.** Среди 47 больных ГМ эффект от применения IFN- $\alpha$  в качестве базового препарата был наиболее выражен у пациентов с 1–3а стадиями ГМ. Эффект отсутствовал только у 8 больных. Полная ремиссия (ПР) констатирована у 18 больных, частичная ремиссия – у 11, стабилизация болезни (СБ) – у 6. Пациентам с ЧР, СБ к лечению IFN- $\alpha$  добавляли другие виды терапии с положительным эффектом. Больным с отсутствием эффекта от применения ИНФ- $\alpha$  в течение 3 мес, препарат отменяли. Среди 16 больных СС, лечившихся ИНФ- $\alpha$  ПР наблюдалась только у 3, ЧР – у 5. У 5 пациентов болезнь стабилизировалась, отсутствовал эффект у 3 больных. У 3 больных ПКАКЛ применение ИНФ- $\alpha$  было связано с попыткой стабилизации процесса и удлинения ремиссии после хирургического и лучевого лечения очага. Рецидивы процесса отмечены после отмены

ИНФ- $\alpha$ . ИНФ- $\alpha$  использовали с целью консолидации после лучевой терапии по поводу ЭА-ТКЛ CD8<sup>+</sup>. Положительный эффект в виде ПР отмечен у 6 больных, эффекта не наблюдалось – у 1. Положительный эффект в виде длительной полной ремиссии отмечен у 2 больных ПП-ТКЛ. У 1 больной эффект получен на первом этапе лечения, у 1 – после многократных курсов ПХТ и лучевой терапии на 4-м году заболевания при очередном обострении. ИНФ- $\alpha$  у этих пациенток использовался в сочетании с малыми дозами монокимотерапии.

**Заключение.** ИНФ- $\alpha$  является одним из наиболее активных биологических агентов в терапии Т-КЛК, особенно в 1–3 стадиях заболевания и может применяться в качестве монотерапии или в сочетании с лучевой терапией, ретиноидами и цитостатическими препаратами. Общий положительный ответ наблюдается у 59,2% больных Т-КЛК, лечившихся ИНФ- $\alpha$ .

## Ополиморфизме генов системы гемостаза у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения

Н.А. Воробьева, Н.Я. Шемякина

ФБГУ Северный филиал Гематологического научного центра Минздравоохранения России; ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет Минздравоохранения России, Архангельск

**Введение.** На современном этапе развития клинической медицины сформировано обоснованное мнение о мультифакториальном характере наследственной предрасположенности к быстрому прогрессированию атеротромбоза. Это в свою очередь предполагает наличие у пациента нескольких генетических поломок (полиморфизмов), которые функционируют независимо друг от друга или могут потенцировать друг друга.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено в группе пациентов ( $n = 117$ ) с клиническими проявлениями ишемической болезни головного мозга на фоне мультифокального атеротромбоза, подвергшихся хирургической реваскуляризации головного мозга (каротидной эндартерэктомии). Проведено молекулярно-генетическое исследование методом ПЦР-диагностики на предмет наличия наследственно обусловленного тромбофилического состояния. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами Северного Государственного Медицинского Университета и ГКБ №1. Для математической обработки результатов исследования использовали пакет компьютерной программы SPSS for Windows (версия 13.0).

**Результаты и обсуждение.** Выявлено, что значительное распространение протромботических полиморфизмов было зарегистрировано в генах *MTHFR*, *PAI-1*, *ApoE* и *GpIIIa PIA1*. Выявлено, что у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, чаще чем у пациентов, не имевших данных осложнений на момент начала наблюдения, встречалось гетерозиготное носительство в гене фактора фибриногена *FI 455G/F* (40,2% против 16%;  $p = 0,024$ ) и у 5,4% выявлена гомозиготная мутация данного гена. В то же время у пациентов без острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе подобного полиморфизма вообще не

было. Проведен кластерный анализ исследуемых генов с целью выявления степени близости изучаемых полиморфизмов. Изучены четыре различные математические модели, описывающие различные сочетания генетических полиморфизмов системы гемостаза. Первый кластер был наиболее гомогенным и объединил гомозиготный полиморфизм генов *PAI-1* (675 4G/5G), *FI* (455 G/A) и гетерозиготный полиморфизм *ApoE*. Немаловажно, что 72% пациентов, перенесших острое нарушение головного кровообращения в анамнезе, принадлежали ко второму кластеру, объединяющему 5 вариантов генотипов, а именно *MTHFR* (677 C/T), *PAI-1* (675 4G/5G), *FI* (455 G/A), *GpIIIa* (PIA1/A2) и *ApoE*. 22% пациентов выборки с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе принадлежали к 3-му кластеру, объединяющему 6 вариантов генотипов: *MTHFR* (677 C/T), *PAI-1* (675 4G/5G), *FI* (455 G/A), *GpIIIa* (PIA1/A2), *ApoE* и *FV 1691 G/A*. При проведении регрессионного анализа с помощью оптимальной шкалы мы выявили, что полиморфизм гена фибриногена является, по данным нашего исследования, независимым предиктором развития ОНМК ( $R^2 = 0,136$ ;  $p = 0,004$ ). Так, ОШ для *FI* (455 G/A) был 4,41 (95% ДИ: 1,4–13,8;  $p = 0,007$ ).

**Заключение.** Выявлено, что значительное распространение протромботических полиморфизмов системы гемостаза на фоне атеротромботического поражения брахиоцефальных артерий отмечено в генах *MTHFR*, *PAI-1*, *APOE* и *GpIIIa PIA1*, что ассоциируется с высоким риском развития атеротромбоза и его осложнений в виде тромбозов брахиоцефальных артерий (БЦА). Так называемые "венозные" полиморфизмы присутствовали в единичных случаях – *FV 1691 G/A* отмечено у 9 (7,7%), а в гене *FII 20210 G/A* – у 6 (5,1%) пациентов.

## Ассоциация GLN-варианта 399-кодона гена *XRCC1* с предрасположенностью к диффузной В-крупноклеточной лимфоме взрослых

Е.Н. Воропаева, М.И. Воевода, Т.И. Поспелова

ФБГУ НИИ терапии Сибирское отделение РАМН; ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздравоохранения России

**Введение.** В настоящее время достижения молекулярной медицины активно внедряются в практическое здравоохранение, что требует овладения знаниями генетики и молекулярной биологии не только лабораторными работниками, но и практикующими врачами разных специальностей и организаторами здравоохранения. Профилактическая направленность современной медицины требует разработки и использования методов выявления людей с повышенной чувствительностью к наиболее распространенным мультифакториальным заболеваниям, в том числе гемобластозам. Наше внимание привлекла диффузная В-крупноклеточная лимфома (В-ККЛ), которая является самым частым вариантом неходжкинских лимфом (30–40%) у взрослых. Ген *XRCC1* (X-ray cross-complementing group 1) впервые был

описан как ген, играющий основную роль в чувствительности клеток млекопитающих к ионизирующему излучению и метилирующим агентам. Его продукт входит в семейство белков, участвующих в контроле прохождения клеточного цикла и стабильности генома. В белоккодирующей последовательности *XRCC1* был обнаружен олигонуклеотидный полиморфизм Arg399Gln. Замена аргинина на глицин в первичной структуре приводит к конформационным изменениям белка и снижению его активности. Данный полиморфизм активно изучается при различных солидных опухолях. Цель исследования – изучение частоты носительства олигонуклеотидного полиморфизма Arg399Gln гена репарации ДНК *XRCC1* у больных диффузной В-ККЛ и установление его связи с риском развития заболевания.