

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.155.392.8-036.11-08-06-037-074

О. Ю. Скольская, Л. Н. Тарасова, С. Г. Владимирова, В. В. Черепанова

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ РАЗВИТИЯ АТРА-СИНДРОМА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ПРОМИЕЛОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА

ФГУ Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России

Использование в протоколах лечения острого промиелоцитарного лейкоза полностью трансретиноевой кислоты (all-trans-retinoic acid – ATRA) обеспечило достижение 95% полных ремиссий и быстрой коррекции коагулопатии. Однако наряду с положительным действием ATRA может оказывать побочные эффекты, среди которых наиболее опасен дифференцировочный синдром (ДС). На основании оценки клинических признаков, биохимических, гемостазиологических и морфологических показателей крови установлено, что к прогностическим критериям развития ДС следует отнести наличие фебрильной температуры, снижение количества тромбоцитов менее $20 \cdot 10^9/\text{л}$ (глубокая степень тромбоцитопении), удлинение индекса активированного парциального тромбoplastинного времени относительно нормы до начала терапии. Помимо этого таковыми являются: снижение уровня гемоглобина после назначения ATRA перед развитием ДС, продолжающаяся гипофибриногенемия и глубокая степень тромбоцитопении при одновременном нарастании количества мочевины и креатинина по сравнению с исходными величинами в динамике лечения.

Ключевые слова: острый промиелоцитарный лейкоз, полностью трансретиноевая кислота, дифференцировочный синдром

O.Yu. Skolskaya, L.N. Tarasova, S.G. Vladimirova, V.V. Tcherepanova

THE PROGNOSTIC INDICATORS OF DEVELOPMENT OF ATRA-SYNDROME UNDER TREATMENT OF ACUTE PROMYELOCYTE LEUCOSIS

The application of all-trans-retinoic acid (ATRA) in the protocols of treatment of acute promyelocyte leucosis provided the achievement of 95% of full remissions and fast correction of coagulopathy. Besides, ATRA along with positive impact can exert the side effects, among which the most dangerous is the differentiation syndrome. On the basis of analysis of clinical signs, biochemical, hemostasiologic and morphologic blood indicators it is established that among prognostic criteria of differentiation syndrome development are presence of febrile temperature, decrease of content of thrombocytes lesser than $20 \cdot 10^9/\text{l}$ (deep degree of thrombocytopenia), prolongation of index of activated partial thromboplastin time relative to norm before treatment start. Apart from this, the following factors also are among such kind of criteria: decrease of hemoglobin after ATRA prescription before differentiation syndrome development, on-going hypofibrinogenemia and deep degree of thrombocytopenia under concurrent increase of content of urea and creatinine as compared with initial values in treatment dynamics.

Key words: acute promyelocyte leucosis, all-trans-retinoic acid, differentiation syndrome

По последним Российским данным, из всех острых лейкозов (ОЛ) промиелоцитарный (ОПЛ, М3-вариант острого миелоидного лейкоза по FAB классификации) составляет 8,57% [8]. Для него характерны тяжелые геморрагические проявления как при манифестации заболевания, так и на этапе индукции ремиссии, обусловленные сложной патологией системы свертывания с преобладанием фибринолиза [11]. Коагулопатия вызвана как первичным фибринолизом, так и ДВС [12, 24]. Со сложностью и тяжестью коагулопатии при этом варианте лейкоза связана ранняя летальность, составляющая 10%; чаще всего ее причина – кровоизлияния в центральную нервную систему [24].

Раковый прокоагулянт (СР), вызывающий нарушения свертывания у онкологических больных, выявлен при всех вариантах ОЛ, с наибольшей активностью при ОПЛ [12]. Это прямой активатор фактора X; прокоагулянтная активность лейкозных клеток реализуется также посредством тканевого фактора (ТФ), образующего комплекс с фактором VII и активирующего фактора X и фактора XI [3]. По данным Y. Nadir и соавт. [21], прокоагулянтные свойства и активность самого ТФ в лейкозных клетках периферической крови и костного мозга значительно выше при ОПЛ и ОМЛ М4-5-вариантов, чем при других ОЛ.

В настоящее время в протоколы лечения ОЛ включен широкий спектр цитостатических препаратов высокодозной химиотерапии (ХТ), вызывающих значительные изменения системы гемостаза. В лечении ОПЛ большим достижением явилось включение в протоколы таких веществ, как полностью трансретиноевая кислота (all-trans-retinoic acid – ATRA) и триоксид мышьяка, содействующих дифференцировке клеток. Эти препараты являются альтернативными полихимиотерапии. Они используются в протоколах ХТ совместно с другими. Применение ATRA обеспечило достижение 95% полных ремиссий у больных ОПЛ [14, 22]. Кроме того, быстрая коррекция коагулопатии, купирование геморрагического синдрома при использовании ATRA приводит в конечном итоге к снижению ранней летальности [12, 16].

ATRA оказывает ингибиторное действие на прокоагулянтную активность лейкозных клеток: ТФ и СР в бластных клетках костного мозга прогрессивно уменьшаются; именно это ее действие является одним из механизмов коррекции коагулопатии [12]. Кроме того, ATRA ингибирует экспрессию ТФ, вызванную ФНО α как в крупных сосудах, так и в микроциркуляции, повышает уровень t-PA и тромбомодулина, увеличивая антитромботический потенциал эндотелия сосудов микроциркуляции [19].

Несмотря на значительные успехи в лечении ОПЛ в связи с использованием ATRA, летальность, связанная с патологией гемостаза, остается высокой, до 9–10% [14, 15, 18], а по данным M. Tallman – до 10–30% [24]. Помимо геморрагических осложнений для ОПЛ характерны и тромбозы, в том числе у 13,9% детей [6].

Наряду с положительным действием ATRA может оказывать побочные эффекты, среди которых наиболее опасно

Для корреспонденции:

Скольская Ольга Юрьевна, аспирант
Адрес: 610027, Киров, ул. Красноармейская, 72
Телефон: (8332)67-57-00
E-mail: white-cloud@mail.ru

осложнение, ранее известное как синдром ретиновой кислоты (СРК) [26]. В настоящее время он называется дифференцировочным синдромом (ДС) [9, 20]. Это осложнение проявляется рядом клинических и лабораторных признаков, вызванных приемом АТРА только у больных ОПЛ. При отсутствии соответствующего лечения ДС является потенциально фатальным осложнением. Детальные сведения о нем достаточно ограничены, тем более что ОПЛ – это редкое заболевание среди ОЛ. ДС проявляется лихорадкой, одышкой, острым респираторным дистресс-синдромом, инфильтративными изменениями в легких при рентгенографии, плевральным и перикардальным выпотом, артериальной гипотонией, задержкой жидкости и отеками, печеночной, почечной или полиорганной недостаточностью [17, 18, 20, 23]. Наиболее часто ДС возникает через 7 дней после начала приема АТРА; у некоторых больных его признаки появляются при выходе из аплазии после проведения ХТ [10, 13, 27]. Синдром, развившийся в первые 7 дней – ранний, а после 7 дней – поздний [19]. У больных часто возникает лейкоцитоз, но его наличие необязательно [17].

Возможные механизмы развития ДС – это высвобождение vasoактивных цитокинов (IL-2, ФНО α и др.), усиление экспрессии адгезивных молекул, способность лейкозных клеток к миграции на этапах дифференцировки, а также повышение проницаемости капилляров [25]. Не совсем ясен патогенез гипервоспалительного каскада при этом осложнении. В его развитии играют роль два различных механизма: миграция промиелоцитов в легкие и дифференцировка лейкозных клеток. Согласно M. Luesink и соавт. [18], АТРА способна повышать продукцию и экспрессию в эпителии альвеол специфических цитокинов (CCL2 и CXCL8), вызывая увеличение к нему миграции лейкозных промиелоцитов. При воспалительных реакциях цитокины координируют развитие и дифференцировку лейкоцитов и являются посредниками миграции лейкозных клеток, увеличивая продукцию цитокинов промиелоцитами, что имеет большое значение в развитии ДС. Подавление секреции цитокинов дексаметазоном или нейтрализация их специфическими антителами приводит к снижению миграции [18].

В литературе мало отражены прогностические факторы развития ДС у пациентов, получающих АТРА. Исследованиями P. Montesinos и соавт. [20] установлены показатели развития умеренного ДС: высокий уровень лейкоцитов в дебюте заболевания ($10 \cdot 10^9/\text{л}$), ЛДГ выше установленной в лаборатории верхней границы нормы и уровень лейкозных промиелоцитов в периферической крови более 70%. Прогностические факторы – предвестники тяжелого ДС – это число лейкоцитов более $5 \cdot 10^9/\text{л}$ при манифестации ОПЛ, высокий уровень креатинина, FLT3-ITD-мутация, микрогранулярный подтип и мужской пол пациентов.

Целью работы явилось определение ранних факторов прогноза развития дифференцировочного синдрома у больных ОПЛ при проведении им ХТ по протоколам, включающим АТРА, на основании оценки клинических признаков, биохимических, гемостазиологических и морфологических показателей крови.

Материалы и методы. Подсчет тромбоцитов и лейкоцитов проводили в камере Горяева [5] и с помощью гематологического анализатора Sysmex XT-2000i (Япония). Концентрацию гемоглобина определяли, также используя этот прибор.

Активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) выражали в виде индекса как отношение АПТВ исследуемой плазмы к таковому контрольной (норма 0,85–1,15) [7].

Протромбиновое время (ПВ) в секундах по Квику выражали как протромбиновый индекс (ПТИ) по общепринятой формуле: $\text{ПТИ} = (\text{ПВ контрольной стандартной плазмы} / \text{ПВ больного}) \cdot 100\%$ (норма 85–115%) [2].

Время Хагеман-зависимого эуглобулинового лизиса (ХПз-ЗЭЛ) определяли по методу Г. Ф. Еремина, А. П. Архипова (норма 7,0–12,0 мин) [2].

Концентрацию фибриногена определяли хронометрическим методом по Клауссу (норма 2,0–4,0 г/л) [1].

Определение креатинина и мочевины проводили с помощью биохимического анализатора «Hitachi 902», используя тест-системы фирмы «Roche».

Для оценки полученных результатов применяли программу BIOSTAT 4.03. Поскольку полученные выборки не подчинялись закону нормального распределения, данные представляли в виде медианы, минимального и максимального значений [4]. Для сравнения выборок использовали непараметрический множественный критерий Данна, Крускала–Уоллиса; для сравнения группы пациентов до и в процессе терапии применяли критерий Уилкоксона и точный критерий Фишера (двусторонний вариант). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

С 2000 по 2010 г. нами было обработано 28 историй болезни пациентов с ОПЛ, госпитализированных в гематологическую клинику Кировского НИИ гематологии и переливания крови (КНИИГиПК). Медиана возраста – 37 лет (13–75 лет); соотношение мужчин/женщин составило 10/18. Клинико-лабораторные данные больных при диагностике заболевания представлены в табл. 1.

Все больные после постановки диагноза получали АТРА («Весаноид», Швейцария). Согласно вышеизложенным данным P. Montesinos [20], умеренный ДС наблюдали у 12 пациентов, тяжелый – у 3. Ранний ДС развился у 12 лиц (на 2–5-й день приема АТРА, медиана – на 4-й день), поздний – у 3 (12, 13 и 14-е сутки приема весаноида). Отмена препарата потребовалась 6 больным; перерыв в лечении сделан 4 пациентам.

Больные были разделены на 2 группы. В 1-ю вошли 15 лиц, у которых развился ДС; медиана возраста – 38 лет (21–72 года); мужчины/женщины 4/11. Во 2-ю группу объединили 13 человек, у которых этот синдром не был выявлен (возраст от 13 до 75 лет; медиана – 33 года; мужчины/женщины 6/7).

Результаты и обсуждение. При поступлении в стационар у 11 (73,3%) больных 1-й группы наблюдалась фебрильная лихорадка (от 38,1 до 40,2°C) и у 4 (26,7%) – субфебрильная (37,0–37,6°C). Во 2-й группе фебрильная температура выявлена только у 3 (23,1%) пациентов, субфебрильная – у 7 (53,8%), нормальная – у 3 (23,1%). Между группами обнаружены значимые различия ($p < 0,05$); по наличию инфекционных осложнений в остром периоде группы были сопоставимы ($p > 0,05$; точный критерий Фишера). Следовательно, лица, имеющие фебрильную температуру при диагностике заболевания, склонны к развитию ДС при лечении весаноидом.

Исследования проводили при диагностике заболевания (до начала приема АТРА) и в динамике терапии. Для анализа 1-й группы были выбраны результаты дня, предшествующего развитию ДС и 1–2-е сутки проявления его клинических сим-

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели больных ОПЛ при постановке диагноза

| Показатель | Полученные значения |
|--|--|
| Гемоглобин, г/л | 85 (53–118) |
| Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$ | 25 (единичные – 187) |
| Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$ | 2,70 (0,45–87) |
| Промиелоциты в периферической крови, $\cdot 10^9/\text{л}$ | 1,19 (0–81,78) |
| Промиелоциты в костном мозге, % | 75,3 (43,2–97,6) |
| Цитогенетические исследования: | |
| число больных | 24 |
| Из них: | |
| обнаружена t(15; 17) | 18 |
| не выявлена | 6 |
| Другие aberrации | 47, XX, +8, t(15; 17) – у 1 больного 47, XY, +8, t(15; 17) – у 1 больного |

птомов. Так как ДС в среднем развивался на 4-й день приема весаноида, показатели 2-й группы также оценивали на 2–4-й (перед развитием синдрома) и 5–7-й дни приема АТРА.

При диагностике заболевания результаты анализов крови двух групп значимо различались лишь по количеству тромбоцитов (табл. 2): в 1-й группе медиана составила $16 \cdot 10^9/\text{л}$, во 2-й – $75 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$). Индекс АПТВ отличался от нормы только у пациентов 1-й группы; он был удлиннен у 53,3% лиц ($p < 0,05$). Во 2-й группе его увеличение наедено у 33,3% больных. В обеих группах выявлено снижение ПТИ относительно нормального ($p < 0,05$); оно наблюдалось у 60% пациентов 1-й и 30% – 2-й группы. Содержание фибриногена было значимо ниже нормы у лиц обеих групп ($p < 0,05$). Гипофибриногемия выявлена у 53,3 и 30% больных 1-й и 2-й групп соответственно. Незначительная гиперфибриногемия установлена у 1 человека 1-й группы и у 1 – 2-й группы (4,25 и 4,5 г/л соответственно). Время ХШа-ЗЭЛ не отличалось от нормальных величин ($p > 0,05$). Его удлинение наблюдалось у 40 и 50%, а укорочение у 33,3 и 20% лиц 1-й и 2-й групп соответственно.

В динамике заболевания у пациентов 1-й группы прослеживалось значимое снижение индекса АПТВ; он нормализовался ($p > 0,05$) на 2–4-е сутки приема АТРА (перед развитием ДС) и составил в среднем 1,13 (удлинение найдено у 38,5%), а на момент развитая ДС снизился до 0,97 ($p < 0,05$) при сравнении с исходными значениями и таковыми перед развертыванием клинической картины синдрома. Подобная динамика показателя не была характерна для пациентов 2-й группы.

Статистический анализ не выявил изменений в динамике ПТИ ни в одной из групп. Как на 2–4-е (снижен у 78,6 и 46,2% больных 1-й и 2-й групп соответственно), так и на 5–7-е (снижен у 66,7 и 30,8%) сутки приема весаноида он был ниже нормы ($p < 0,05$). Однако найдены достоверные различия ПТИ% у лиц 1-й и 2-й групп при развитии клинических симптомов ДС. Время ХШа-ЗЭЛ имело лишь тенденцию к удлинению на 2–4-й день приема весаноида у пациентов

обеих групп. На 5–7-й день оно значимо превысило нормальные величины в обеих группах, составив 13,75 и 15 мин соответственно ($p < 0,05$). У пациентов 1-й группы его удлинение найдено в 57,1%, 2-й – в 69,2% случаев. Концентрация фибриногена нормализовалась у лиц 2-й группы ко 2–4-м суткам терапии АТРА; гипофибриногемия выявлялась только у 15,4%. В 1-й группе данный показатель по-прежнему был снижен относительно нормы и такового во 2-й группе ($p < 0,05$); гипофибриногемия установлена у 64,3% больных. Во время проявления симптомов ДС содержание фибриногена в среднем повысилось по сравнению с исходным уровнем и таковым перед его развитием ($p < 0,05$); оно не отличалось от нормы и результатов 2-й группы ($p > 0,05$); гипофибриногемия выявлялась у 40% лиц.

Количество тромбоцитов у больных 1-й группы ко 2–4-м суткам приема весаноида не отличалось от исходного и также было меньше, чем у больных 2-й группы ($p < 0,05$). Однако при развитии ДС оно повысилось с $19 \cdot 10^9/\text{л}$ до $30 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$; это могло быть связано с трансфузиями данного компонента крови), тем не менее не достигло значений пациентов 2-й группы – $75 \cdot 10^9/\text{л}$.

Содержание гемоглобина, одинаковое в дебюте заболевания у больных обеих групп, различилось на 2–4-й и 5–7-й дни приема весаноида. При статистическом анализе этого показателя в динамике выявлено, что при ДС он снизился как по отношению к исходному уровню, так и по сравнению с днем, предшествующим развитию ДС ($p < 0,05$). У лиц 2-й группы подобной динамики не выявлено ($p > 0,05$).

Концентрация мочевины у больных 1-й группы прогрессивно возрастала: от исходной – 6,1 ммоль/л, до 8,5 ммоль/л в день, предшествующий ДС; при признаках синдрома уровень мочевины составил 11,3 ммоль/л. У пациентов 2-й группы ее содержание значимо не изменялось в течение всего времени приема весаноида. Этот показатель различался между группами ($p < 0,05$). Содержание креатинина у больных двух групп не различалось, однако наблюдалось его повышение ($p < 0,05$) у пациентов 1-й группы при развитии ДС по сравнению с исхо-

Таблица 2

Некоторые показатели свертывающей системы и биохимии крови у больных 1-й и 2-й групп

| Показатель | 1-я группа до приема АТРА | 2-я группа до приема АТРА | p между 1-й и 2-й группами | 1-я группа перед развитием ДС | 2-я группа на 2–4-е сутки терапии АТРА | p между 1-й и 2-й группами | 1-я группа 1–2-е сутки клиники развития ДС | 2-я группа 5–7-е сутки терапии АТРА | p между 1-й и 2-й группами |
|--|---------------------------|---------------------------|------------------------------|-------------------------------|--|------------------------------|--|-------------------------------------|------------------------------|
| Индекс АПТВ | 1,16 (0,84–1,44) | 1,05 (0,97–1,53) | 0,976 | 1,13 (0,92–2,77) | 1,06 (0,7–2,26) | 0,263 | 0,97 (0,78–1,28)** | 1,07 (0,73–1,9) | 0,130 |
| ПТИ, % | 77 (66–96) | 86 (63–108) | 0,232 | 79 (70–90) | 85 (58–108) | 0,072 | 83 (68–93) | 90 (80–108) | 0,018 |
| Фибриноген, г/л | 1,75 (0,97–4,25) | 2,21 (1,0–4,5) | 0,139 | 1,78 (0,5–3,75) | 2,77 (0,5–6,0) | 0,036 | 2,66 (0,64–3,75)** | 3,0 (1,0–5,0) | 0,763 |
| Время ХШа-ЗЭЛ, мин | 8,5 (5,0–65,0) | 11,99 (5,2–65,0) | 0,560 | 9,92 (3,33–28,83) | 9,59 (5,0–37) | 0,686 | 13,75 (7,67–38,5) | 15,0 (6,5–34,0) | 0,942 |
| Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$ | 16 (5–110) | 75 (5–187) | 0,015 | 19 (10–90) | 60 (30–180) | 0,003 | 30 (5–100)* | 75 (45–180) | 0,003 |
| Мочевина, ммоль/л | 6,1 (2,6–13,1) | 5,4 (3,5–9,7) | 0,644 | 8,5 (5,9–14,1)** | 5,9 (3,2–8,6) | 0,021 | 11,3 (4,3–24)** | 6,5 (2,1–13,9) | 0,002 |
| Креатинин, мкмоль/л | 93 (43–171) | 85 (38–188) | 0,661 | 91 (55–153) | 62 (48–111) | 0,263 | 110 (45–214)** | 78 (38–178) | 0,105 |
| Гемоглобин, г/л | 80 (53–114) | 93 (58–118) | 0,159 | 73 (59–93) | 88 (60–109) | 0,025 | 71 (45–87)** | 87 (72–111) | 0,000 |
| Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$ | 3,0 (0,5–87) | 1,7 (0,45–12,1) | 0,357 | 8,1 (0,7–41) | 2,0 (0,5–29,6) | 0,089 | 10,0 (0,2–70,74) | 1,4 (0,4–33,2) | 0,076 |
| Промиелоциты периферической крови, $\cdot 10^9/\text{л}$ | 1,70 (0,1–81,78) | 0,551 (0,0–10,65) | 0,240 | 6,141 (0,08–22,24) | 1,33 (0,0–20,13) | 0,505 | 2,031 (0,0–62,25) | 0,016 (0,0–20,8) | 0,128 |

Примечание. Данные представлены в виде медианы, минимального–максимального значений; * $p < 0,05$ при сравнении показателей одной и той же группы в динамике по критерию Уилкоксона до приема АТРА и 1–2-ми сутками развития клинических симптомов ДС; ** $p < 0,05$ при сравнении показателей одной и той же группы в динамике по критерию Уилкоксона до приема АТРА и днем, предшествующим развитию ДС; # $p < 0,05$ при сравнении показателей одной и той же группы в динамике по критерию Уилкоксона перед развитием ДС и 1–2-ми сутками проявления клинических симптомов ДС.

дным и значением в день, предшествующий развитию синдрома (до 110 мкмоль/л против 93 и 91 мкмоль/л соответственно).

Заключение. Таким образом, к прогностическим критериям развития ДС следует отнести наличие фебрильной температуры, снижение количества тромбоцитов менее $20 \cdot 10^9/\text{л}$ (глубокая степень тромбоцитопении), удлинение индекса АПТВ относительно нормы до начала терапии. Помимо этого таковыми критериями являются: снижение гемоглобина до 73 г/л после назначения ATRA перед развитием ДС, продолжающаяся гипофибриногенемия и глубокая степень тромбоцитопении при одновременном нарастании количества мочевины и креатинина в динамике лечения по сравнению с исходными величинами. Независимо от количества лейкоцитов и промиелоцитов периферической крови изменения перечисленных показателей с высокой долей вероятности могут подтверждать возможность развития ДС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С., Момот А. П. Основы диагностики нарушений гемостаза. – М., 1999.
2. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М., 2001.
3. Баркаган З. С., Момот А. П. // Пробл. клин. мед. – 2005. – № 1. – С. 22–24.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М., 1999.
5. Лабораторные методы исследования системы гемостаза / Под ред. Е. Д. Гольдберга. – Томск, 1980.
6. Липай Н. В. // Клин. лаб. диагн. – 2011. – № 2. – С. 29–32.
7. Папаян Л. П., Хролова П. В. // Лаб. дело. – 1980. – № 11. – С. 666–668.
8. Паровичникова Е. Н., Давидян Ю. Р., Исаев В. Г. и др. // Тер. арх. – 2009. – № 7. – С. 8–15.
9. Савченко В. Г., Паровичникова Е. Н. Острый промиелоцитарный лейкоз. – М., 2010.
10. Самочатова Е. В., Масчан А. А., Алеишникова О. В. и др. // Гематол. и трансфузиол. – 2000. – № 1. – С. 6–11.
11. Самочатова Е. В., Масчан А. А., Алеишникова О. В. и др. // Тер. арх. – 2007. – № 7. – С. 26–30.
12. Barbui T., Falanga A. // Seminars Thromb. Hemost. – 2001. – Vol. 27, N 6. – P. 593–604.
13. De Botton S., Dombret H., Sanz M. et al. // Blood. – 1998. – Vol. 92, N 8. – P. 2712–2718.
14. De la Serna J., Montesinos P., Vellenga E. et al. // Blood. – 2008. – Vol. 111. – P. 3395–3402.
15. Di Bona E., Avvisati G., Castaman G. et al. // Br. J. Hematol. – 2000. – Vol. 108, N 4. – P. 689–695.
16. Falanga A., Consonni R., Marchetti M. et al. // Blood. – 1998. – Vol. 92. – P. 143–151.
17. Frankel S. R., Eardley A. M., Lauwers G. et al. // Ann. Intern Med. – 1992. – Vol. 117. – P. 292–296.
18. Luesink M., Pennings J. L. A., Wissink W. M. et al. // Blood. – 2009. – Vol. 114, N 27. – P. 5512–5521.
19. Marchetti M., Vignoli A., Bani M. R. et al. // Hsematologica. – 2003. – Vol. 88. – P. 895–905.
20. Montesinos P., Bergua J. M., Vellenga E. et al. // Blood. – 2009. – Vol. 113, N 4. – P. 775–783.
21. Nadir Y., Katz T., Sarig G. et al. // Haematologica. – 2005. – Vol. 90. – P. 1549–1556.
22. Sanz M. A., Grimwade D., Tallman M. S. et al. // Blood. – 2009. – Vol. 113, N 9. – P. 1875–1891.
23. Tallman M. S., Andersen J. W., Schiffer C. A. et al. // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 337. – P. 1021–1028.
24. Tallman M. S., Altman J. K. // Hematology. – 2008. – Vol. 13. – P. 391–399.
25. Taraboletti G., Borsotti P., Chirivi R. et al. // Int. J. Cancer. – 1997. – Vol. 70. – P. 72.
26. Warrell R. P., Hugues de The, Wang Z.-Y. et al. // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 329, N 3. – P. 177–189.
27. Warrell R. P. // Haematologia. – 1999. – Vol. 84. – P. 75–77.

Поступила 10.05.11

ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.24-056.43-002.828-053.2:616.155.54-073.537.9

А. В. Семенов, Т. А. Миненкова, Ю. Л. Мизерницкий

ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЯХ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ С ГРИБКОВОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИЕЙ

ФГУ Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздравсоцразвития РФ

*Высокая мобилизационная активность нейтрофилов – способность к моментальной ответной реакции практически на любые внешние стимулы – позволяет использовать их в различных диагностических системах in vitro. К одним из таких методов относится автоматизированная тест-система хемилюминесцентного определения функциональной активности нейтрофилов периферической крови в параллельном ответе на люминол, опсонизированный зимозан, различные антигены. Это позволяет оценить исходную и индуцированную активность фагоцитов, а также ее изменение при добавлении в тест-систему in vitro того или иного аллергена. Использование микрометода хемилюминесцентного определения функциональной активности нейтрофилов крови выявило стимулирующий эффект аллергенов *Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*, *Candida albicans*, *Penicillium notatum*, что может служить дополнительным подтверждением повышенной чувствительности к грибам у детей с аллергическими заболеваниями легких, а следовательно, одним из факторов диагностики и лечебных мероприятий.*

Ключевые слова: грибы, заболевания бронхолегочной системы, сенсibilизация, фагоциты, хемилюминесценция, диагностика