

сравнению с нормальными значениями. Клинически манифестный гемолиз с изменением цвета кожи и мочи, билирубинемией различной степени выраженности и постоянным превышением нормального уровня ЛДГ сыворотки крови в 5–6 раз и более отмечался при размерах ПНГ-клона, превышающих 80%. Изучение динамики ПНГ-клона у 28 больных показало, что у ¼ больных ($n = 7$) наблюдалось постепенное увеличение ПНГ-клона. В том числе нарастание размеров клона на 10% и более отмечено у 3 (10,7%) всех обследованных. У 1 больной за 2,5 года наблюдения клон вырос почти в 3 раза по сравнению с исходным уровнем

(с 30,3 до 82,4%) без существенного влияния на клиническое течение заболевания, несмотря на постепенно нарастающие признаки скрытого гемолиза. У 3 больных отмечено снижение содержания клеток с ПНГ-фенотипом, вплоть до исчезновения (у 1 больного с исходным клоном 1,3%). В этой подгруппе тенденция к уменьшению уровня патологических клеток наблюдалась у 1 больной с первично определенным клоном 80,7%. Что касается большей части больных АА/ПНГ – 13 (46,4%) в подгруппе и 5 больных с отсутствием патологического клона, то данные проточной цитометрии у них оставались стабильными.

Определение генетических полиморфизмов CCR5-Δ32 и CCR2-64I у доноров и ВИЧ-1-инфицированных больных

Глинщикова О.А., Февралева И.С., Макарик Т.В., Пивник А.В., Судариков А.Б.

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва; Московский клинический научно-практический центр департамента здравоохранения Москвы

Введение. Полиморфизмы генов, кодирующих хемокиновые рецепторы CCR5 и CCR2, которые являются ко-рецепторами для вируса ВИЧ-1, могут влиять на вероятность заражения и течение ВИЧ-инфекции. Гомозиготная мутация CCR5-Δ32, при которой на поверхности клеток отсутствует функциональный белок CCR5, полностью препятствует проникновению вируса в клетки хозяина. По сравнению с носителями нормального генотипа у больных с гетерозиготной мутацией CCR5-Δ32 медленнее развиваются симптомы СПИДа, меньше вирусная нагрузка, медленнее снижается количество CD4⁺Т-клеток. В отношении других полиморфизмов генов (CCR5-59029, CCR2-64I, SDF1-3'A и др.), связанных с проникновением ВИЧ-1 в клетки, данные литературы не так однозначны. Кроме того, было показано, что распространенность этих мутаций отличается у разных этнических групп. Так, частота мутации CCR5-Δ32 у представителей европеоидной расы значительно выше, чем у африканцев и азиатов. Для русских и украинцев частота гетерозиготной мутации CCR5-Δ32 составляет в среднем 21%.

Цель работы. Определение частоты генотипов CCR5-Δ32 и CCR2-64I у доноров и ВИЧ-1-инфицированных больных (ВИЧ⁺).

Материалы и методы. Исследовано 59 образцов ДНК ВИЧ⁺-больных и 77 образцов ДНК доноров. Мультиплексную ПЦР в режиме реального времени для определения полиморфизмов CCR5-Δ32 и CCR2-64I проводили с праймерами, разработанными с помощью программы Primer 3.0, с наборами реагентов фирмы "Синтол" в соответствии с инструкцией.

Результаты и обсуждение. Гетерозиготная мутация CCR5-Δ32 выявлена у 20,8% доноров и 13,6% ВИЧ⁺-больных. Гомозиготная мутация CCR5-Δ32 – у 2,6% доноров и не обнаружена у ВИЧ⁺-больных. Гетерозиготная мутация CCR2-64I выявлена у 22,1% доноров и 23,7% ВИЧ⁺-больных. Гомозиготная мутация CCR2-64I выявлена у 2,6% доноров и не обнаружена у ВИЧ⁺-больных.

Заключение. Выявленные нами частоты распространения мутаций CCR5-Δ32 и CCR2-64I совпадают с данными литературы. Получены статистически значимые различия по частоте встречаемости генотипов CCR5-Δ32 в группах доноров и ВИЧ-инфицированных. По результатам частотного анализа в группе ВИЧ-инфицированных данная мутация встречается в гетерозиготном состоянии в 1,5 раза реже ($p < 0,05$), чем у доноров, а в гомозиготном не встречается вообще. Полученные результаты говорят в пользу гипотезы о протективных свойствах мутантного аллеля CCR5-Δ32.

Рестрикция гуморального иммунного ответа на антигены тромбоцитов систем HPA и HLA у гематологических больных

Головкина Л.Л., Атрощенко Г.В., Пушкина Т.Д., Васильева М.Н., Михайлова Е.А.

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

Введение. Аллоиммунизация гематологических больных к антигенам систем HPA (Human Platelet Antigens) и HLA (Human Leukocyte Antigens) класса I является одним из основных иммунологических осложнений трансфузионной терапии тромбоцитами. В инициации гуморального иммунного ответа важную роль играют молекулы HLA класса II: аминокислотный состав пептидсвязывающих сайтов иммунокомпетентных клеток влияет на презентацию чужеродных белков рецепторам Т-лимфоцитов. Полиморфизм антигенов систем HPA и HLA, определяемый заменами аминокислот, влияет на презентацию иммуногенных олигопептидов вследствие изменения их пространственной конфигурации. HLA-рестриктированные механизмы аллоиммунизации на антигены систем HLA и HPA в трансфузиологии изучены недостаточно.

Цель работы. Изучение влияния HPA- и HLA-генотипа больного на антителообразование при трансфузиях тромбоцитов.

Материалы и методы. Обследованы 29 больных апластической анемией (АА), 18 – острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), 20 – острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), 300 доноров. Тканевое типирование локусов HLA-DRB1, -DQB1 (низкое и высокое разрешение) выполняли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с секвенс-специфическими праймерами, генотипирование локусов HPA-1, -2, -3, -4, -5, -6, -15 – методом ПЦР с аллель-специфическими праймерами. Сопоставление результатов иммуноферментного анализа с нативными и лишенными HLA тромбоцитами, микролимфоцитотоксического теста применяли для выявления и определения направленности антител, тромбоциты доноров с известным HPA-генотипом применяли для изучения специфичности анти-HPA-антител.

Результаты и обсуждение. Способность к антителообразованию у больных зависела от нозологической формы заболеваний, которые по частоте аллоиммунизации можно представить в следующем порядке: АА – ОМЛ – ОЛЛ. Опре-

делены маркеры предрасположенности к образованию: антител анти-NPA-1b у больных ОЛЛ – ген *HLA-DRB1*07:01* и генотип *HLA-DRB1*07:01, -DQB1*02, *03:01*; антител анти-NPA-5b у больных ОМЛ – ген *HLA-DQB1*02*, полиспецифических антител анти-HLA у больных АА – *HLA-DQB1*03:01*. У больных ОМЛ с анти-HLA- и анти-NPA-антителами с большей частотой выявляли гены *HLA-DRB1*07:01* и *-DQB1*02*. Частота аллоиммунизации не зависела от количества трансфузий, а определялась исключительно HLA-генами больного.

Заключение. Аллоиммунизация к антигенам систем HPA и HLA зависит от нозологической формы заболевания. Генетические маркеры предрасположенности к инициации гуморального иммунного ответа на аллоантигены систем HPA и HLA являются определяющими. Практическая значимость результатов: больным с маркерами предрасположенности к образованию анти-HLA-антител предпочтительно переливать аппаратные тромбоконцентраты, больным с маркерами предрасположенности к образованию анти-NPA-антител – тромбоциты от NPA-совместимых доноров.

Недостаточность трансплантата при трансплантации аллогенного костного мозга у больных апластической анемией

Голубовская И.К., Рудакова Т.А., Боровкова А.С., Успенская О.С., Бабенко Е.В., Бархатов И.М., Алянский А.Л., Кулагин А.Д., Афанасьев Б.В.

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им.Р.М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова

Введение. Трансплантация аллогенного костного мозга (алло-ТКМ) является единственным радикальным методом лечения апластической анемии (АА). Среди актуальных проблем ТКМ при АА, особенно у тяжело предлеченных больных, остается недостаточность трансплантата (НТ), включающая первичное неприживление, вторичное отторжение и тяжелую гипофункцию.

Цель работы. Оценить частоту первичного неприживления, вторичного отторжения и тяжелой гипофункции трансплантата и факторы, влияющие на качество приживления трансплантата.

Материалы и методы. В анализ включены 52 больных АА, в их числе 40 –приобретенной АА (ПАА) и 12 – конституциональной АА (КАА), в том числе 9 больных анемией Фанкони (АФ), 3 – анемией Даймонда–Блекфена (ДБА), получившие в период 05.1999 – 12.2013 алло-ТКМ от HLA-совместимого родственного донора ($n = 25$), HLA-совместимого неродственного донора ($n = 26$), гаплоидентичного донора ($n = 1$). Медиана возраста на момент проведения ТКМ составила 17 (2–38) лет (ПАА – 19 лет, КАА – 11 лет). Медиана времени от момента установления диагноза до момента проведения ТКМ составила при ПАА 20 (1–89) мес, при КАА 24 (8–247) мес. Флударабинсодержащие режимы были применены у 32 (80%) больных ПАА, у всех (100%) больных КАА. Оценивали факторы, потенциально влияющие на качество приживления трансплантата, такие как возраст, количество трансфузий эритроцитов и тромбоцитов, концентрация ферритина до ТКМ, тип донора, кондиционирование и базовые характеристики трансплантата.

Результаты. НТ зарегистрирована у 21 (40%) больного (у 17 больных ПАА, у 1 – АФ, у 3 – ДБА), в том числе первич-

ное неприживление у 8 (у 5 больных ПАА, у 1 – АФ, у 2 – ДБА), отторжение трансплантата у 7 больных (у 6 больных ПАА, у – ДБА). У 6 больных ПАА имелись признаки гипофункции трансплантата (персистенция панцитопении в течение более 6 мес после ТКМ на фоне полного донорского химеризма). Сравнительная характеристика групп с НТ и устойчивым приживлением трансплантата (ПТ) приведена в **таблице**.

Статус на момент ТКМ, медиана	НТ (n = 21)	ПТ (n = 31)	p
Возраст, годы	15 (3–37)	16 (6–37)	0,07
Период "диагноз – ТКМ", мес	20 (1–205)	8,2 (1–93)	0,11
Концентрация ферритина, мкг/л	2150 (444–13 000)	1382 (336–4830)	0,09
Количество трансфузий эритроцитов, доз	58 (6–670)	30 (7–130)	0,04
Количество трансфузий тромбоцитов, доз	60 (11–340)	20 (8–100)	0,01
Неродственный донор	13 (62%)	14 (45%)	0,18
Флударабин в режиме кондиционирования	18 (86%)	26 (84%)	0,6
Количество NC, • 108/кг	3,3	3,5	0,5
Количество CD34+, • 106/кг	4	3,8	0,5

Заключение. Высокая частота первичного неприживления, отторжения и гипофункции трансплантата у больных АА связана с поздним направлением больных на ТКМ, аллосенсибилизацией и перегрузкой железом в результате множественных гемотрансфузий.

Гетерогенность острого миелоидного лейкоза с транслокацией t(8;21)(q22;q22)

Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Зюзгин И.С., Карягина Е.В., Кострома И.И., Мартыненко Л.С., Петрова Е.В., Цыбакова Н.Ю., Иванова М.П., Тиранова С.А., Потихонова Н.А., Абдулкадыров К.М.

ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России; Ленинградская областная клиническая больница; ГБУЗ Городская больница №15, Санкт-Петербург

Введение. Среди больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) из группы благоприятного прогноза, которая характеризуется наличием t(15;17), t(8;21) и inv(16), нередки случаи рецидива и/или резистентности к химиотерапии (ХТ). Этим больным, как и больным с неблагоприятными вариантами кариотипа, показана трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ГТСК).

Цель работы. Охарактеризовать клинико-гематологическую вариабельность ОМЛ с транслокацией t(8;21) и выделить признаки, сопряженные с агрессивным течением.

Материалы и методы. Осуществлен ретроспективный анализ результатов обследования 44 больных и лечения 36 больных ОМЛ с t(8;21) в возрасте от 11 до 70 лет. Проведено исследование кариотипа методом GTG, а также изучение мутационного статуса генов *FLT3*, *NPM1*, *NRAS* и *c-Kit* методом ПЦР-диагностики.

Результаты и обсуждение. У 82% больных верифицирован М2-вариант по классификации FAB. Остальные случаи представлены М1- и М4-вариантами. У 1 больного диагностирован вторичный ОМЛ. У 24 больных выявлены дополнитель-