

посттрансфузионных инфекционных осложнений. Причиной отсутствия статистики доказанных посттрансфузионных вирусных осложнений является не отсутствие самих случаев, а сложность процесса "обратного трекинга", датирование и множественность возможных источников инфицирования. Поэтому проведение молекулярно-эпидемиологических исследований с целью определения сходства нуклеотидных последовательностей геномов вирусов ГВ и ГС с помощью доказательного филогенетического анализа, эволюции вирусов ГС и ГВ, мутаций, варибельности и полиморфизма отдель-

ных антигенов и областей вирусных геномов у вероятных пар донор-реципиент в популяции онкогематологических больных имеет принципиальное значение для подтверждения или опровержения нозокомиального инфицирования. Для реализации филогенетического анализа также требуется как можно более точно определить дату вероятного события "инфицирование", что возможно только при постоянном, непрерывном мониторинговании расширенного вирусологического статуса и реципиентов, и доноров компонентов крови и костного мозга.

### Неинвазивные методы мониторинга процессов свертывания крови и фибринолиза в режиме реального времени

Гурия Г.Т.<sup>1,2</sup>, Ивлев Д.А.<sup>1</sup>, Гурия К.Г.<sup>2</sup>, Узлова С.Г.<sup>1</sup>, Джумаева Ш.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>Московский физико-технический институт, Москва

**Введение.** В связи с распространенностью острых патологий, вызываемых нарушениями в системе гемостаза, разработка неинвазивных методов контроля агрегатного состояния крови в режиме реального времени представляется актуальной задачей.

**Цель работы.** Разработка программно-аппаратного комплекса для мониторинга быстротекающих процессов свертывания крови и фибринолиза в системах *in vitro* и *in vivo*.

**Материалы и методы.** В работе использована оригинальная установка для акустической регистрации процессов смены агрегатного состояния в движущейся крови. Как инициация свертывания крови, так и активация фибринолиза осуществлялась программируемым инжектором.

**Результаты и обсуждение.** Исследование показало, что разработанный программно-аппаратный комплекс позволяет эффективно управлять развитием процессов свертывания крови и фибринолиза в режиме реального времени. Найден режимы введения стрептокиназы, приводящие к полному растворению фибриновых сгустков.

**Заключение.** Разработанный подход представляется перспективным в связи с созданием методов мониторинга в режиме реального времени процессов свертывания крови и фибринолиза у пациентов. Установку можно использовать для оценки эффективности новых фибринолитиков и отработки протоколов их введения.

### Эффективность переливаний тромбоцитного концентрата больным острым миелоидным лейкозом

Даваасамбуу Б., Грицаев С.В., Глазанова Т.В., Потихонова Н.А., Мартынкевич И.С., Четкин А.В.

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

**Введение.** Эффективность трансфузий тромбоцитного концентрата (ТК) зависит от иммунных и неиммунных факторов.

**Цель работы.** Охарактеризовать больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) с неэффективными трансфузиями ТК во время индукции ремиссии (ИР) и высокодозной химиотерапии (ВХТ).

**Материалы и методы.** Осуществлен ретроспективный анализ истории болезни 41 больного при проведении ИР и 58 больных при проведении ВХТ. Для ИР была использована стандартная схема "7+3". В состав ВХТ входил цитарабин в разовой дозе  $\geq 1 \text{ г/м}^2$  в режиме монотерапии или в комбинации с антрациклинами. Эффективность трансфузий ТК оценивали по скорректированному приросту тромбоцитов через 24 ч. Эффективными рассматривали случаи с приростом тромбоцитов на  $\geq 4,5 \cdot 10^9/\text{л}$ .

**Результаты.** Число больных с эффективностью не менее 50% трансфузий ТК было больше при проведении ВХТ – 77,6 против 51,2% при ИР. Напротив, число больных с эффективностью менее 50% трансфузий ТК было больше в период ИР – 48,4 против 22,4%. Не выявлено значимых различий среди больных с разной эффективностью трансфузий ТК по возрасту, вариантам классификации ВОЗ, варианту прогноза по шкале ELN и характеру ответа на лечение. Вместе с тем среди больных с миелоидными вариантами было больше случаев с эффективно-

стью не менее 50% трансфузий ТК;  $p = 0,029$ . Напротив, в группе с моноцитарными вариантами ОМЛ было значимо больше число случаев с эффективностью менее 50% трансфузий;  $p = 0,001$ . Эти группы больных различались и по частоте токсических осложнений 2–4-й степени – 80 и 52,4% соответственно;  $p = 0,062$ . Обнаружено также ухудшение общей выживаемости (ОВ) больных с концентрацией тромбоцитов до начала трансфузий ТК  $\leq 10 \cdot 10^9/\text{л}$  – 6,5 против 10 мес (медиана) у больных с концентрацией тромбоцитов  $> 10 \cdot 10^9/\text{л}$ ;  $p = 0,049$ . Установлена зависимость частоты эффективных трансфузий от прогностического варианта кариотипа ( $p = 0,045$ ) и наличия или отсутствия полной ремиссии на момент инициации ВХТ ( $p = 0,042$ ). Одновременно констатировано значимое ухудшение медианы ОВ больных с частотой эффективных трансфузий ТК менее 50% – 9 мес и не достигнута медиана ОВ у больных с эффективностью не менее 50% трансфузий ТК;  $p = 0,008$ .

**Заключение.** Установлено, что эффективность трансфузий ТК больным ОМЛ зависит от биологического фенотипа заболелания (морфология бластных клеток, активность болезни, вариант кариотипа). Полученные данные позволяют расширить спектр неиммунных факторов, негативно влияющих на эффективность переливаний ТК, и более точно прогнозировать объем трансфузионной терапии.

### Роль посттрансплантационной терапии у больных множественной миеломой

Дарская Е.И., Подольцева Э.И., Бабенко Е.В., Мурамы-Занузи Н.Э., Осипов Ю.С., Вавилов В.Н., Эстрина М.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, больница №31, Санкт-Петербург

**Введение.** В настоящее время у больных с вновь диагностируемой множественной миеломой (ММ) проводится

как одна, так и tandemная трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Вопрос о

времени выполнения ауто-ТГСК и необходимом количестве трансплантаций, выборе поддерживающей терапии до сих пор остается открытым.

**Цель работы.** Определить тактику поддерживающей терапии у больных ММ после ауто-ТГСК.

**Материалы и методы.** 140 больных ММ в возрасте от 22 до 66 лет (средний возраст 50,6 года) в качестве первой линии получили одну или две ауто-ТГСК. IA стадия диагностирована у 6 (4,2%) больных, ПА стадия – у 28 (20%), ПБ – у 1 (0,7%), ША – у 96 (68,5%), ШБ – у 8 (5,7%) больных. Индукцию ремиссии по схеме VAD получали 59 (42,1%) больных, бортезомибсодержащими схемами – 72 (51,4%), другими схемами – 7 (5%). До ауто-ТГСК полный ответ (ПО) достигнут у 48 (34,2%), частичный ответ (ЧО) – у 60 (42,8%), стабилизация заболевания (СЗ) – у 27 (19,2%), прогрессия (ПЗ) – у 3 (2,1%) больных. Одна ауто-ТГСК проведена у 81 (57,8%), две ауто-ТГСК – у 58 (41,4%) больных. Поддерживающую терапию после ауто-ТГСК получали 85 (60,7%) больных: реафероном – 16, глюкокортикостероидами (ГКС) – 20, бортезомибсодержащую терапию – 23, противоопухолевыми иммуномодуляторами – 20 больных; поддерживающую терапию не получали 55 (39,2%) больных.

**Результаты и обсуждение.** 8-летняя выживаемость без прогрессии (ВБП) у больных, не получавших поддер-

живающую терапию, составила 9% по сравнению с 29% в группе больных с поддерживающей терапией. Медиана ВБП 40 и 34 мес соответственно ( $p = 0,02$ ). 5-летняя ВБП зависит от вида поддерживающей терапии: в группе больных, получавших интерферон, – 6%, ГКС – 33%, бортезомибсодержащие схемы – 60%, противоопухолевые иммуномодуляторы – 29% ( $p = 0,001$ ). После одной ауто-ТГСК 69 больных достигли ПО или почти ПО, 5-летняя ВБП больных этой группы, получавших интерферон, составила 18%, противоопухолевые иммуномодуляторы – 31%, ГКС – 45%, бортезомибсодержащие схемы – 50% ( $p = 0,1$ ), медиана ВБП была 22, 33, 50 и 55 мес соответственно. В группе больных, достигших после одной ауто-ТГСК только ЧО, 5-летняя ВБП у больных, получавших бортезомиб, составила 100%; у больных, получавших другие виды поддерживающей терапии, 5-летняя ВБП равнялась 0 ( $p = 0,06$ ). Медиана ВБП у больных, получавших терапию бортезомибом, не достигнута; у больных, получавших ГКС, составила 45 мес, интерферон – 18 мес, противоопухолевые иммуномодуляторы – 40 мес.

**Заключение.** Поддерживающая терапия бортезомибом увеличивает выживаемость без прогрессии у больных ММ после одной и двух ауто-ТГСК.

### Молекулярные механизмы соматического гипермутагенеза генов иммуноглобулинов

Демидова Е.Ю., Сури В.Л., Путинцева А.А., Доронина Л.О., Оловникова Н.И., Эршлер М.А., Жеребцова В.А., Менделеева Л.П., Савченко В.Г.

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

Соматический гипермутагенез генов иммуноглобулинов – естественный биологический процесс, протекающий в герминальных центрах и обеспечивающий повышение аффинности синтезируемых В-лимфоцитами антител к различным антигенам. Среди многочисленных вопросов, связанных с соматическим гипермутагенезом генов иммуноглобулинов, принципиально не решенным остается один: какие факторы обуславливают столь узкую и специфичную направленность этого процесса. Почему мутирует именно перестроенный *VDJ*-ген, а не какие-либо другие участки генома? Данная работа является частью исследования, посвященного попытке приблизиться к ответу на этот вопрос. Определена первичная структура клоноально перестроенных и мутированных *VDJ*-генов с фланкирующими участками в образцах ДНК 14 больных множественной миеломой и 3 культур человеческих В-лимфоцитов, продуцирующих моноклональные антитела. Общая длина прочитанных нуклеотидных последовательностей составила около 30 000 пн.

Анализ точечных мутаций показал, что мутагенез может охватывать участок вокруг *VDJ*-гена как минимум в 4000 пн, что существенно превышает оценки, сделанные ранее другими исследователями. Во всех исследованных образцах ДНК выявлены масштабные дефекты (делеции, дупликации, инсерции) в непосредственной близости от 3'-концов *VDJ*-генов. По всей вероятности, исходным событием при их возникновении является двунитевой разрыв ДНК. Возможно, именно создание такого первичного разрыва служит пусковым механизмом для начала соматического мутагенеза. Показано, что 3'-область J-сегмента очень редко затрагивается процессом соматического гипермутирования. На 3'-концах V- и J-сегментов выявлены комплементарные друг другу консервативные последовательности длиной 12 нуклеотидов, что позволило смоделировать структурный элемент, который может распознаваться гипотетическим белковым фактором, направляющим соматический гипермутагенез генов IgH.

### Клиническая эффективность азациитидина при миелодиспластическом синдроме

Дудина Г.А., Голенков А.К., Катаева Е.В., Инюткина Н.В., Черных Ю.Б., Митина Т.А., Луцкая Т.Д., Трифонова Е.В., Высоцкая Л.Л., Захаров С.Г., Белоусов К.А.

ФБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

**Цель работы.** Изучение клинической эффективности азациитидина при миелодиспластическом синдроме (МДС) РАИБ2.

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находилось 7 больных (4 женщины и 3 мужчины) МДС РАИБ2 IPSS высокого риска. Средний возраст 62 года. С помощью цитогенетических исследований костного мозга у 4 больных выявили хромосомные нарушения, заключающиеся во множественных клональных перестройках, из них у 3 имелся нормальный кариотип. Азациитидин вводили по 75 мг/м<sup>2</sup> ежедневно п/к с 1-го по 7-й день, циклами по 6 нед. Всего проведено от 4 до 7 циклов.

**Результаты и обсуждение.** После 4 циклов лечения азациитидином отмечено снижение бластных клеток в костном

мозге с  $16,4 \pm 0,2\%$  в начале лечения до  $5,4 \pm 0,7\%$  после проведения 4 циклов ( $p < 0,005$ ). Средняя концентрация Нб до проведения 1-го цикла –  $76 \pm 0,4$  г/л, после 4 циклов –  $98 \pm 0,7$  г/л ( $p > 0,05$ ). По стандартным критериям Cheson получены следующие результаты: полный ответ – у 1 больного, стабилизация состояния – у 2, костномозговая ремиссия – у 4. Средняя длительность ответа 3,5 мес. Общая и миелотоксичность препарата, которая могла бы повлиять на межкурсовой интервал или стать причиной уменьшения дозы препарата, в процессе лечения не выявлена.

**Заключение.** Лечение азациитидином МДС РАИБ2 (медиана лечения 4 цикла по 6 нед) позволило получить полный ответ у 14% , костно-мозговую ремиссию у 57% больных.