

группы лимфом в 2,2 раза ($p < 0,02$), что говорит о суммации эффектов минорных аллелей. Для полиморфного локуса *GSTM1* отмечена большая частота делеционного генотипа в группе больных с индолентными лимфомами по сравнению с популяционной выборкой и агрессивными НХЗЛ, что позволило оценить вклад делеции в гене *GSTM1* в предрасположенность к развитию индолентных вариантов заболевания. Выявлено, что у носителей мутантного генотипа *GSTM1* риск развития индолентных НХЗЛ увеличен в 2 раза по срав-

нению с носителями нормального генотипа ($OR = 1,96$, С.И. [1,072–3,581]; $p < 0,02$).

Заключение. Разнонаправленное влияние однонуклеотидных замен в генах фолатного цикла *MTHFD1* и *SHMT1* и делеции в гене *GSTM1* на возникновение индолентных и агрессивных вариантов НХЗЛ может говорить о разных молекулярных механизмах опухолевой трансформации и требует исследования комплекса генов с целью определения предрасположенности к развитию НХЗЛ.

Абсолютная лимфоцитопения: фактор неблагоприятного прогноза при всех стадиях первичной лимфомы Ходжкина

Т.И. Богатырева, В.В. Павлов, О.А. Конова, С.Е. Хаит

ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздравсоцразвития России, Обнинск

Введение. Лимфоцитопения входит в перечень семи факторов риска, составивших Международный прогностический индекс (МПИ) для больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) III–IV стадии [Hasenclever, Diehl, 1998]. Учитывают снижение в периферической крови абсолютного (менее $0,6 \times 10^9/\text{л}$) или относительного (менее 8%) содержания лимфоцитов. Наш анализ 474 больных ЛХ III–IV стадии, пролеченных по схеме СОРР в период 1974–1989 гг., подтвердил прогностическую значимость абсолютной лимфоцитопении; однако относительная лимфоцитопения, часто сопутствующая лейкоцитозу, не ассоциировалась с учащением неудач лечения [Bogatyeva et al., 2004]. Цель данной работы состояла в оценке вклада абсолютной лимфоцитопении в неудачи современных программ лечения первичной ЛХ.

Материалы и методы. В период 1998–2012 гг. в МРНЦ было пролечено 580 первичных больных ЛХ, распределенных в 4 прогностические группы: 1-я группа ($n = 41$) I–II стадия без факторов риска; 2-я группа ($n = 170$) I–II стадия с факторами риска (МТИ не менее 0,35, E-стадия, более 3 вовлеченных областей, B-симптомы); 3-я группа ($n = 173$) III–IV стадия без факторов риска, принятых в МРНЦ; 4-я группа ($n = 196$) III–IV стадия с факторами риска МРНЦ (лимфоидное истощение или нодулярный склероз II типа, перикардит, поражение костей/костного мозга). Больным 1–3-й групп назначали схему АВВД, в 4-й группе применяли ВЕАСОРР. Прогностический индекс каждого больного определяли по сумме факторов риска МПИ: мужской пол, возраст старше 45 лет, IV стадия, альбумин ниже 40 г/л, гемоглобин ниже 105 г/л, лейкоцитоз выше $15 \times 10^9/\text{л}$; лимфоцитопенией считали число клеток менее $0,9 \times 10^9/\text{л}$. Индекс МПИ не менее 4 баллов относили к неблагоприятному прогнозу. Оценивали 5-летнюю общую выживаемость (ОВ) и свободу от прогрессирования (FFP). Медиана наблюдения для всех больных составила 60 мес (12–156 мес).

Результаты и обсуждение. Доли больных с МПИ не менее 4 баллов в 1, 2, 3 и 4-й группах распределились как 0%, 0%, 8% и 20%. Встречаемость абсолютной лимфоцитопении составила 2%, 10%, 9% и 20% соответственно, причем часть этих случаев в 3-й (7%) и 4-й группах (13%) приходилась на больных с МПИ 0–3. Результаты лечения при МПИ не менее 4 были хуже, чем у больных с МПИ 0–3: FFP в 3-й группе была 67% против 85% ($p = 0,069$), а в 4-й группе 53% против 77% ($p = 0,002$); ОВ в 3-й и 4-й группах была, 72% против 97% соответственно; $p = 0,001$ и 71% против 88%; $p = 0,059$. Самостоятельную прогностическую значимость лимфоцитопении оценивали в 1–2-й группах и среди больных 3–4-й групп, имевших МПИ 0–3. В 1-й группе единственным случаем ранней прогрессии отмечен у больного с содержанием лимфоцитов $0,78 \times 10^9/\text{л}$, ОВ для всей группы составила 100%. Во 2-й группе, у 17 больных с лимфоцитопенией FFP была 43% против 91% ($p = 0,001$), а ОВ 57% против 95% ($p = 0,001$). В 3-й группе, у 12 больных с лимфоцитопенией FFP составила 67% против 87% ($p = 0,055$), без статистически значимого снижения ОВ (90% против 97%, статистически незначимо). В 4-й группе, у 26 больных с лимфоцитопенией FFP составила 53% против 78% ($p = 0,013$), а ОВ 62% против 91% ($p = 0,039$).

Заключение. При планировании лечения первичной ЛХ всех стадий сниженное содержание лимфоцитов периферической крови (ниже $0,9 \times 10^9/\text{л}$) должно учитываться как дополнительный фактор неблагоприятного прогноза. При ранней стадии (I–II) и благоприятной поздней (III–IV) стадии без факторов риска у таких больных вместо схемы АВВД необходимо назначать ВЕАСОРР-21. При III–IV стадии с факторами неблагоприятного прогноза (лимфоидное истощение или нодулярный склероз II типа, перикардит, вовлечение костей или костного мозга) методом выбора для больного с исходной лимфоцитопенией является ВЕАСОРР-14.

Трансфузии лимфоцитов донора в аплазии после химиотерапии при рецидиве лейкоза после трансплантации аллогенного костного мозга.

Р.Ф. Богданов, Л.П. Менделеева, Л.С. Любимова, И.В. Гальцева, Л.А. Кузьмина, Е.И. Желнова, Е.М. Грецов, А.В. Мисюрин, Е.В. Домрачева, Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко

ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

Введение. Рецидив лейкоза после трансплантации аллогенного костного мозга (алло-ТКМ) ограничивает успехи данного вида лечения. Применение химиотерапии с последующими трансфузиями лимфоцитов донора (ТЛД) направлено на максимальное удаление опухолевой массы и индукцию эффекта трансплантат против лейкоза. Целью исследования было изучение эффективности ТЛД в период аплазии после проведения химиотерапии по поводу рецидива лейкоза у реципиентов аллогенного костного мозга.

Материалы и методы. В исследование включены 22 больных (17 – ОМЛ, 3 – ОЛЛ, 2 – ХМЛ) с гематологическим рецидивом заболевания после алло-ТКМ от родственного НЛА-совместимого донора: 15 мужчин и 7 женщин в возрасте 16–60 лет (медиана возраста 27 лет). Предтрансплантац-

онное кондиционирование выполняли по миелоаблативной программе (БУ + ЦФ) у 18 больных и в режиме пониженной интенсивности (Флод + БУ + АТГ) у 4 больных. Рецидив лейкоза был диагностирован через 6,2 мес (3–51 мес) после алло-ТКМ. Лимфоциты донора переливали после проведения курса химиотерапии в период миелотоксического агранулоцитоза. ТЛД выполняли 1 раз в неделю ($n = 9$) или с интервалом 2–4 нед ($n = 13$). Количество трансфузий на одного больного составило от 2 до 4. При этом суммарное количество перелитых лимфоцитов варьировало от $3,1$ до $6,5 \times 10^8$ клеток/кг (медиана $4,1 \times 10^8$ клеток/кг), количество $CD3^+$ -клеток колебалось от 0,1 до $4,48 \times 10^8 CD3^+$ -клеток/кг (медиана $2,26 \times 10^8 CD3^+$ -клеток/кг). Всего выполнено 63 ТЛД. После каждой ТЛД осуществляли введение ИЛ-2 (2–9 млн МЕ). Мониторинг

химеризма осуществляли с помощью ПЦР-анализа, FISH-исследования центров по X и Y-хромосоме.

Результаты и обсуждение. Ремиссия заболевания была достигнута у 16 (72,7%) из 22 больных (13 – ОМЛ, 1 – ОЛЛ, 2 – ХМЛ) и подтверждена полным донорским химеризмом. Медиана продолжительности наблюдения за больными составила 5 мес (1–109 мес). У 10 из 16 больных развился рецидив через 4,5 мес (1–6 мес), у 6 – сохраняется ремиссия заболевания в течение 25,5 мес (3–109 мес). У 6 (27,3%) проведенная терапия не обеспечила достижение ремиссии (ОЛЛ – 2, ОМЛ – 4). Острая РТПХ была диагностирована у 12 больных (I–II степени – у 4; III–IV степени – у 8). У 10

больных манифестировала на фоне ремиссии заболевания, у 7 – рецидив лейкоза через 1–6 мес (медиана 4 мес), у 2 из этой группы ремиссия не достигнута. У 10 больных РТПХ не выявлялась, из них у 6 больных была подтверждена ремиссия с полным донорским химеризмом, продолжительность которой составила 4,5 мес (1,5–109 мес), в дальнейшем у 3 больных развился рецидив через 1,5–5 мес. На прорвационную терапию 4 больных не ответили.

Заключение. Использование ТЛД в комбинации с ИЛ-2 в период аплазии после курса химиотерапии является эффективным методом лечения посттрансплантационного рецидива лейкоза.

Предоперационный гемостазиологический пейзаж в "гематологической хирургии"

А.Ю. Буланов, В.М. Городецкий, О.В. Щербакова, И.Б. Рязанова, Н.Н. Судейкина, Е.М. Шулуто, К.И. Данишян, А.В. Гржимоловский, Е.Е. Карпов, Т.Ю. Полянская

ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

Введение. Важным аспектом эффективности и безопасности хирургического лечения при заболеваниях системы крови является контроль состояния системы гемостаза. В настоящее время в распоряжении клиницистов имеется широкий арсенал средств как для обеспечения системного гемостаза при геморрагических заболеваниях, так и анти-тромботической профилактики. На основании накопленного опыта и исследовательских данных разработаны алгоритмы использования этих препаратов, стандарты терапии и профилактики. Цель исследования – оценить адекватность стандартной гемостазиологической подготовки пациентов "гематологической хирургии".

Материалы и методы. В проспективное скрининговое исследование включено 143 больных (67 мужчин и 76 женщин) в возрасте от 19 до 72 лет (медиана возраста 42 года) с патологией системы крови, оперированных в плановом порядке под эндотрахеальной анестезией. Нозологические формы в основном были представлены следующими диагнозами: гемофилия А, лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ), идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), сублейкемический миелоз. Больным выполняли спленэктомию, преимущественно лапароскопическим доступом, эндопротезирование крупных суставов. В зависимости от наличия и характера имеющихся нарушений гемостаза проводили соответствующую подготовку. Для этого использовали трансфузии СЗП, концентрата тромбоцитов, введение рекомбинантного активированного VII фактора свертывания, концентраты VIII или IX факторов свертывания, назначение кортикостероидов. Больным, отнесенным в группу высокого

риска по развитию тромбоэмболических осложнений, назначали низкомолекулярные гепарины. Все указанные средства использовали по стандартной схеме в стандартных дозировках. После проведения вводной анестезии, непосредственно перед началом оперативного вмешательства проводили контроль гемостаза с помощью тромбоэластографии. В качестве критерия компенсации состояния системы гемостаза оценивали показатель CI. При его выходе за пределы нормальных значений (± 3) пациентов относили к группе "отсутствия компенсации системы гемостаза".

Результаты и обсуждение. По данным ТЭГ состояние системы гемостаза у 36 (25%) больных с заболеваниями крови на момент начала оперативного вмешательства после проведения стандартной гемостазиологической подготовки было оценено как "некомпенсированное". При этом чаще отмечена склонность к кровоточивости – у 25 (17,3%). Тенденция к повышенному тромбообразованию наблюдалась у 11 (7,7%) "некомпенсированных" больных. Причинами нарушений гемостаза являлись как недостаточная подготовка (в обеих категориях больных), так и избыточная гемостатическая терапия у больных "геморрагических нозологий".

Заключение. Наиболее проблемными категориями больных по результатам исследования ("некомпенсированный" гемостаз у 50% и более больных) оказались больные страдающие миелодиспластическим синдромом, болезнью Гоше и апластической анемией. Сюда же следует отнести пациентов с болезнью Виллебранда. Наиболее благоприятная гемостазиологическая ситуация складывалась у больных гемофилией А.

Влияние полиморфных вариантов генов фолатного цикла на течение беременности

Н.Б. Булиева, Н.М. Черменева

ГОУ ВПО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры Ханты-Мансийская государственная медицинская академия Ханты-Мансийская окружная клиническая больница, ХМАО-Югра, г. Ханты-Мансийск

Введение. Врожденные дефекты гемостаза в популяции наблюдаются по данным литературы у 0,1–0,5%, а среди пациентов с тромбоэмболиями они составляют 1–8%. Беременность является состоянием, в 5–6 раз увеличивающим риск венозных тромбозов, что обусловлено состоянием физиологической гиперкоагуляции. При осложненном течении беременности, родов и послеродового периода риск возникновения тромбоэмболических осложнений возрастает. Наиболее частыми генетически обусловленными причинами тромбофилии являются мутация фактора V Leiden, мутация протромбина G20210A, мутация метилентетрагидрофолатредуктазы, полиморфизм гена *PAI-1*. Исследования последних лет показали, что у пациенток с привычным невынашиванием беременности часто обнаруживаются один или несколько генетических маркеров тромбофилии. Например, в одном из исследований было обнаружено наличие лейденской мутации у 19% пациенток с невынашиванием беременности, тогда как в контрольной группе лейденская мутация

была обнаружена только у 4% женщин. Цель исследования – изучение роли полиморфных локусов C677T и A1298C гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), A2756G гена метионинсинтазы (*MTR*), A66G гена метионинсинтазы-редуктазы (*MTRR*) в формировании развития таких серьезных осложнений течения беременности, как ТЭЛА, тромбозы и острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

Материалы и методы. Обследовано 55 женщин фертильного возраста с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом: бесплодие, невынашивание и регресс беременности, неэффективное экстракорпоральное оплодотворение. Группу сравнения составили 115 здоровых женщин в возрасте от 18 до 50 лет.

Результаты и обсуждение. Анализ исследуемых полиморфных локусов у женщин выявил разницу в частоте распространения гомозиготных и гетерозиготных мутаций. Чаще всего встречаются гетерозиготные мутации A2756G