

Цель работы. Оценить влияние мутаций генов системы гемостаза на течение ГВ.

Материал и методы. Под наблюдением находились 40 больных ГВ, из них с кожной формой ГВ – 16%, кожно-суставной – 78%, кожно-суставной и почечной – 6%. Контрольную группу составили 35 практически здоровых лиц.

Результаты и обсуждение. У 73% больных ГВ (в группе контроля 31%) встречаются генетические мутации, связанные с гипергомоцистеинемией (*MTHFR*, *MTRR*). Генетический полиморфизм *MTHFR* C677T в гетерозиготной форме выявляется

преимущественно при среднетяжелой и тяжелой степени ГВ, в то время как частота гомозиготной формы сопоставима при всех степенях тяжести ГВ. Частота мутации *MTRR* Ile22Met в гомозиготной форме возрастает с увеличением степени тяжести ГВ.

Заключение. Наибольшее влияние на течение ГВ оказывают мутации генов, кодирующих ферменты фолатного цикла и вызывающие наследственную гипергомоцистеинемия (*MTHFR* C677T, *MTRR* Ile22Met). Целесообразно изучение возможности включения в комплексную терапию больных ГВ, имеющих эти мутации, фолиевой кислоты, витаминов V_6 и V_{12} .

Интерлейкин-1 β не стимулирует спонтанную дифференцировку мультипотентных мезенхимных стромальных клеток

Бигильдеев А.Е., Зезина Е.А., Шипунова И.Н., Дризе Н.И.

Лаборатория физиологии кроветворения ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

Введение. Интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) увеличивает клеточную продукцию мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (ММСК), что важно для клеточной терапии. ИЛ-1 β стимулирует остеогенную дифференцировку ММСК при ее индукции.

Цель работы. Установить, индуцирует ли дифференцировку ММСК добавление только ИЛ-1 β , без специфических индукторов, в среду культивирования.

Материалы и методы. ММСК человека (16 доноров) культивировали в стандартных условиях или с 4 пг/мл ИЛ-1 β в течение 5 пассажей. Уровень экспрессии генов-маркеров остео-, адипо- и хондрогенной дифференцировки (*SPPI*,

PPARG, *SOX9*) измеряли методом ПЦР в режиме реального времени на 1, 3 и 5-м пассажах.

Результаты и обсуждение. По мере культивирования уровень экспрессии генов-маркеров дифференцировки имеет тенденцию к увеличению, что, вероятно, связано со старением клеток в популяции ММСК. Уровень экспрессии исследуемых генов при добавлении ИЛ-1 β в среду культивирования статистически значимо не изменяется.

Заключение. ИЛ-1 β можно использовать для увеличения клеточной продукции ММСК, так как его добавление в среду культивирования не вызывает спонтанной дифференцировки клеток *in vitro*.

Результаты неродственной трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток с режимом кондиционирования сниженной интенсивности доз у детей с болезнями накопления

Боровкова А.С., Станчева Н.В., Рац А.А., Быкова Т.А., Разумова С. В., Кожокарь П.В., Паина О.В., Семенова Е.В., Федюкова Ю.Г., Зубаровская Л.С., 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. Болезни накопления (БН) – группа заболеваний, связанных с дефектом лизосомальных ферментов или пероксисомных функций. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) – эффективный метод лечения некоторых БН. В качестве подготовки к алло-ТГСК наиболее распространены миелоаблативные режимы кондиционирования (МАК). Однако режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью доз (РКСИД) более перспективны у пациентов с БН ввиду наличия у них мультисистемного поражения.

Цель работы. Оценить эффективность алло-ТГСК у РКСИД у пациентов с БН.

Материалы и методы. С 06.2006 по 09.2013 г. неродственная алло-ТГСК выполнена 13 детям с БН, из них 7 больным синдромом Гурлера, 2 – болезнью Краббе, 1 – метахроматической лейкоцидистрофией, 1 – X-сцепленной адренолейкоцидистрофией, 2 – остеопетрозом. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 17 мес (от 3 мес до 11 лет), на момент алло-ТГСК – 3 года 2 мес (19 мес – 15 лет). В качестве предтрансплантационной подготовки применяли РКСИД: флударабин 150 мг/м² + мелфалан 140 мг/м² ± АТГАМ (60 мг/кг). Профилактика острой РТПХ: циклоспорин А ± МТХ ± ММФ. Ис-

точник ГСК: костный мозг – у 5 больных, ПСКК – у 8. Средняя клеточность трансплантата – $8,32 \cdot 10^6$ CD34⁺/кг (3,6–13,1).

Результаты. Пятилетняя общая выживаемость составила 69,2%. Живы 9 больных, средний срок наблюдения 38 мес (119 дней – 6 лет). Приживление трансплантата зарегистрировано у 12 (92,3%) больных, в среднем на Д+17 (9–23), с достижением полного донорского химеризма на Д+30. Средняя активность альфа-L-идуронидазы в лейкоцитах у больных синдромом Гурлера составила 61,3 нМ/мг за 18 ч на Д+30 и 77,6 нМ/мг за 18 ч на Д+100 (норма 61–175,5 нМ/мг). Средняя активность галактоцереброзидазы лейкоцитов у пациентов с болезнью Краббе на Д+60 – 2,6 нМ/мг в 1 ч (норма 2,5–12,4 нМ/мг). Осложнения: оРТПХ III–IV степени наблюдались у 3 (23%) больных, веноокклюзионная болезнь печени – у 1 больной остеопетрозом; других тяжелых токсических осложнений не было. Причины смерти: оРТПХ IV степени – 2 больных, TRALI-синдром – 1, прогрессия основного заболевания – 1 пациент с метахроматической лейкоцидистрофией.

Заключение. РКСИД эффективны при алло-ТГСК у детей с БН.

Вирусные инфекционные осложнения у больных гемобластозами и депрессиями кроветворения

Бурылев В.В., Кайтанджан Е.И., Кострома И.И., Чеботкевич В.Н., Абдулкадыров К.М.

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

Введение. Инфекционные осложнения, в частности вирусные, являются одной из основных причин снижения эф-

фективности современных методов лечения больных гемобластозами и депрессиями кроветворения.

Цель работы. Определение доли респираторных вирусов и вирусов группы герпеса, выявленных в ПЦР с детекцией сигнала в режиме реального времени, среди инфекционных осложнений у больных гемобластомами и депрессиями кроветворения.

Материалы и методы. Обследовали 110 больных различными формами гемобластозов с клинически выраженными признаками инфекционных осложнений. В биоматериале от больных с помощью ПЦР в режиме реального времени определяли наличие геномов вирусов группы герпеса и других вирусов (всего 14 инфекционных агентов).

Результаты и обсуждение. Геномы возбудителей респираторных инфекций (корона-, адено-, РС-, риновирусов, вирусов парагриппа, а также *M.pneumoniae*) выявлены у 41,2% больных. У 37,5% больных с этиологически установленными респираторными вирусными инфекциями в крови были обнаружены геномы ВЭБ и ЦМВ.

Заключение. Полученные результаты указывают, что вирусы играют значительную роль при инфекционных осложнениях у больных гемобластомами, причем развитие респираторных вирусных инфекций более чем в 1/3 случаев происходит на фоне герпесвирусемии.

Исследование биологических механизмов развития миелофиброза

Бутылин П.А., Булычева Е.Н., Сиordia Н.Т., Ермакова И.И., Зарицкий А.Ю.

ФГБУ Федеральный исследовательский медицинский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург

Введение. Развитие миелофиброза (МФ) при хронических миелопролиферативных заболеваниях (ХМПЗ) представляет серьезную медико-биологическую проблему, несмотря на большое количество новых терапевтических возможностей. В этой связи изучение механизмов этого явления является важной и актуальной задачей современной медицины. Полагают, что наиболее вероятной причиной развития МФ является нарушение взаимодействия мезенхимных стволовых клеток (МСК) костного мозга с патологическими мегакариоцитами, предшественниками тромбоцитов.

Цель работы. Исследование влияния тромболизата от больных МФ на индукцию профибротических изменений МСК, а также анализ тромбоцитарных факторов, отвечающих за эти изменения.

Материалы и методы. В работе использовали как тромболизат (ТЛ) здоровых доноров, так и ТЛ из крови больных первичным миелофиброзом (ПМФ) или же вторичным МФ после истинной полицитемии. ТЛ был получен из пулированного концентрата тромбоцитов (КТ) здоровых доноров, обогащенного тромбоцитами плазмы больных ПМФ. МСК изолировали из костного мозга здоровых доноров и культивировали в присутствии различных концентраций ТЛ (5%, 10%, 20%) или 10% фетальной бычьей сыворотки (ФБС) в качестве отрицательного контроля. Изменения в количестве МСК были получены с помощью метода МТТ. Концентрация сосудистого фактора эндотелиального роста (VEGF), основного фактора роста фибробласта (bFGF), трансформирующего фактора роста β (TGF β) и фактора роста гепатоци-

тов (HGF) была определена в ТЛ у 14 больных ПМФ и у 3 с МФ-ИТ с помощью специфических ИФА-наборов. Количество коллагенов 1-го и 3-го типа в культуре МСК оценивали с помощью иммунофлюоресцентного окрашивания.

Результаты и обсуждение. Мы наблюдали значительное увеличение концентрации VEGF и bFGF (в 2,5 и в 2,4 раза соответственно) в ТЛ от больных МФ по сравнению с образцами от здоровых лиц ($p = 0,01$). Для TGF β и HGF была обнаружена тенденция к увеличению концентрации (в 1,2 и 1,7 раза соответственно), но различие было статистически незначимым ($p = 0,2$). В случае культивирования МСК с ТЛ больных МФ клетки не теряли свою пролиферативную способность по сравнению с ФБС ($p = 0,17$). Используя иммунофлюоресценцию со специфическими антителами, мы показали постоянное высокое содержание коллагена 1-го типа в культуре МСК независимо от условий культивирования, тогда как содержание коллагена 3-го типа увеличивалось при культивировании с более высокой концентрацией ТЛ (20%).

Заключение. В результате проделанной работы удалось воспроизвести клеточные события, характерные для МФ, используя ТЛ больных ХМПЗ. Наши данные демонстрируют, что ТЛ больных ХМПЗ может быть использован для культивирования МСК и изучения механизмов развития МФ, поскольку содержит увеличенную концентрацию факторов роста и поддерживает быстрый рост МСК. Также было показано, что ТЛ приводит к увеличению коллагена 3-го типа в культуре МСК, что является одним из признаков профибротических изменений МСК.

Трансплантация доли донорской печени у больной с циррозом печени после трансплантации аллогенного костного мозга: клинический случай

Васильева В.А., Ким Э.Ф., Кузьмина Л.А., Дроков М.Ю., Ковригина А.М., Михайлова Е.А., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России; ФГБУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН, Москва

Введение. Трансплантации солидных органов после трансплантации аллогенного костного мозга (алло-ТКМ) крайне редки.

Цель работы. Описание трансплантации доли печени от гаплоидентичного родственного донора у больной с циррозом печени (ЦП), развившимся после ТКМ от HLA-совместимого родственного донора.

Описание случая. Больной 1990 г.р., с диагнозом тяжелой апластической анемии в качестве второго этапа терапии 27.06.12 была выполнена алло-ТКМ от HLA-идентичного брата 1985 г.р. Стандартные маркеры вирусного гепатита В (ВГВ) донора были отрицательны. Однако уже после ТКМ при исследовании расширенной панели маркеров ВГВ у донора были обнаружены анти-НВс и анти-НВе, в связи с чем больной вводили иммуноглобулин человека против ВГВ. На +19-й день констатировано приживание, на +30-й день – 100% донорская химера. В посттрансплантационном периоде

проводили стандартную иммуносупрессивную терапию. Через 28 дней произведена смена циклоспорина А (ЦСА) на мопетил микофенолат в связи с нефротоксическими осложнениями. На +55-й день появились признаки поражения печени (max Bi 567 мкмоль/л, max АСТ 470 ЕД/л, max АЛТ 1135 ЕД/л, max γ -ГТП 3079 ЕД/л). При дифференциальной диагностике, в том числе 4-кратной биопсии печени, установлено развитие ЦП смешанной этиологии: 1) РТПХ (сходная гистологическая картина); 2) токсическое воздействие (широкий спектр принимаемых препаратов, существующий ранее эпизод токсического действия ЦСА); 3) вирусная этиология (циркулирование анти-НВс, анти-НВе в крови реципиента в течение 3 мес после ТКМ, но ДНК ВГВ в крови и биоптате печени не определялась, выявлена ДНК гепатита G). В течение следующего года на фоне терапии (преднизолон, азатиоприн, энтекавир, мезенхимные клетки, плазмообмены, инфузии альбумина) показатели печеночной функции были