

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 провоцедивную 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

гена *MTR* в 40% случаев, *A66G* гена *MTRR* – в 34%, *C677T* и *A1298C* гена *MTHFR* – в 26% случаев. Из 55 наблюдаемых нами женщин 15 беременных, из них у 3 (20%) родоразрешены без осложнений, у 2 (13,3%) – диагностирована ТЭЛА, у 2 (13,3%) – ОНМК и у 5 (33,3%) – развились тромбозы подключичных, мезентериальных и позвоночных артерий на разных сроках беременности. Чаще всего такие осложнения развивались на ранних сроках беременности (до 10 нед).

Заключение. Проведенные исследования позволяют сделать вывод, что тромбофилические состояния (мутации генов *MTRR*, *MTR*, *MTHFR*) являются одной из важных причин тромботических осложнений, невынашивания беременности и фето-плацентарной недостаточности. Применение рекомендованных методов профилактики приводит к положительным результатам: снижению риска развития ТЭЛА, инфарктов миокарда, тромбозов сосудов.

Применение алемтузумаба у больных хроническим лимфолейкозом с неблагоприятным прогнозом

Т.Е. Бялик¹, О.Л. Тимофеева¹, А.А. Чекан¹, А.А. Молодык¹, Н.А. Купрышина¹, Н.Н. Тупицын¹, В.Б. Ларионова¹, Т.Н. Обухова², Е.А. Османов¹

¹ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН;

²ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

Введение. Одной из сложных проблем в лечении хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) является рефрактерность. Факторы неблагоприятного прогноза и прежде всего наличие цитогенетических аномалий, таких как делеция 11 хромосомы (11q-) и делеция 17 хромосомы (17p-), часто предвещают неудовлетворительный ответ на терапию и короткую продолжительность жизни. Алемтузумаб (анти-CD52) эффективен у больных с неблагоприятным прогнозом. Цель исследования – оценка эффективности алемтузумаба у больных ХЛЛ, имеющих неблагоприятный прогноз.

Материалы и методы. В исследование включено 14 больных (8 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 14 до 70 лет (медиана возраста 59 лет). Лечение алемтузумабом проводили в РОНЦ РАМН с 2006 по 2010 г. Препарат у 10 больных использовался в монорежиме, у 4 – в сочетании с флударабином (FluCam). Перед началом терапии оценивали следующие факторы прогноза: экспрессия CD38 (метод проточной цитометрии), уровень β_2 -микроглобулина (иммуноферментный метод), цитогенетические аномалии методом FISH (17p-, 11q-, 13q-, трисомия 12).

Результаты и обсуждение. Стадию В установили у 10 больных, стадию С – у 4. Экспрессия CD38 (более чем на 20% опухолевых клеток) определялась у 9 (64%), повышенные уровни β_2 -микроглобулина (диапазон 4,5–8,5 мг/л) – у 12 (85%) больных. Делеция 11 хромосомы (11q-) имела у 6 больных, делецию 17 хромосомы (17p-) – у 2. Сочетанные

изменения кариотипа -11q- и 17p- обнаружены у 2 больных, трисомия 12 – у 2. В качестве индукции ремиссии лечение получали 12 больных (5 первичных и 7 имеющих рецидив). Полные ремиссии были достигнуты у 7 (58%) больных, из них у 5 – цитогенетические и у 1 – молекулярная. Частичная нодулярная и цитогенетическая ремиссии были констатированы у 1 больного и у 1 – частичная ремиссия. Отсутствие эффекта наблюдалось у 3 больных. Общий эффект составил 74%. Длительность полной ремиссии у 7 больных колебалась от 18 до 38 мес. Сроки частичной ремиссии у 2 больных были 8 и 21 мес. Общая 5-летняя выживаемость составила 58%. В качестве консолидации с целью достижения цитогенетической и молекулярной ремиссии алемтузумаб получали 2 больных. У 1 больного была достигнута цитогенетическая и молекулярная ремиссии. Длительность молекулярной ремиссии составила 42 мес. Осложнения: фебрильная нейтропения наблюдалась у всех больных, III–IV степени – у 8, II степени – у 6 больных. Пневмонию диагностировали у 7 больных, цитомегаловирусную инфекцию, подтвержденную ПЦР-исследованием – у 3, цитостатическую энтеропатию – у 2. Все инфекционные осложнения успешно разрешились, летальных исходов во время терапии не было.

Заключение. Применение алемтузумаба у больных ХЛЛ с неблагоприятным прогнозом позволяет получить клинико-гематологические, цитогенетические и молекулярные ремиссии.

Результаты лечения лимфомы Беркитта у детей

Т.Т. Валиев, О.В. Морозова, А.В. Попа, Г.Л. Менткевич

НИИ детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Введение. Лимфома Беркитта (ЛБ) – один из наиболее высокоагрессивных и часто встречающихся вариантов неходжкинских лимфом (НХЛ) детского возраста. Основным принципом успешного лечения ЛБ является высокоинтенсивная полихимиотерапия (ПХТ), с включением препаратов разного механизма действия, и соблюдения тайминга терапии. Протоколы ПХТ, рекомендованные группой BFM, учитывают прогностическую группу риска ЛБ, в основе которой лежит стадия заболевания и содержание лактатдегидрогеназы сыворотки крови. При 1–2-й прогностических группах риска показатель общей выживаемости (ОВ) составляет около 98%, тогда как при 3–4 – 70–75%. С целью оптимизации терапии прогностически неблагоприятных групп риска мы интенсифицировали программу ПХТ, включив в 0 день каждого блока ритуксимаб (375 мг/м²). Согласно программе терапии, при 3-й группе риска больные получают 5 блоков ПХТ (5 введений ритуксимаба), а при 4-й – 6 блоков (6 введений ритуксимаба).

Материалы и методы. В наше исследование включены 60 детей (52 мальчика и 8 девочек, средний возраст 8,6 года) с впервые установленным диагнозом ЛБ. По группам риска

больные были распределены следующим образом: 1-я группа риска – 1 (1,7%), 2-я группа риска – 9 (15%), 3-я группа риска – 30 (50%) и 4-я группа риска – 20 (33,3%).

Результаты и обсуждение. Больные из 1-й и 2-й группы риска живы (срок наблюдения 98 мес), а из 3–4-й группы риска были разделены на 2 группы – получавшие ритуксимаб вместе с ПХТ (R^+ ; $n = 30$) и лечившиеся без ритуксимаба (R^- ; $n = 20$). В группе R^+ у всех больных была достигнута полная ремиссия (ПР), случаев рецидива и прогрессирования ЛБ не отмечено. Бессобытийная выживаемость (БСВ) составила $95,7 \pm 6,8\%$ (медиана наблюдения $81,2 \pm 5,6$ мес). Во второй группе (R^-) у 2 (10%) больных было отмечено первично резистентное течение ЛБ, ПР была достигнута у 85% больных, а БСВ оказалась $72,5 \pm 8,4\%$ (медиана наблюдения $97,3 \pm 9,4$ мес).

Заключение. Рискоадаптированная терапия по программе В-NHL-BFM 90/95 с включением, по показаниям, ритуксимаба позволяет нивелировать ранее считавшиеся факторы неблагоприятного прогноза (большая опухолевая масса, поздние стадии заболевания, поражение костного мозга и ЦНС) и значительно улучшить результаты лечения ЛБ в группе больных с поздними группами риска.