

ГЕМАТОЛОГИЯ и ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

2' 2017

КВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В ЯНВАРЕ 1956 ГОДА

Учредитель журнала ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

АПРЕЛЬ—ИЮНЬ ТОМ 62

ПОЧТОВЫЙ АДРЕС РЕДАКЦИИ:

115088, Москва,
ул. Новоослаповская, д. 5, стр. 14
ОАО «Издательство "Медицина"»

ТЕЛЕФОН РЕДАКЦИИ:

+7-495-670-65-94

E-mail: RBelGT@yandex.ru

Зав. редакцией **М. Ю. Белоусова**

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

Тел./факс +7-495-678-64-84

Ответственность за достоверность
информации, содержащейся в реклам-
ных материалах, несут рекламодатели

Редактор **И. Я. Таджикиев**

Художественный редактор
М. Б. Белякова

Корректор **В. С. Смирнова**

Верстка **С. М. Мешкорудникова**

Сдано в набор 07.06.17.

Подписано в печать 15.06.17.

Формат 60 x 88 1/8.

Печать офсетная.

Печ. л. 7,00.

Усл. печ. л. 6,86.

Уч.-изд. л. 7,35.

Заказ 415.

E-mail: oao-meditsina@mail.ru

WWW страница: www.medlit.ru

ЛР № 010215 от 29.04.97 г.

Журнал зарегистрирован
в Роскомнадзоре РФ.

Свидетельство о регистрации

ПИ № ФС 77-36821 от 14 июля 2009 г.

Отпечатано в типографии

ООО "Подольская Периодика",

142110, г. Подольск, ул. Кирова, 15

Каталог АО "Роспечать": Индекс 71426

Объединенный каталог "Пресса России":
Индекс 41284

Подписка через интернет:

www.akc.ru, www.pressa-rf.ru

Подписка на электронную версию
журнала: elibrary.ru

ISSN 0234-5730 (Print).

ISSN 2411-3042 (Online).

Гематология и трансфузиология. 2017.

Т. 62. № 2, 57–112.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор журнала

ВОРОБЬЕВ Андрей Иванович, академик РАН,
доктор мед. наук, профессор

Заместитель главного редактора

ГОРОДЕЦКИЙ Владимир Матвеевич, член-корр. РАН,
доктор мед. наук, профессор

Ответственный секретарь (трансфузиология), научный редактор

ГАЛСТЯН Геннадий Мартинович, доктор мед. наук

Ответственный секретарь (гематология)

ТРОИЦКАЯ Вера Витальевна, кандидат мед. наук

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ:

Бирюкова Людмила Семеновна, доктор мед. наук
Васильев Сергей Александрович, доктор мед. наук, профессор
Воробьев Иван Андреевич, член-корр. РАН, доктор биол.
наук, профессор
Голенков Анатолий Константинович, доктор мед. наук,
профессор
Головкина Лариса Леонидовна, доктор мед. наук
Домрачева Елена Васильевна, доктор мед. наук, профессор
Донсков Сергей Иванович, доктор мед. наук, профессор
Козинец Геннадий Иванович, доктор мед. наук, профессор
Мамонов Василий Евгеньевич, кандидат мед. наук
Масчан Алексей Александрович, доктор мед. наук, профессор
Османов Евгений Александрович, доктор мед. наук, профессор
Паровичникова Елена Николаевна, доктор мед. наук
Рагимов Гейдар Алекперович, доктор мед. наук, профессор
Савченко Валерий Григорьевич, академик РАН, доктор мед.
наук, профессор
Судариков Андрей Борисович, доктор биол. наук
Тупицын Николай Николаевич, доктор мед. наук, профессор
Франк Георгий Авраамович, член-корр. РАН, доктор мед. наук,
профессор
Хватов Валерий Борисович, доктор мед. наук, профессор
Хорошко Нина Дмитриевна, доктор мед. наук, профессор
Чернов Вениамин Михайлович, доктор мед. наук, профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Абдулкадыров Кудрат Мугутдинович (Санкт-Петербург, Россия), Афанасьев
Борис Владимирович (Санкт-Петербург, Россия), Берковский Арон
Ленидович (Москва, Россия), Дризе Нина Иосифовна (Москва, Россия),
Карякин Александр Вадимович (Москва, Россия), Калинин Николай
Николаевич (Москва, Россия), Ковалева Лидия Григорьевна (Москва,
Россия), Криволапов Юрий Александрович (Санкт-Петербург, Россия),
Лукина Елена Алексеевна (Москва, Россия), Менделеева Лариса Павловна
(Москва, Россия), Мисюрин Андрей Витальевич (Москва, Россия), Никитин
Иван Куприянович (Москва, Россия), Поспелова Татьяна Ивановна
(Новосибирск, Россия), Рукавицын Олег Анатольевич (Москва, Россия),
Сахибов Яшен Даминович (Москва, Россия)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА:

Бахрамов Саиджало Махмудович (Ташкент, Республика Узбекистан), Новак
Василий Леонидович (Львов, Украина), Перехрестенко Петр Михайлович
(Киев, Украина)

ОАО «Издательство «Медицина»» — соучредитель Ассоциации научных редакторов и изда-
телей (АНРИ). Журналы Издательства «Медицина» придерживаются рекомендаций АНРИ.

О А О « И З Д А Т Е Л Ь С Т В О " М Е Д И Ц И Н А " »



GEMATOLOGIYA i TRANSFUZIOLOGIYA

2' 2017

FREQUENCY 4 ISSUES PER YEAR

HEMATOLOGY AND TRANSFUSIOLOGY

FOUNDED IN 1956

APRIL—JUNE VOL. 62

Founder of the Journal Hematology Research Center, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-Chief Vorobiev Andrey I., academician of Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, professor

Deputy Editor

Gorodetsky Vladimir M., corresponding member of Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, professor

Executive Editor of Transfusiology

Scientific Editor

Galstyan Gennady M., MD, PhD, DSc

Executive Editor of Haematology

Troitskaya Vera V., MD, PhD

Editorial Board:

Biryukova Ludmila S., MD, PhD, DSc; Vasiliev Sergey A., MD, PhD, DSc, prof.; Vorobiev Ivan A., corresponding member of Russian Academy of Natural Sciences, BD, PhD, DSc, prof.; Golenkov Anatoliy K., MD, PhD, DSc, prof.; Golovkina Larisa L., MD, PhD, DSc; Domracheva Elena V., MD, PhD, DSc, prof.; Donskov Sergey I., MD, PhD, DSc, prof.; Kozinets Gennady I., MD, PhD, DSc, prof.; Mamonov Basil E., MD, PhD; Maschan Alexey A., MD, PhD, DSc, prof.; Osmanov Eugeniy A., MD, PhD, DSc, prof.; Parovichnikova Elena N., MD, PhD, DSc; Rahimov Heydar A., MD, PhD, DSc, prof.; Savchenko Valeriy G., academician Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, prof.; Sudarikov Andrey B., BD, PhD, DSc; Tupitsin Nikolay N., MD, PhD, DSc, prof.; Frank George A., corresponding member of Russian Academy of Medical Sciences, MD, PhD, DSc, prof.; Hvatov Valeriy B., MD, PhD, DSc, prof.; Khoroshko Nina D., MD, PhD, DSc, prof.; Chernov Benyamin M., MD, PhD, DSc, prof.

Advisory Board

Abdulkadyrov Kudrat M. (St. Petersburg, Russia), Afanasyev Boris V. (St. Petersburg, Russia), Berkovskiy Aron L. (Moscow, Russia), Drize Nina I. (Moscow, Russia), Karyakin Alexander V. (Moscow, Russia), Kalinin Nikolay N. (Moscow, Russia), Kovaleva Lydia G. (Moscow, Russia), Krivolapov Yuri A. (Saint-Petersburg, Russia), Lukina Elena A. (Moscow, Russia), Mendeleeva Larisa P. (Moscow, Russian), Misyurin Andrey V. (Moscow, Russia), Nikitin Ivan K. (Moscow, Russia), Pospelova Tatiana I. (Novosibirsk, Russia), Rukavitsyn Oleg A. (Moscow, Russia), Sakhibov Yashen D. (Moscow, Russia)

International Advisory Board

Bakhramov Saidzhalol M. (Tashkent, Uzbekistan), Novak Vasily L. (Lviv, Ukraine), Perehrestenko Peter M. (Kiev, Ukraine)

"Izdatel'stvo «Meditsina»" – co-founder of the Association of Science Editors and Publishers (ASEP). Journals published by "Izdatel'stvo «Meditsina»" adhere to the recommendations of the ASEP.

The scientific and practical peer-reviewed medical journal is addressed to hematologists, researchers, transfusiologists, blood transfusion officers, laboratory doctors, general practitioners, surgeons, pediatricians, anesthesiologists, intensive care specialists, experts in physiology, pathophysiology, pathology, allied healthcare disciplines, and other specialists interested in blood disorders and blood transfusion.

© Meditsina Publishers, 2017

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Докишина И.А., Минаева Н.В., Поздеев Н.М., Федоровская Н.С., Овсепян В.А., Рылов А.В., Парамонов И.В. Азацитидин – препарат выбора при лечении больных миелодиспластическим синдромом..... **60-64**
- Хамгаганова Е.Г., Кузьмина Е.П., Чапова Р.С., Гапонова Т.В., Савченко В.Г. HLA-A*/B*C*/DRB1*/DQB1*-гены и гаплотипы у доноров костного мозга регистра ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, самоопределившихся как русские **65-70**
- Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Карпов Е.Е., Садыкова Н.В., Васильев Д.В., Мишин Г.В., Сампиев М.С., Голобоков А.В., Петровский Д.Ю. Опыт эндопротезирования в лечении гемофилической артропатии..... **70-74**
- Фирсова М.В., Менделеева Л.П., Ковригина А.М., Покровская О.С., Соловьев М.В., Нарейко М.В., Дейнеко Н.Л., Костина И.Э., Кузьмина Л.А., Грибанова Е.О., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Особенности множественной миеломы, протекающей с костными и экстрамедуллярными плазмодитами..... **75-82**
- Волнухин В.А., Кузьмина Л.А., Васильева В.А., Дубняк Д.С., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Эффективность фототерапии при хронической реакции «трансплантат против хозяина»..... **83-89**

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Нугис В.Ю., Галстян И.А., Суворова Л.А., Надёжнина Н.М., Давтян А.А., Никитина В.А., Козлова М.Г., Дубовой Д.А., Добровольская Е.И., Власова И.В. Случай острого лейкоза у облученного во время аварии пациента с выявленными цитогенетическими клонами в костном мозге..... **90-95**
- Фомин А.М., Зацепина А.А., Голеньков А.К., Захаров С.Г., Катаева Е.В. Обменный плазмаферез в лечении тромботической тромбоцитопенической пурпуры..... **96-100**
- Каримов Х.Я., Ассесорова Ю.Ю., Казакбаева Х.М. Случай хронического миелоидного лейкоза с редкой вторичной транслокацией t(3;7)(q26;q21)..... **101-104**
- Никитин Е.Н., Миклин Д.Н., Корняева Е.П. Успешное лечение впервые выявленного острого промиелоцитарного лейкоза у беременной женщины..... **105-108**

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

- Андрюков Б.Г. Карташевский Н.Г. на Тихоокеанском флоте: первый опыт службы крови во время боевых действий..... **109-112**

CONTENTS

ORIGINAL PAPERS

- Dokshina I.A., Minaeva N.V., Pozdeev N.M., Fedorovskaya N.S., Ovsepyan V.A., Rylov A.V., Paramonov I.V. Azacitidine – treatment of choice in myelodysplastic syndromes patients therapy
- Khamaganova E.G., Kuzminova E.P., Chapova R.S., Gaponova T.V., Savchenko V.G. HLA-A*/B*C*/DRB1*/DQB1*-GENES and haplotypes in self-assessed as Russians donors of bone marrow Registry (National Research Center for Hematology)
- Zorenko V.Yu., Polyanskaya T.Yu., Karpov E.E., Sadykova N.V., Vasiliev D.V., Mishin G.V., Sampiev M.S., Golobokov A.V., Petrovsky D.Yu. Experience of joint replacement in the management of hemophilic arthropathy
- Firsova M.V., Mendeleeva L.P., Kovrigina A.M., Pokrovskaya O.S., Soloviev M.V., Nareyko M.V., Deyneko N.L., Kostina I.E., Kuzmina L.A., Gribanova E.O., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. Clinical features of extramedullary disease in multiple myeloma
- Volnukhin V.A., Kuzmina L.A., Vasilieva V.A., Dubnyak D.S., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. Efficacy of phototherapy for patients with chronic graft versus host disease

CASES REPORT

- Nugis V.Yu., Galstyan I.A., Suvorova L.A., Nadezhina N.M., Davtyan A.A., Nikitina V.A., Kozlova M.G., Dubovoy D.A., Dobrovolskaya C.I., Vlasova I.V. Acute leukemia in an emergency irradiated patient with an identified cytogenetic clones in the bone marrow
- Fomin A.M., Zatsepina A.A., Golenkov A.K., Zakharov S.G., Kataeva E.V. The plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura
- Karimov H.Ya., Assesorova Yu.Yu., Kazakbaeva H.M. The case report of chronic myeloid leukemia with rare secondary translocation t(3;7)(q26;q21)
- Nikitin E.N., Miklin D.N., Kornyaeva E.P. Successful treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia in a pregnant woman

HISTORY OF MEDICINE

- Andryukov B.G. Kartashevskiy N.G. in the Pacific fleet: the first experience of service blood during the fighting

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал адресован гематологам, научным сотрудникам, трансфузиологам, работникам службы крови, врачам-лаборантам, терапевтам, хирургам, педиатрам, анестезиологам, реаниматологам, а также физиологам, патофизиологам, патологам и другим представителям теоретических дисциплин и всем врачам, интересующимся вопросами переливания крови и патологии системы крови.

Журнал "Гематология и трансфузиология" входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, опубликованный в бюллетене ВАК Министерства образования и науки РФ.

Журнал "Гематология и трансфузиология" индексируется в следующих информационных системах: РИНЦ, Scopus, Web of Science, Excerpta Medica; Biological Abstracts; Chemical Abstracts; Index Medicus; INIS Atomindex (International Nuclear Information System); Nutrition Abstracts and Reviews; Ulrich's International Periodicals Directory.

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

© ОАО «Издательство "Медицина"», 2017

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 615.277.3.03:616.419-007.17-008.6

Докшина И.А., Минаева Н.В., Поздеев Н.М., Федоровская Н.С.,
Овсепян В.А., Рылов А.В., Парамонов И.В.

АЗАЦИТИДИН – ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови»
ФМБА России, 610027, г. Киров, Россия

Цель работы – оценить эффективность лечения больных миелодиспластическим синдромом (МДС) азацитидином в сравнении с терапией, включающей в себя цитарабин, по следующим критериям: общая выживаемость, токсичность, продолжительность госпитализации и качество жизни.

Материал и методы. В исследование включены 36 больных МДС в возрасте от 42 до 83 лет. Всех пациентов разделили на две группы. В 1-ю группу вошли 15 больных в возрасте от 55 до 83 лет, базисная терапия которых заключалась в использовании одного из протоколов, содержащих цитарабин: «7+3» или «малые дозы цитарабина» («МДЦ»), во 2-ю группу – 21 больной в возрасте от 42 лет до 81 года. В протокол лечения этой группы был включен азацитидин (Вайдаза) в дозе 75 мг/м² подкожно в течение 7 дней. Оценка эффективности терапии проводилась после окончания 2, 4, 6 курсов. Терапию азацитидином продолжали до появления симптомов прогрессирования заболевания.

Результаты. Сравнительный анализ результатов терапии больных МДС показал преимущества применения азацитидина перед терапией, включающей в себя цитарабин. Использование азацитидина в лечении больных МДС обеспечило увеличение общей выживаемости (38% против 26,6%; $p = 0,038$), привело к удлинению медианы выживаемости (13,7 против 7,9 мес; $p = 0,03$). Частота общего ответа при терапии азацитидином в сравнении с «МДЦ» составила 76% против 53%. Время заболевания до трансформации в острый миелоидный лейкоз увеличилось с 6,16 до 10,6 мес.

При использовании азацитидина отмечено статистически значимое улучшение показателей крови, уменьшение зависимости от гемотрансфузий, сокращение сроков госпитализаций, что существенно повысило качество жизни пациентов.

Ключевые слова: миелодиспластические синдромы; азацитидин; цитарабин; общая выживаемость; продолжительность госпитализаций.

Для цитирования: Докшина И.А., Минаева Н.В., Поздеев Н.М., Федоровская Н.С., Овсепян В.А., Рылов А.В., Парамонов И.В. Азацитидин – препарат выбора при лечении больных миелодиспластическим синдромом. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(2): 60-64. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-2-60-64>

Dokshina I.A., Minaeva N.V., Pozdeev N.M., Fedorovskaya N.S., Ovsepyan V.A., Rylov A.V., Paramonov I.V.

AZACITIDINE IS THE PREPARATION OF CHOICE IN THE TREATMENT OF MYELOYDYSPLASTIC SYNDROMES PATIENTS

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, 610027, Russian Federation

Aim. To compare the efficiency of the treatment of myelodysplastic syndrome (MDS) with azacitidine and cytarabine on the basis of the following criteria: overall survival (OS), toxicity, length of the hospitalization period, the life quality.

Methods. Research includes 36 patients with MDS aged from 42 up to 83. All patients were divided into two groups. The first group includes 15 patients aged from 55 up to 83. Basic therapy of the said patients involved usage of one of protocols, containing cytarabine “7+3” or “small doses of cytarabine” (“SDC”). The second group is represented by 21 patient aged from 42 up to 81. Treatment protocol of this group included azacitidine (Vaydaza) in a dose of 75mg/m² subcutaneously within 7 days. Evaluation of treatment efficiency was held after 2, 4, 6 courses. The treatment was continued until symptoms of disease progression appeared.

Results. Including of azacitidine in treatment of MDS patients demonstrated the advantage in overall survival (38% vs 26.6%; $p = 0.038$), resulted in prolonged median survival (13.7 vs 7.9 months; $p = 0.03$). The frequency of the general response while using azacitidine in comparison to SDC constituted 76% vs 53%. The period of the disease until transformation to AML increased from 6.16 months to 10.6 months.

Conclusion. The including of azacitidine in the treatment of MDS patients improved the quality of life, decrease the dependence on blood transfusion, LOS.

Keywords: myelodysplastic syndromes; azacitidine; cytarabine; overall survival; period of hospitalization.

For citation: Dokshina I.A., Minaeva N.V., Pozdeev N.M., Fedorovskaya N.S., Ovsepyan V.A., Rylov A.V., Paramonov I.V. Azacitidine – treatment of choice in myelodysplastic syndromes patients therapy. *Hematology and Transfusiology. Russian Journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2017; 62(2): 60-64. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-2-60-64>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 07 April 2017

Accepted 29 May 2017

Миелодиспластические синдромы (МДС) – гетерогенная группа приобретенных, клональных, прогрессирующих заболеваний кроветворной системы, развитие которых обусловлено в большинстве случаев хромосомными изменениями, приводящими к функциональной патологии полипотентных стволовых клеток, и характеризуется нарушением пролиферации и дифференцировки клеток одного, двух или трех ростков кроветворения (дисплазией миелоидных клеточных линий), периферическими цитопениями, возникающими вследствие неэффективности гемопоэза и усиленного апоптоза, и повышенным риском трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) [1, 2].

МДС – болезнь преимущественно пожилых людей, медиана возраста колеблется в диапазоне от 65 лет до 71 года [2, 3].

В США заболеваемость МДС составляет 3,3–3,8 человека на 100 тыс. населения в год [4]. Показатели заболеваемости в США соответствуют показателям в Англии с Уэльсом, Швеции (3,6 на 100 тыс.), Германии (4,1 на 100 тыс.) и Франции (3,2 на 100 тыс.) и выше, чем в Японии (1,0 на 100 тыс.). Предполагается, что процесс старения населения Европы в ближайшие десятилетия может способствовать увеличению числа больных МДС [5–7]. Современные показатели заболеваемости МДС сопоставимы с показателями при ОМЛ, что позволяет относить МДС к категории распространенных гемобластозов. Точных статистических данных о заболеваемости МДС в России нет, однако встречаются сведения о том, что заболеваемость в Российской Федерации должна составлять 3–4 случая на 100 тыс. населения в год [1, 3].

Наименьшие показатели заболеваемости отмечаются у лиц моложе 40 лет – 0,14 на 100 тыс. населения и достигают максимума в возрасте старше 80 лет – 36 на 100 тыс. населения. После 60 лет заболеваемость увеличивается более чем в 5 раз и составляет 86% от общего числа заболевших МДС. Мужчины болеют чаще, чем женщины: 4,4 против 2,5 на 100 тыс. населения в год [2]. Вторичный МДС выявляют у 10–20% больных [1].

Прогнозирование выживаемости и риска развития трансформации в ОМЛ является обязательным условием ведения больных МДС [8].

Биологическая гетерогенность заболевания, многообразие гематологических вариантов и молекулярно-генетических нарушений – факторы, определяющие вариабельность клинического течения и выбор адекватного терапевтического пособия больным МДС.

Современные методы лечения МДС позволяют достичь полной ремиссии после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), либо длительно контролировать заболевание, сохраняя приемлемое качество жизни [1]. Однако алло-ТГСК может быть выполнена лишь небольшой когорте пациентов из-за ограничений, связанных с возрастом больного, наличием сопутствующей патологии, токсичностью самой процедуры трансплантации и часто – с отсутствием совместимого донора [9].

Для корреспонденции:

Поздеев Николай Маркович, доктор мед. наук, заместитель директора, руководитель научно-клинического отдела ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, 610027, г. Киров, Россия. E-mail: nmpozdeev@gmail.com.

For correspondence:

Pozdeev Nikolay M., MD, PhD, Deputy Director of the Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, 610027, Russian Federation. E-mail: nmpozdeev@gmail.com.

Information about authors:

Dokshina I.V., <http://orcid.org/0000-0002-1447-0199>;
Minaeva N.V., <http://orcid.org/0000-0002-2385-9251>;
Pozdeev N.M., <http://orcid.org/0000-0003-4286-7385>;
Fedorovskaya N.S., <http://orcid.org/0000-0002-2160-0035>;
Ovspeyan V.A., <http://orcid.org/0000-0002-9780-1861>;
Rylov A.V., <http://orcid.org/0000-0003-4393-3380>;
Paramonov I.V., <http://orcid.org/0000-0002-7205-912X>.

Таким образом, целью терапии большинства больных МДС является восстановление показателей периферической крови, уменьшение тяжести клинических проявлений, снижение потребности в переливании компонентов крови, уменьшение риска трансформации МДС в ОМЛ, увеличение общей выживаемости (ОВ) и улучшение качества жизни [3].

В последние годы наблюдается значительный прогресс в создании новых лекарственных методов лечения МДС, не связанных с трансплантационными технологиями. Выбор лечебной тактики для конкретного пациента определяется морфологическим вариантом МДС, прогностической группой, возрастом и общим состоянием [10].

В 2004 г. Министерство по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration) зарегистрировало азациитидин для лечения больных ОМЛ и МДС [3]. Результаты международных, мультицентровых, контролируемых, проспективных, рандомизированных исследований CALGB 9221 и AZA-001 [10–14] позволили сформулировать следующие выводы:

- терапия азациитидином улучшает показатели периферической крови у статистически значимого числа больных МДС, что уменьшает зависимость от гемотрансфузий;
- азациитидин увеличивает время до прогрессии заболевания и повышает ОВ, которая не зависит от полноты ответа на терапию, числа бластных клеток и цитогенетических факторов;
- при применении азациитидина установлена низкая токсичность (органная и гематологическая), что является показателем улучшения качества жизни пациентов;
- лечение гипометилирующими агентами оптимально продолжать вплоть до начала прогрессирования заболевания или возникновения непереносимой токсичности.

Профиль безопасности азациитидина позволил эффективно применить его у пожилых больных с сопутствующей патологией [15]. На основании результатов этих исследований азациитидин был зарегистрирован в России в 2010 г., что существенно расширило терапевтический арсенал лечения ОМЛ и МДС [16].

В соответствии с рекомендациями NCCN (National Comprehensive Cancer Network, 2016) [17] азациитидин показан для терапии всех морфологических вариантов МДС по классификации ВОЗ (2008) [18, 19]. Для МДС низкого и промежуточного риска-1 по IPSS (в России данное показание не зарегистрировано) препарат рекомендуется больным с клинически значимой нейтропенией и/или тромбоцитопенией, и/или увеличением количества бластных клеток в костном мозге, а также при низкой вероятности ответа на препараты эритропоэтинового ряда в комбинации с колониестимулирующими факторами и на иммуносупрессивную терапию циклоспорином А (ЦсА). Доказано, что у больных МДС промежуточного-2 и высокого риска по IPSS, которым невозможно выполнить алло-ТГСК, эффективной терапией является применение азациитидина [10]. Азациитидин пролонгирует время до трансформации МДС в ОМЛ (21 мес против 13 мес; $p = 0,007$), а также ассоциируется с лучшей медианой ОВ, чем при традиционной терапии (24,5 мес против 15 мес; $p < 0,001$), 2-летняя ОВ составила 50,8 и 26,2% соответственно ($p < 0,001$).

В обновленных рекомендациях NCCN (2016) азациитидин имеет категорию доказательности 1 и относится к предпочтительным методам лечения МДС [17].

Цель исследования – оценить эффективность лечения больных МДС азациитидином в сравнении с терапией, включающей в себя цитарабин, по следующим критериям: ОВ, токсичность, продолжительность госпитализации и качество жизни.

Материал и методы

В исследование включены 36 больных МДС (18 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 42 до 83 лет, наблюдавшихся в гематологической клинике ФГБУН КНИИГиП ФМБА России в период с января 2014 г. по июнь 2016 г. Диагноз МДС сформулирован в соответствии с классификацией ВОЗ (2008) [18].

При диагностике применяли цитологические, гистологические, иммунологические, цитогенетические, а при необходимости иммуногистохимические методы исследования костного мозга, оценивали показатели гемограммы.

Характеристика больных МДС

Параметр	1-я группа (n = 15)		2-я группа (n = 21)	
	абс.	%	абс.	%
Варианты МДС:				
РЦМД	2	17	5	24
РАИБ-I	4	27	4	19
РАИБ-II	9	60	12	57
Прогностические группы риска по IPSS:				
промежуточный-1	5	33	5	24
промежуточный-2	6	40	9	43
высокий	4	27	7	33
Кариотип:				
нормальный	5	33	7	41
множественные нарушения	3	20	5	29
del5q	3	20	2	12
другие aberrации	4	27	3	18
Бластные клетки в костном мозге; Me (диапазон), %				
	11,7 (2,2–19)		9,6 (2,2–19)	
Продолжительность болезни до лечения; Me (диапазон), мес.				
	3,2 (1–12)		4,6 (2–9)	
Предшествующее лечение:				
заместительная терапия	10	67	4	19
ЭПО	–	–	1	4,8
ЦсА	–	–	3	14,3
химиотерапия (6-МП, МДЦ)	–	–	9	42,8
без лечения	5	33	4	19

Группу риска МДС определяли по шкале IPSS (1997) [20]. Для оценки ответа на лечение использовали критерии Международной рабочей группы по ОМЛ [14].

Прогрессию заболевания устанавливали на основании ухудшения показателей периферической крови и костно-мозгового кроветворения. При увеличении содержания бластных клеток более 20% констатировали трансформацию МДС в ОМЛ.

Всех больных разделили на две группы.

1-я группа была сформирована на основе ретроспективного анализа результатов терапии больных МДС с применением цитарабинсодержащих схем: «7+3» и «МДЦ». В 1-ю группу включили 15 больных МДС (5 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 55 до 83 лет (медиана возраста 68 лет). Гистологические исследования трепанобиоптатов костного мозга при первичной диагностике МДС выполнены у всех больных. Низкая клеточность костного мозга установлена у 5 (33,3%), гиперклеточный костный мозг – у 6 (40%), нормальная клеточность – у 4 (26,7%) больных. Количество бластных клеток в костном мозге варьировало от 2,2 до 19% (медиана 11,7%).

Цитогенетические исследования выполнены всем 15 (100%) больным, из них у 3 (20%) нарушений кариотипа не выявлено, у 2 больных анализ кариотипа не проводили ввиду отсутствия метафазных пластинок. Изолированную del5q определили у 3 (20%) больных, множественные клональные нарушения (более трех аномалий или аномалии 7-й хромосомы) выявлены у 3 (20%) больных, другие цитогенетические поломки (del20q, del18q) – у 4 (27%).

Распределение вариантов МДС было следующим: рефрактерная цитопения с мультитилинейной дисплазией (РЦМД) установлена у 2 (17%) больных, рефрактерная анемия с избытком бластных клеток, тип I (РАИБ-I) – у 4 (27%), рефрактерная анемия с избытком бластных клеток, тип II (РАИБ-II) – у 9 (60%). Установлены прогностические группы МДС в зависимости от степени риска по IPSS: 5 (33%) больных промежуточного-1 риска, 6 (40%) – промежуточного-2 риска, 4 (27%) – высокого риска.

Продолжительность заболевания МДС от момента диагностики до назначения химиотерапии составила от 1 до 12 мес (медиана 3,2 мес). До установления диагноза МДС лечение включало назначение препаратов железа, заместительную терапию компонентами крови у 10 (67%) больных, без лечения находились 5 (33%) больных.

Базисная терапия больных 1-й группы заключалась в использовании одной из схем, содержащих цитарабин: «7+3» (цитарабин по 100 мг/м² 2 раза в сутки в течение 7 дней) или «МДЦ» – цитарабин по 10 мг/м² 2 раза в сутки подкожно (п/к) в течение 14 дней. Больные, получавшие

цитарабинсодержащую терапию, были объединены в одну группу в связи с отсутствием различий между использованными схемами в эффективности, проявлениях токсичности и длительности госпитализаций.

При появлении в арсенале отечественного здравоохранения гипометилирующего препарата азацитидина он был внедрен в клиническую практику при лечении больных МДС, что позволило сформировать 2-ю группу больных, из которых 81% получали предшествующую терапию, 19% – не получали. Во 2-ю группу не вошли пациенты, ранее включенные в 1-ю группу. В протоколе лечения больных 2-й группы был использован азацитидин (Вайдаза) в дозе 75 мг/м² п/к в течение 7 дней.

Во 2-ю группу вошел 21 больной (13 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 42 лет до 81 года (медиана возраста 63,7 года). Гистологическая характеристика трепанобиоптатов костного мозга была следующей: низкая клеточность костного мозга у 2 (9,5%) больных, гиперклеточный костный мозг у 14 (67%), клеточность в пределах нормы у 3 (14%). Количество бластных клеток варьировало от 2,2 до 19% (медиана 9,6%). Цитогенетические исследования выполнены у 17 (81%) больных. Нормальный кариотип установлен у 7 (41%) больных, изолированная del5q у 2 (12%), множественные клональные нарушения кариотипа – у 5 (29%), другие – у 3 (18%) больных.

Варианты МДС были следующими: РЦМД у 5 (24%) больных, РАИБ-I у 4 (19%), РАИБ-II у 12 (57%). По группам риска в соответствии со шкалой IPSS больных распределили следующим образом: промежуточный-2 у 9 (43%), высокий у 7 (33%) больных.

Продолжительность заболевания до момента назначения азацитидина составила от 2 до 9 мес (медиана 4,6 мес). Предшествующая терапия включала только переливание компонентов крови у 4 (19%) больных, применение препаратов эритропоэтина (ЭПО) у 1 (4,8%), ЦсА – у 3 (14,3%), химиотерапию 6-меркаптопурином (6-МП) у 2 (9,5%), химиотерапию «МДЦ» у 7 (33,3%) больных. Без предварительного лечения было 4 (19%) больных.

Оценку эффективности терапии азацитидином проводили после окончания 2, 4, 6 курсов. Лечение продолжали до прогрессии заболевания. Характеристика пациентов обеих групп представлена в таблице.

Таким образом, сравниваемые группы больных не имели статистически значимых различий по возрасту, вариантам МДС, прогностическим группам по IPSS, кариотипу, содержанию бластных клеток в костном мозге и по продолжительности заболевания до начала лечения.

Статистическую обработку данных проводили с помощью статистической программы Statistica 6.0. Количественные признаки с нормальным распределением представлены в виде среднее ± стандартное отклонение ($M \pm \delta$). Для сравнения средних величин использовали критерий Стьюдента. Статистический анализ выживаемости проводили с использованием лог-рангового критерия и построения кривых выживаемости по методу Каплана–Майера. Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ эффективности терапии у больных 1-й группы

У 3 из 15 больных в качестве индукции ремиссии применяли протокол терапии «7+3». Лечение по протоколу «МДЦ» получали 12 больных. Независимо от вида терапии полная ремиссия (ПР) достигнута у 6 (40%) больных, клинико-гематологическое улучшение – у 2 (13,4%), ранняя летальность констатирована у 3 (20%), резистентные формы установлены у 4 (26,6%). Общий ответ наблюдался у 8 (53%) из 15 больных.

В возрасте от 61 года до 77 лет (медиана возраста 67,6 года) были 6 больных с ПР. По вариантам МДС больные распределились следующим образом: у 3 больных – РАИБ-I, у 3 – РАИБ-II, промежуточный-I риск по IPSS – у 3, промежуточный-2 – у 2, высокий риск – у 1 больного. Множественные клональные нарушения кариотипа установлены у 2 больных, изолированная del5q – у 2, у 2 больных нарушений кариотипа не выявлено. Предшествующее лечение включало заместительную компонентную терапию в период от 1 до 12 мес. Количество курсов «МДЦ» составило от 6 до 22 (медиана 10 курсов).

У 4 (26,6%) из 6 больных, которые продолжают курсы «МДЦ», сохраняется ПР. Клинико-гематологическое улучшение зафиксировано у 2 (13%) больных, в последующем, через 7 и 8 мес лечения у них произошла трансформация МДС в ОМЛ.

Отсутствие эффекта (резистентность) при терапии «МДЦ» установлено у 4 (26,6%) больных, из них у 2 больных была РАИБ-II и у 2 – РЦМД. Летальный исход у этих больных наступил через 2–4 мес от начала лечения.

Ранняя летальность зафиксирована у 3 больных после 1–2 курсов химиотерапии, из них у 1 больного от инфек-

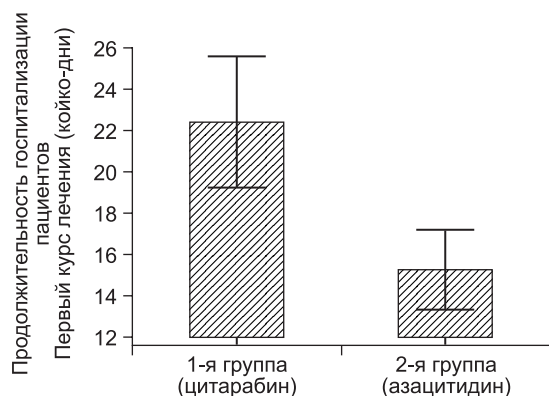


Рис. 1. Продолжительность госпитализации больных (1-й курс терапии).

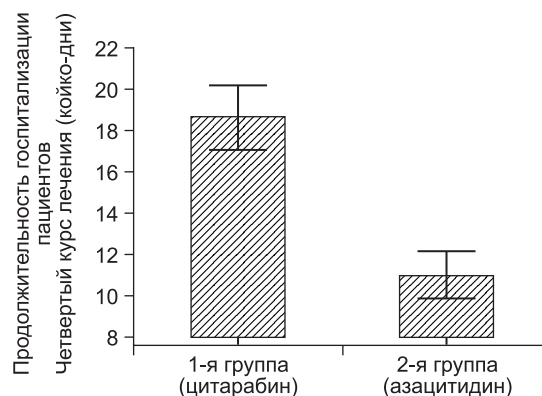


Рис. 2. Продолжительность госпитализации больных (4-й курс терапии).

ционных осложнений, у 2 больных от геморрагических осложнений.

При анализе клинического эффекта «МДЦ» установлено, что до начала лечения у больных 1-й группы концентрация гемоглобина составила $78,8 \pm 4,0$ г/л; после проведения четырех курсов химиотерапии – $84,5 \pm 6,2$ г/л. Количество тромбоцитов в гемограмме до лечения определялось в диапазоне $20-100 \times 10^9$ /л (медиана 54×10^9 /л), после четырех курсов – от 10 до 100×10^9 /л (медиана 36×10^9 /л).

У больных на всех этапах лечения сохранялась зависимость от гемокомпонентной терапии.

Эффективность химиотерапии «МДЦ» у больных МДС 1-й группы составила 53% (ПР 40%, клинико-гематологическое улучшение 13%). Эффект терапии сохранялся от 7 до 20 мес (медиана 11,2 мес). У 4 (26,6%) больных констатирована трансформация МДС в ОМЛ. Длительность заболевания до трансформации МДС в ОМЛ составляла от 2 до 8 мес (медиана 6,16 мес); 4 (26,6%) больных продолжали лечение по схеме «МДЦ» в течение 6–20 мес.

Анализ эффективности терапии у больных 2-й группы

Терапию азацитидином проводили 21 больному. При оценке эффективности лечения получены следующие результаты: ПР констатирована у 3 (14%) больных, костномозговая ПР – у 3 (14%), клинико-гематологическое улучшение – у 10 (48%), отсутствие эффекта – у 5 (24%) больных. Общий ответ наблюдался у 16 (76%) из 21 больного.

Больные с ПР и костномозговой ПР были в возрасте от 42 до 66 лет. Благоприятные варианты (промежуточный-1), по IPSS, зарегистрированы у 2 больных, неблагоприятные (промежуточный-2, высокий) – у 4; множественные клональные нарушения выявлены у 3 больных, у 3 больных нарушений кариотипа не обнаружено. Период до назначения азацитидина варьировал от 4 до 7 мес (медиана 5,4 мес). Предшествующее лечение включало заместительную компонентную терапию у 2, ЦсА – у 1 больного, 4 курса «МДЦ» – у 3 больных.

Количество курсов азацитидина составило от 4 до 6. ПР констатирована после 2–4 курсов, костномозговая ПР – после 4–6 курсов.

Из 6 больных ПР + костномозговая ПР сохранялись у 5 больных в течение 6–15 мес: из них у 1 после родственной алло-ТГСК, у 4 – соответственно 6, 8, 10 и 15 мес. Трансформация МДС в ОМЛ установлена у 2 больных из этой группы через 18 мес.

У 10 (48%) больных в возрасте 61–81 года (медиана 69,7 года) наблюдалось клинико-гематологическое улучшение продолжительностью от 7 до 30 мес (медиана 11 мес). Варианты МДС распределились следующим образом: у 4 больных РЦМД, у 6 – РАИБ-II; варианты по IPSS – промежуточный-2 у 4, высокий у 3 больных. Множественные клональные нарушения кариотипа выявлены у 4 больных, нормальный кариотип – у 3, другие – также у 3 больных. Время до назначения азацитидина варьировало от 2 до 7 мес (медиана 4 мес). Предшествующее лечение у 3 больных включало

заместительную терапию компонентами крови, у 1 – ЦсА, у 2 – ЭПО, у 4 больных – курсы «МДЦ» (от 2 до 4 курсов). Количество курсов азацитидина составило 4–19 (медиана 6,4). Ответ на лечение был зарегистрирован после 2–6 курсов. У 5 больных установлена трансформация МДС в ОМЛ через 8–14 мес терапии азацитидином, у 3 – через 8, 8,5 и 9 мес после достигнутого эффекта выявлено ухудшение лабораторных показателей, с увеличением бластных клеток в костном мозге. Длительность заболевания до трансформации МДС в ОМЛ составила от 8 до 18 мес (медиана 10,6 мес). Продолжают курсы терапии азацитидином 2 больных (10 и 30 мес наблюдения соответственно).

Отсутствие эффекта от данного вида терапии выявлено у 5 (24%) больных, из них РАИБ-I – у 3, РАИБ-II – у 2; варианты по IPSS: промежуточный-1 риск – у 2, промежуточный-2 риск – у 3 больных. Цитогенетические нарушения установлены у 1 больного – del5q, множественные нарушения кариотипа – у 3 больных. Период до назначения азацитидина составил от 2 до 8 мес. Предшествующее лечение у 2 больных включало заместительную компонентную терапию, у одного – ЦсА, у другого – 4 курса «МДЦ». Количество курсов азацитидина – от двух до четырех.

При оценке клинического эффекта применения азацитидина у больных 2-й группы установлено, что до начала терапии концентрация гемоглобина составляла $70,2 \pm 4,2$ г/л, после проведения четырех курсов – $92,5 \pm 6,2$ г/л ($p = 0,005$). Количество тромбоцитов в гемограмме увеличилось с $(54,5 \pm 6,0) \times 10^9$ /л до $(90,5 \pm 4,5) \times 10^9$ /л ($p < 0,001$).

Таким образом, терапия азацитидином сопровождалась статистически значимым улучшением показателей периферической крови. Количество трансфузий компонентов крови сократилось в 2 раза. Снижение потребности в гемокомпонентной терапии существенно улучшило качество жизни пациентов.

Эффективность терапии азацитидином у больных МДС 2-й группы составила 76% (ПР 14%, костномозговая ПР 14%, клинико-гематологическое улучшение 48%). Эффект лечения сохраняется от 6 до 30 мес (медиана 20 мес). Продолжают лечение 6 (37,5%) больных, у 1 больного сохраняется ПР после алло-ТГСК.

Проанализирована средняя длительность госпитализации (количество койко-дней) у пациентов из сравниваемых групп в течение 1-го и 4-го курсов лечения соответственно.

Количество койко-дней в течение 1-го курса лечения у больных 1-й группы составило $22,4 \pm 5,6$, у больных 2-й группы – $15,3 \pm 4,2$; $p = 0,0001$. Сравнительная продолжительность госпитализации в течение 1-го курса терапии представлена на рис. 1.

Количество койко-дней в течение 4-го курса лечения у больных 1-й группы составило $18,6 \pm 7,6$, у больных 2-й группы – $11,0 \pm 2,6$ ($p = 0,0001$). Сравнительная продолжительность госпитализации в течение 4-го курса терапии представлена на рис. 2.

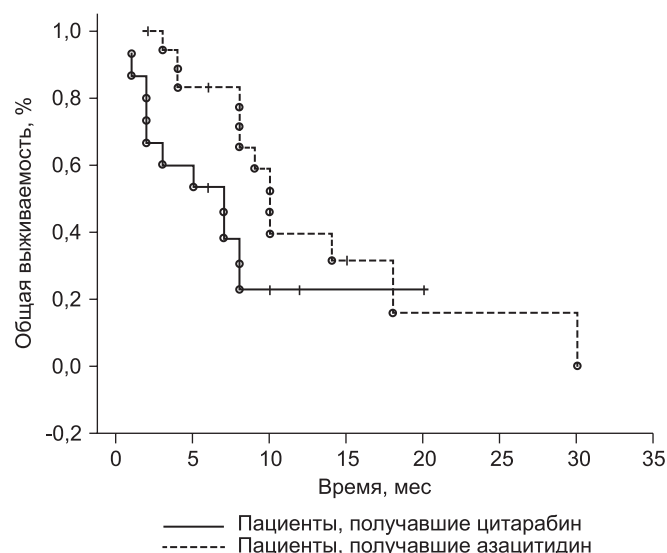


Рис. 3. Общая выживаемость в группах с разной терапией.

1-я группа – больные, получавшие цитарабин;
2-я группа – больные, получавшие азацитидин.

Использование азацитидина ведет к статистически значимому уменьшению необходимых сроков наблюдения за пациентом в условиях стационара, что существенно с экономической точки зрения.

При сравнительной оценке ОВ в группах с разной терапией (цитарабин или азацитидин) установлено, что применение азацитидина ассоциировалось с лучшей ОВ 13,7 мес (38%) против 7,9 мес (26,6%); $p = 0,03$. Результаты оценки ОВ представлены на рис. 3.

Таким образом, проведенное исследование посвящено изучению результатов применения двух видов терапии у больных МДС: схемы лечения с цитарабином у больных 1-й группы и использования азацитидина у больных 2-й группы. Сравнительный анализ терапии МДС без учета групп риска по IPSS показал преимущества применения азацитидина по сравнению с цитарабином. Использование азацитидина в лечении больных МДС продемонстрировало преимущество в увеличении ОВ (38% против 26,6%; $p = 0,038$), привело к удлинению медианы выживаемости (13,7 мес против 7,9 мес; $p = 0,03$). Частота общего ответа при использовании азацитидина в сравнении с цитарабинсодержащей терапией составила 76% против 53%. Время заболевания до трансформации МДС в ОМЛ увеличилось с 6,16 до 10,6 мес.

Исследование подтвердило эффективность и безопасность азацитидина при лечении больных МДС. При использовании азацитидина отмечено статистически значимое улучшение показателей периферической крови, уменьшение зависимости от гемотрансфузий, что существенно повышает качество жизни пациентов. Полученные результаты в совокупности с укорочением продолжительности госпитализаций больных МДС определяют как клиническую, так и экономическую значимость применения азацитидина.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Грицаев С.В. Миелодиспластические синдромы. В кн.: Рукавицын О.А., ред. *Гематология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 300–33.
- Семочкин С.В., Толстых Т.Н., Румянцев А.Г. Миелодиспластические синдромы: терапевтические проблемы и решения (обзор литературы). *Онкогематология*. 2012; 2: 57–66.
- Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Кохно А.В., Семочкин С.В., Афанасьев Б.В., Морозова Е.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению миелодиспластических синдромов взрослых (2015 г.). *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(1, Прил. 4): 1–32.
- Баранова О.Ю. Острые лейкозы и миелодиспластические синдромы. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2012; 5(4): 392–6.

- Семочкин С.В., Толстых Т.Н., Иванова В.Л., Луний В.В., Почтарь М.Е., Туманова Е.Л. и др. Азацитидин в лечении МДС: клиническое наблюдение и обзор литературы. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2012; 5(3): 234–8.

Остальные источники литературы см. в References.

REFERENCES

- Gritsaev S.V. Myelodysplastic syndromes. In: Rukavitsyn O.A., ed. *Haematology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015: 300–33. (in Russian)
- Rollison D.E., Howlader N., Smith M.T., Strom S.S., Merritt W.D., Ries L.A., et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001–2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood*. 2008; 112(1): 45–52. doi: 10.1182/blood-2008-01-134858.
- Semochkin S.V., Tolstykh T.N., Rumyantsev A.G. Myelodysplastic syndromes: therapeutic problems and decisions (review). *Oncohematology. Russian Journal (Onkogematologiya)*. 2012; 2: 57–66. (in Russian)
- Sekeres M.A. Epidemiology, natural history, and practice patterns of patients with myelodysplastic syndromes in 2010. *J. Natl. Compr. Canc. Netw*. 2011; 9(1): 57–63.
- Maynadie M., Verret C., Moskvchenko P., Mugneret F., Petrella T., Caillot D., Carli P.M. Epidemiological characteristics of myelodysplastic syndrome in a well-defined French population. *Br. J. Cancer*. 1996; 74(2): 288–90.
- Radlund A., Thiede T., Hansen S., Carlsson M., Engquist L. Incidence of myelodysplastic syndromes in a Swedish population. *Eur. J. Haematol*. 1995; 54(3): 153–6.
- Gore S.D., Fenaux P., Santini V., Bennett J.M., Silverman L.R., Seymour J.F., et al. A multivariate analysis of the relationship between response and survival among patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated within azacitidine or conventional care regimens in the randomized AZA-001 trial. *Haematologica*. 2013; 98(7): 1067–72. doi: 10.3324/haematol.2012.074831.
- Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol*. 2012; 87(7): 692–701. doi: 10.1002/ajh.23264.
- Steensma D.P., Tefferi A. Risk-based management of myelodysplastic syndrome. *Oncology (Williston Park)*. 2007; 21(1): 43–54.
- Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Kokhno A.V., Semochkin S.V., Afanasiev B.V., Morozova E.V., et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes adults. *Hematology and Transfusiologia. Russian journal (Gematologiya i transfusiologiya)*. 2016; 61(1, Suppl. 4): 1–32. (in Russian)
- Fenaux P., Mufti G.J., Hellstrom-Lindberg E., Santini V., Finelli C., Giagounidis A., et al.; International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomized, open-label, phase III study. *Lancet. Oncol*. 2009; 10(3): 223–32. doi:10.1016/S1470-2045(09)70003-8.
- Silverman L.R., Demakos E.P., Peterson B.L., Kornblith A.B., Holland J.C., Odchimar-Reissig R., et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J. Clin. Oncol*. 2002; 20(10): 2429–40. doi:10.1200/JCO.2002.04.117.
- Silverman L.R., McKenzie D.R., Peterson B.L., Holland J.F., Backstrom J.T., Beach C.L., et al.; Cancer and Leukemia Group B. Further analysis of trials with azacitidine of patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. *J. Clin. Oncol*. 2006; 24(24): 3895–903. doi:10.1200/JCO.2005.05.4346.
- Cheson B.D., Bennett J.M., Kopecky K.J., Buchner T., Willman C.L., Estey E.H., et al.; International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J. Clin. Oncol*. 2003; 21(24): 4642–9. doi:10.1200/JCO.2003.04.036.
- Baranova O.Yu. Acute leukemia and myelodysplastic syndromes. *Clinical Oncohematology. Basic research and clinical practice. Russian Journal (Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika)*. 2012; 5(4): 392–6. (in Russian)
- Semochkin S.V., Tolstykh T.N., Ivanova V.L., Lunin V.V., Pochtary M.E., Tumanova E.L., et al. Azacitidine in the treatment of MDS: clinical observation and literature review. *Clinical Oncohematology. Basic research and clinical practice. Russian Journal (Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika)*. 2012; 5(3): 234–8. (in Russian)
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic Syndromes. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf (accessed 07 Dec 2016).
- Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A., Brunning R.D., Borowitz M.J., Porwit A., et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2008; 114(5): 937–51. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262.
- Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M.J., Le Beau M.M., et al. The 2016 revision to the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127(20): 2391–405. doi:10.1182/blood-2016-03-643544.
- Greenberg P., Cox C., LeBeau M.M., Fenaux P., Morel P., Sanz G., et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997; 89(6): 2079–88.

Поступила 07.04.17

Принята к печати 29.05.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 612.419.014:612.118.221.8]-083

Хамаганова Е.Г., Кузьмина Е.П., Чапова Р.С., Гапонова Т.В., Савченко В.Г.

HLA-A*/B*/C*/DRB1*/DQB1*-ГЕНЫ И ГАПЛОТИПЫ У ДОНОРОВ КОСТНОГО МОЗГА РЕГИСТРА ФГБУ «ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР» МИНЗДРАВА РОССИИ, САМООПРЕДЕЛИВШИХСЯ КАК РУССКИЕ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Исследование, выполненное на репрезентативной выборке (более 1500 доноров) по пяти локусам HLA (A*/B*/C*/DRB1*/DQB1*), показало, что распределение групп HLA-аллелей и пятилокусных HLA-гаплотипов у доноров аллогенных гемопоэтических стволовых клеток/костного мозга регистра ГНЦ, самоопределившихся как русские, в целом соответствует распределению в других европейских популяциях, однако имеет некоторые особенности. К таким особенностям относятся высокая частота HLA-гаплотипа A*25-B*18-C*12-DR*15-DQB*06 (характерная и для других русских популяций, а также поляков); высокие частоты HLA-гаплотипов, вероятно, отражающих вклад в генофонд русских финно-угорских и некоторых тюркоязычных народов Восточной Европы. Наиболее близки по генетической дистанции по вариантам HLA-генов к донорам регистра ГНЦ русские Челябинской области и Новосибирска, а также поляки. Большая генетическая отдаленность татар и популяции Башкирии от доноров ГНЦ, самоопределившихся как русские, указывает на необходимость создания в России регистров доноров аллогенных гемопоэтических стволовых клеток/костного мозга в регионах с разным этническим составом. Помимо HLA-гаплотипов, широко распространенных в европейских популяциях, у русских также распространены и HLA-гаплотипы, для носителей которых (при необходимости проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток/костного мозга) вероятность найти совместимого донора в российских регистрах доноров выше, чем в зарубежных.

Ключевые слова: HLA-гены; HLA-гаплотипы; генетическая дистанция; регистры доноров гемопоэтических стволовых клеток/костного мозга.

Для цитирования: Хамаганова Е.Г., Кузьмина Е.П., Чапова Р.С., Гапонова Т.В., Савченко В.Г. HLA-A*/B*/C*/DRB1*/DQB1*-гены и гаплотипы у доноров костного мозга регистра ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, самоопределившихся как русские. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(2): 65-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-2-65-70>

Khamaganova E.G., Kuzminova E.P., Chapova R.S., Gaponova T.V., Savchenko V.G.

HLA-A*/B*/C*/DRB1*/DQB1*-GENES AND HAPLOTYPES IN SELF-ASSESSMENT AS THE RUSSIANS DONORS OF BONE MARROW REGISTRY (NATIONAL RESEARCH CENTER FOR HEMATOLOGY)

National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation

Research was carried out on a representative sample of hematopoietic stem cell/bone marrow donors of the registry of the National Research Center for Hematology. According to self-assessments donors were the ethnic Russians. The distribution of HLA-allele group in HLA-A*/B*/C*/DRB1*/DQB1* loci generally was found to correspond to their distribution in other European populations, but has some specific features. These features include: the high frequency of HLA-A*25-B*18-C*12-DR*15-DQB*06 haplotype which is also specific for the other Russian populations and Poles; and the high frequency of HLA-haplotypes probably reflecting the contribution of Finno-Ugric and some Turkic components to the gene pool of Russians. The donors of registry of National Research Center for Hematology (Moscow) are the most closely related to the Russians of Chelyabinsk and Novosibirsk regions, and Poles. These donors are also more differ from Tatars and Bashkir donors, that points the need of the establishment of registries of hematopoietic stem cell/bone marrow donors in different ethnic regions of Russia. The probability of finding of a compatible donor (in case of allogeneic hematopoietic stem cells/bone marrow transplantation) for carriers of some HLA-haplotypes which are common in the Russians is higher in Russian registries than in foreign ones.

Key words: HLA-genes; HLA-haplotype; genetic distance; hematopoietic stem cells/bone marrow donor registries.

For citation: Khamaganova E.G., Kuzminova E.P., Chapova R.S., Gaponova T.V., Savchenko V.G. HLA-A*/B*/C*/DRB1*/DQB1*-GENES and haplotypes in self-assessed as Russians donors of bone marrow Registry (National Research Center for Hematology). *Hematology and Transfusiology. Russian Journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2017; 62(2): 65-70. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-2-65-70>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 07 April 2017

Accepted 29 May 2017

Для корреспонденции:

Хамаганова Екатерина Георгиевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России. 125167, г. Москва, Россия. E-mail: ekhamag@mail.ru.

For correspondence:

Khamaganova Ekaterina G., MD, PhD, DSci., leading researcher of the laboratory of molecular hematology, National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation

Information about authors:

Khamaganova E.G., <http://orcid.org/0000-0002-0110-3314>; Kuzminova E.P., <http://orcid.org/0000-0001-9473-4774>; Chapova R.S., <http://orcid.org/0000-0002-6749-8099>; Gaponova T.V., <http://orcid.org/0000-0002-9684-5045>, ID: 6504211991; Savchenko V.G., <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>.

Наиболее эффективным методом терапии гемобластозов является трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток/костного мозга (алло-ТГСК/КМ) [1]. Однако не более четверти пациентов, нуждающихся в алло-ТГСК/КМ, имеют HLA-идентичного родственного донора, для остальных необходим поиск HLA-совместимого неродственного донора. Поскольку совместимость больного и донора по HLA-гаплотипам (HLA-гаплотип – совокупность генов HLA, лежащих на одной хромосоме, два родительских HLA-гаплотипа составляют HLA-генотип) повышает шансы на успех алло-ТГСК, информация о частотах HLA-генов и HLA-гаплотипов в разных популяциях необходима для поиска совместимого донора и успешной ТГСК/КМ [2–3].

Исследование вариаций HLA-генов и HLA-гаплотипов в Европе показало, что их частоты варьируют в зависимости от региона [2–3]. Распространенными, высокочастотными HLA-аллелями считаются аллели генов HLA, которые наблюдаются с частотой более 0,001 в популяции, состоящей минимально из 1500 человек [4]. В литературе имеются отдельные сведения о частотах HLA-генов и HLA-гаплотипов у русских и некоторых других популяций из разных регионов России, однако эти данные не являются репрезентативными или из-за недостаточной выборки, или в них отсутствует информация по всем генам HLA (A*/B*/C*/DRB1*/DQB1*), которые принимаются во внимание при подборе неродственного донора для ТГСК/КМ [5–12].

Таблица 1

Число носителей и частота групп HLA-аллелей у доноров регистра ГНЦ, самоопределившихся как русские (n = 1507, 2n = 3014)

Аллельная группа	Число носителей, n (%)	Частота гена, доли	СО для частоты гена	Аллельная группа	Число носителей, n (%)	Частота гена, доли	СО для частоты гена
A*01	330 (21,9)	0,1151	0,0058	B*54	2 (0,13)	0,0007	0,0005
A*02	771 (51,2)	0,3036	0,0084	B*55	36 (2,4)	0,0119	0,0020
A*03	387 (25,7)	0,1380	0,0063	B*56	34 (2,3)	0,0113	0,0019
A*11	180 (11,9)	0,0614	0,0044	B*57	82 (5,4)	0,0275	0,0030
A*23	80 (5,3)	0,0269	0,0029	B*58	27 (1,8)	0,0090	0,0017
A*24	271 (18,0)	0,0952	0,0053	B*73	5 (0,33)	0,0017	0,0007
A*25	157 (10,4)	0,0541	0,0041	C*01	119 (7,9)	0,0401	0,0036
A*26	177 (11,7)	0,0610	0,0044	C*02	177 (11,7)	0,0607	0,0044
A*29	31 (2,1)	0,0103	0,0018	C*03	272 (18,1)	0,0962	0,0054
A*30	65 (4,3)	0,0216	0,0026	C*04	369 (24,5)	0,1340	0,0062
A*31	66 (4,4)	0,0219	0,0027	C*05	114 (7,6)	0,0388	0,0035
A*32	83 (5,5)	0,0289	0,0031	C*06	315 (20,9)	0,1121	0,0057
A*33	53 (3,5)	0,0176	0,0024	C*07	729 (48,4)	0,2770	0,0082
A*34	2 (0,13)	0,0007	0,0005	C*08	78 (5,2)	0,0259	0,0029
A*66	22 (1,5)	0,0073	0,0016	C*12	392 (26,0)	0,1417	0,0064
A*68	104 (6,9)	0,0352	0,0034	C*14	30 (2,0)	0,0100	0,0018
A*69	4 (0,26)	0,0013	0,0007	C*15	77 (5,1)	0,0262	0,0029
B*07	332 (22,0)	0,1161	0,0058	C*16	31 (2,1)	0,0106	0,0019
B*08	210 (13,9)	0,0727	0,0047	C*17	80 (5,3)	0,0265	0,0029
B*13	171 (11,3)	0,0584	0,0043	C*18	0 (0)	0	0
B*14	70 (4,6)	0,0232	0,0027	DRB1*01	357 (23,4)	0,1294	0,0061
B*15	159 (10,6)	0,0541	0,0041	DRB1*03	237 (15,7)	0,0826	0,0050
B*18	264 (17,5)	0,0922	0,0053	DRB1*04	316 (21,0)	0,1102	0,0057
B*27	145 (9,6)	0,0504	0,0040	DRB1*07	382 (25,3)	0,1367	0,0063
B*35	300 (19,9)	0,1065	0,0056	DRB1*08	116 (7,7)	0,0388	0,0035
B*37	30 (2,0)	0,0100	0,0018	DRB1*09	26 (1,7)	0,0086	0,0017
B*38	146 (9,7)	0,0491	0,0039	DRB1*10	30 (2,0)	0,0100	0,0018
B*39	70 (4,6)	0,0232	0,0027	DRB1*11	375 (24,9)	0,1321	0,0062
B*40	141 (9,4)	0,0478	0,0039	DRB1*12	69 (4,6)	0,0236	0,0028
B*41	84 (5,6)	0,0282	0,0030	DRB1*13	363 (24,1)	0,1301	0,0061
B*44	283 (18,8)	0,0989	0,0054	DRB1*14	61 (4,0)	0,0206	0,0026
B*45	6 (0,4)	0,0020	0,0008	DRB1*15	392 (26,0)	0,1380	0,0063
B*46	2 (0,13)	0,0007	0,0005	DRB1*16	116 (7,7)	0,0395	0,0035
B*47	2 (0,13)	0,0007	0,0005	DQB1*02	510 (33,8)	0,1885	0,0071
B*48	11 (0,7)	0,0036	0,0011	DQB1*03	852 (56,5)	0,3378	0,0086
B*49	45 (3,0)	0,0149	0,0022	DQB1*04	110 (7,3)	0,0375	0,0035
B*50	47 (3,1)	0,0156	0,0023	DQB1*05	533 (35,4)	0,2014	0,0073
B*51	141 (9,4)	0,0481	0,0039	DQB1*06	632 (41,9)	0,2349	0,0077
B*52	64 (4,2)	0,0212	0,0026				
B*53	1 (0,06)	0,0003	0,0003				

Примечание. СО – стандартное отклонение; жирным шрифтом выделены первые три по частоте аллельные группы каждого гена HLA.

Москва – самый населенный город России и Европы с численностью населения более 12 млн человек (2016 г.), а русские – самый многочисленный этнос Европы. Хотя Москва – многонациональный город, согласно итогам последней переписи 2010 г., более 90% ее жителей относят себя к русским (<http://www.gks.ru>) [13]. Москва – единственный регион России, имеющий положительное миграционное сальдо со всеми другими регионами РФ. Постоянный рост населения Москвы объясняется в основном притоком населения (большая часть русских) из других регионов страны. Таким образом, население Москвы наиболее репрезентативно представляет современную русскую популяцию в целом (эталонная модель, референс).

Цель исследования – установить распределение групп HLA-аллелей генов A*/B*/C*/DRB1*/DQB1* и HLA-A*-B*-C*-DRB1*-DQB1*-гаплотипов у доноров регистра ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России (ГНЦ, Москва), самоопределившихся как русские в репрезентативной выборке, на основании полученных данных определить наиболее близкие по HLA-генам российские и зарубежные популяции.

Материал и методы

В исследование включены 1507 доноров гемопоэтических стволовых клеток регистра ГНЦ (Москва), самоопределившихся как русские. ДНК выделяли из 200 мкл крови с антикоагулянтом ЭДТА с помощью станции для выделения ДНК NorDiag Atgow (Норвегия) в соответствии с рекомендациями производителя. HLA-типирование проводили методом гибридизации с олигонуклеотидными зондами (SSO, “Immucor Transplant Diagnostic, Inc.”, США) на платформе мультиплексного флуоресцентного анализатора Luminex 200 в соответствии с рекомендациями производителя по 5 локусам HLA-A*/B*/C*/DRB1*/DQB1* с разрешением на уровне групп HLA-аллелей, что соответствует серологически выявляемым антигенам HLA.

Статистическая обработка результатов: число носителей групп аллелей HLA определяли прямым подсчетом; частоты групп аллелей HLA-генов, HLA-гаплотипов и соответствия наблюдаемого распределения равновесию Харди–Вайнберга определяли с помощью компьютерной программы Arlequin 3.5 методом максимального правдоподобия с использованием алгоритма максимизации ожидания [14]. Расчет гене-

тических расстояний между изученной популяцией и некоторыми российскими и мировыми популяциями, представленными в базе данных Allele Frequency Net (<http://www.allelefrequency.net>) [15], выполняли по методу Нея [16] с помощью программы Phylip 3.695 [17]. Для визуализации генетических расстояний использовали программу MEGA5 [18].

Результаты

Анализ равновесия Харди–Вайнберга показал, что исследуемая популяция находится в равновесии по всем пяти HLA-локусам. Число носителей и частота групп аллелей HLA-генов представлены в табл. 1.

Из 21 известной группы аллелей HLA-A у доноров, самоопределившихся как русские, найдено 17. Не найдены HLA-A*36, A*43, A*74, A*80. Одна аллельная группа (A*34) определена с частотой менее 0,001. Как и в большинстве других европейских популяциях, наиболее высокочастотными оказались группы A*02, A*03 и A*01. Около 50% доноров являлись носителями HLA-A*02. Среди 36 групп аллелей HLA-B в исследуемой популяции выявлено 29. B*46, B*47, B*53, B*54, не характерные для европейских популяций, выявлены с частотой менее 0,001. B*73, носительство которого установлено у «денисовского» человека и который, вероятно, является у монголоидов интрогрессией от неандертальцев [19], имел частоту 0,0017 и формально не относился к редким. Две группы аллелей в локусе HLA-B имели частоту более 0,1 – B*07, B*35. В локусе C из 14 групп аллелей выявлено 13, отсутствовала группа C*18. Наиболее высокочастотной была группа аллелей C*07, второй по частоте – C*12, что подтверждает наши предыдущие данные о высоком носительстве аллелей группы HLA-C*12 в русской популяции [20]. Среди групп аллелей класса 2 выявлены все известные группы. Наиболее распространенными группами в локусе HLA-DRB1 были DRB1*15, DRB1*07 и DRB1*11 с примерно одинаковой частотой, превышающей 0,13. Самой частотной группой в локусе HLA-DQB1 являлась группа DQB1*03.

На основании полученных данных был проведен подсчет генетических расстояний [16] между донорами ГНЦ (Москва), самоопределившимися как русские, и некоторыми российскими и мировыми популяциями, представленными в базе данных Allele Frequency Net [15]. Значения генетического расстояния варьируют от 0 (частоты вариантов генов в популяциях одинаковы) до 1 (между популяциями нет общих генов). На рис. 1 представлено филогенетическое дерево, построенное на основании частот групп аллелей четырех генов HLA-A*/B*/C*/DRB1* (частоты групп аллелей гена *DQB1* не принимали во внимание из-за его малой полиморфности). Наименьшее генетическое расстояние отделяет доноров регистра ГНЦ (Москва) от русских Челябинской области и доноров из Новосибирска, а также популяции поляков, более генетически удалены от доноров ГНЦ чехи. Несколько дальше чехов картируются доноры северо-запада России (из регистра Российского НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург) [15], что может быть связано как с их малой выборкой (всего 100 человек), так и с вероятным финно-угорским влиянием у населения этого региона. Доноры из Башкирии, представленные смешанной популяцией, картируются ближе к донорам ГНЦ, чем татары, вероятно, вследствие того, что русские составляют более 36% населения данного региона России [10]. Представители южных славян сербы [21] удалены от доноров ГНЦ значи-

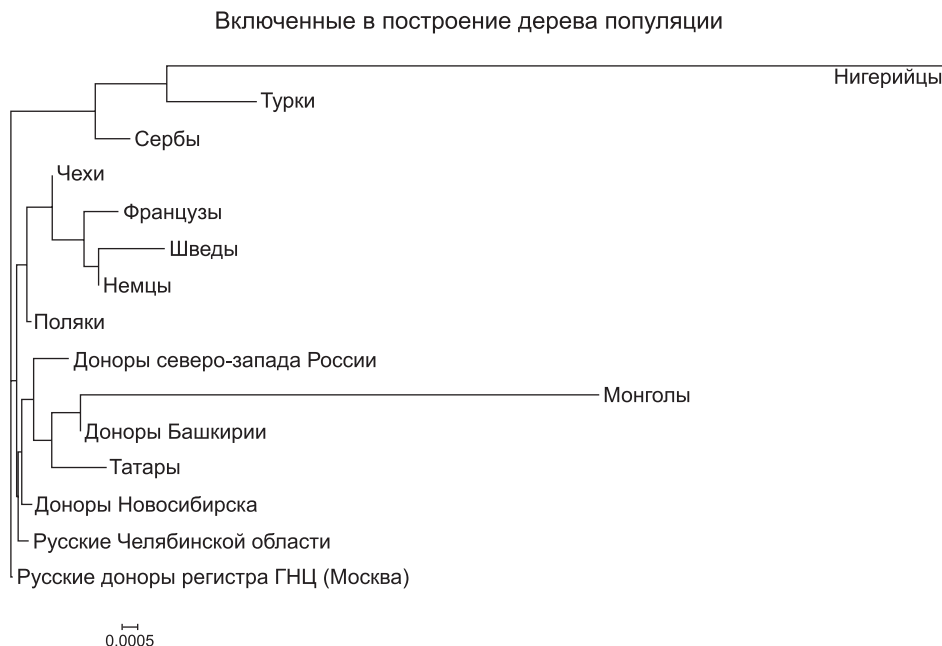


Рис. 1. Филогенетическое дерево, построенное на основании частот групп аллелей генов HLA-A*/B*/C*/DRB1* доноров ГНЦ, самоопределившихся как русские, и некоторых российских и зарубежных популяций.

Здесь и на рис. 2: по оси абсцисс – генетическая дистанция, по оси ординат – включенные в построение дерева популяции.

тельно дальше, чем поляки [22] и чехи [15]. Достаточно удалены от доноров ГНЦ и представители западно-европейских популяций – немцы [23] и французы [15], а также шведы [15]. Из включенных в сравнение популяций наиболее удаленными от доноров ГНЦ по частотам генов *HLA* являются турки [24], еще более удалены монголы [25], дальше всех от доноров ГНЦ картируются нигерийцы [15].

К сожалению, в доступных источниках нет сведений о частотах гена *HLA-C* в финской популяции. Однако предпо-

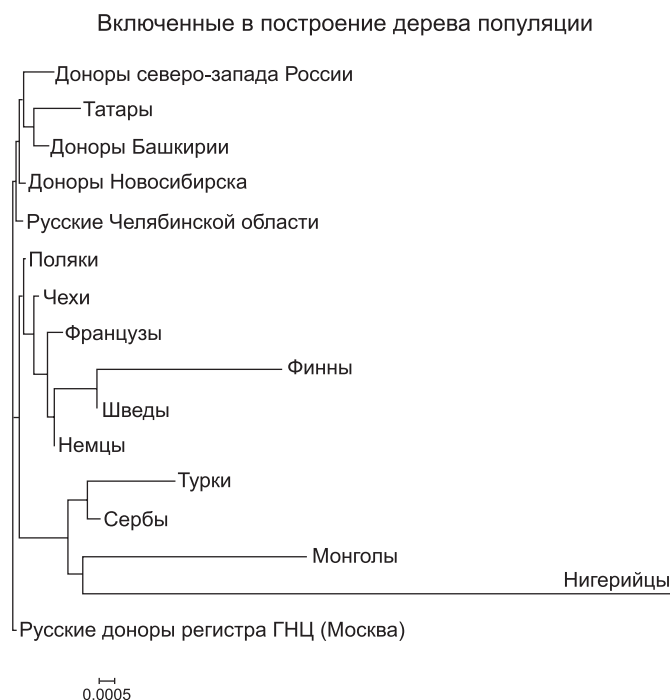


Рис. 2. Филогенетическое дерево, построенное на основании частот групп аллелей генов HLA-A*/B*/DRB1* доноров ГНЦ, самоопределившихся как русские, и некоторых российских и зарубежных популяций.

Таблица 2

Частоты пятилокусных HLA-гаплотипов у доноров регистра ГНЦ, самоопределившихся как русские (n = 1507)

Ранг гаплотипа (h) у доноров регистра ГНЦ	HLA-гаплотип	Частота HLA-гаплотипа			
		доноры регистра ГНЦ, 2n = 3014	доноры челябинского регистра, 2n = 1182 [12]	польские доноры, 2n = 41 306 [22]	немецкие доноры, 2n = 17 808 [23]
h1	A*01 B*08 C*07 DRB1*03 DQB1*02	0,0415	0,043	0,0602	0,0583
h2	A*03 B*07 C*07 DRB1*15 DQB1*06	0,0265	0,039	0,0259	0,0384
h3	A*03 B*35 C*04 DRB1*01 DQB1*05	0,0262	0,030	0,0110	0,0154
h4	A*25 B*18 C*12 DRB1*15 DQB1*06	0,0176	0,015	0,0130	0,0047
h5	A*02 B*13 C*06 DRB1*07 DQB1*02	0,0163	0,018	0,0161	0,0082
h6	A*02 B*18 C*07 DRB1*11 DQB1*03	0,0153	0,006	0,0063	0,0035
h7	A*02 B*07 C*07 DRB1*15 DQB1*06	0,0139	0,015	0,0142	0,0218
h8	A*23 B*44 C*04 DRB1*07 DQB1*02	0,0096	0,008	0,0094	0,0083
h9	A*30 B*13 C*06 DRB1*07 DQB1*02	0,0096	0,009	0,0089	0,0065
h10	A*25 B*18 C*12 DRB1*04 DQB1*03	0,0086	0,008	0,0068	н. д.
h11	A*24 B*13 C*06 DRB1*07 DQB1*02	0,0083	н. д.	0,0089	0,0028
h12	A*02 B*15 C*03 DRB1*04 DQB1*03	0,0080	0,009	0,0082	0,0129
h13	A*11 B*35 C*04 DRB1*01 DQB1*05	0,0073	0,006	0,0078	0,0042
h14	A*26 B*38 C*12 DRB1*13 DQB1*06	0,0066	0,008	0,0043	0,0026
h15	A*01 B*57 C*06 DRB1*07 DQB1*03	0,0063	0,005	0,0072	0,0090
h16	A*26 B*38 C*12 DRB1*04 DQB1*03	0,0063	0,005	0,0026	н. д.
h17	A*02 B*08 C*07 DRB1*03 DQB1*02	0,0060	н. д.	0,0051	0,0058
h18	A*02 B*41 C*17 DRB1*13 DQB1*03	0,0060	0,013	0,0042	0,0001
h19	A*02 B*38 C*12 DRB1*13 DQB1*06	0,0056	0,007	0,0062	0,0025
h20	A*02 B*15 C*03 DRB1*13 DQB1*06	0,0053	0,007	0,0046	0,0089
h21	A*02 B*57 C*06 DRB1*07 DQB1*03	0,0053	0,005	0,0084	0,0083
h22	A*24 B*07 C*07 DRB1*15 DQB1*06	0,0053	н. д.	0,0067	0,0074
h23	A*33 B*14 C*08 DRB1*01 DQB1*05	0,0050	0,007	0,0036	0,0043
h24	A*02 B*50 C*06 DRB1*07 DQB1*02	0,0050	0,005	0,0027	0,0027
h25	A*24 B*35 C*04 DRB1*11 DQB1*03	0,0046	н. д.	н. д.	н. д.
h26	A*01 B*13 C*06 DRB1*07 DQB1*02	0,0043	н. д.	0,0026	н. д.
h27	A*02 B*27 C*02 DRB1*01 DQB1*05	0,0043	0,006	н. д.	н. д.
h28	A*02 B*44 C*05 DRB1*04 DQB1*03	0,0043	0,011	0,0073	0,0121
h29	A*02 B*40 C*02 DRB1*11 DQB1*03	0,0040	н. д.	н. д.	н. д.
h30	A*66 B*41 C*17 DRB1*13 DQB1*03	0,0040	н. д.	0,0046	0,0001

Примечание. Жирным шрифтом выделены первые по частоте в наибольшем в мире регистре [27] HLA-гаплотипы; н.д. – нет данных.

лагается, что финно-угорский компонент внес значительный вклад в формирование генофонда русских. Поэтому мы рассчитали генетическую дистанцию между донорами регистра ГНЦ и финнами [26], а также донорами тех же популяций, которые представлены на **рис. 1**, по трем генам HLA-A*/B*/DRB1* (**рис. 2**). Подтвердились результаты, полученные по частотам четырех HLA-генов. Наименьшие дистанции отдают доноры ГНЦ от русских Челябинской области и доноры Новосибирска, а также поляков. Более удалены доноры из северо-западного региона и смешанная популяция доноров из Башкирии. Наиболее удалены от доноров ГНЦ из включенных в построение филогенетического дерева российских популяций татары. Из европейских популяций, включенных в построение филогенетического дерева, наиболее удаленной популяцией оказались финны. Значительно удалены от доноров ГНЦ монголы, нигерийцы.

У 1507 (2n = 3014) доноров регистра ГНЦ, самоопределившихся как русские, было выявлено 1284 HLA-пятилокусных гаплотипа. В **табл. 2** представлены первые по частоте 30 HLA-гаплотипов (с частотой 0,004 и более). Для сравнения в **табл. 2** представлены частоты тех же HLA-гаплотипов у русских доноров из челябинского регистра [12], поляков (наиболее близкая к русским европейская популяция) [22] и немцев (представители наибольшего европейского регистра) [23].

Семь HLA-гаплотипов у доноров ГНЦ имели частоту более 0,01, т.е. являлись наиболее высокочастотными. Наи-

более распространен гаплотип A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02, самый высокочастотный из HLA-гаплотипов у большинства европейских популяций, выявляющийся с максимальной частотой у жителей Британских островов [15]. Однако частота этого гаплотипа у русских понижена по сравнению с немцами и поляками. Второй по частоте у большинства европейских популяций гаплотип A*03-B*07-C*07-DR*15-DQB*06 являлся вторым и у доноров регистра ГНЦ; третьим оказался гаплотип A*03-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05, наиболее распространенный в финно-угорских популяциях [15]. Четвертый гаплотип – A*25-B*18-C*12-DRB1*15-DQB1*06, носительство которого у русских было наиболее высоким по сравнению со всеми европейскими и неевропейскими популяциями (**рис. 3**), представленными в базе данных Allele Frequency Net [15]. Пятый по частоте гаплотип доноров ГНЦ – A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02, наиболее распространенный у татар – 0,0221 [15] и в популяции Башкирии – 0,0290 [10, 12]. Четвертый и пятый HLA-гаплотипы с высокой частотой встречаются также у поляков и немцев, их частоты ниже в 2–3 раза.

Шестой HLA-гаплотип A*02-B*18-C*07-DRB1*11-DQB1*03 наиболее распространен у жителей Юго-Восточной Европы [14]. Седьмым HLA-гаплотипом, частота которого превышала 0,01, был гаплотип A*02-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06, широко распространенный в европейских популяциях [15] и входящий в число 10 самых распространенных

европейских гаплотипов по данным американского регистра (наибольшего в мире) [27].

Итак, у доноров ГНЦ преобладали HLA-гаплотипы, типичные для европейских популяций, также встречались HLA-гаплотипы, отражающие влияние финно-угорских и некоторых тюркоязычных народов Восточной Европы. Не характерными для доноров ГНЦ были гаплотипы, распространенные в азиатских популяциях. Так, частоты распространенных у монголов гаплотипов A*01-B*37-C*06-DRB1*10 и A*33-B*58-C*03-DRB1*03 у доноров ГНЦ составили соответственно 0,0017 и 0,0020, что на порядок ниже, чем у монголов (0,0200 и 0,0240 соответственно) [25].

Обсуждение

Исследование, выполненное на репрезентативной выборке (более 1500 человек) по пяти локусам HLA (A*/B*/C*/DRB1*/DQB1*), показало близость распределения групп HLA-аллелей и HLA-гаплотипов у доноров регистра ГНЦ (Москва), самоопределившихся как русские, к донорам челябинского и новосибирского регистров. Доноры всех трех регистров имели минимальную генетическую дистанцию между собой, очень близко от них картировались поляки. По данным, полученным по маркерам Y-хромосомы и митохондриальной ДНК, из группы западных славян именно поляки наиболее близки к восточным славянам и фактически формируют с ними общий кластер [28]. Доноры северо-запада России более удалены от этих четырех популяций, что может быть связано с влиянием финно-угорского компонента у северных русских популяций [28]. Значительная удаленность по генетической дистанции от доноров ГНЦ сербов согласуется с данными о том, что южные славяне существенно отличаются и от восточных, и от западных славян [28].

По сравнению с другими европейскими и неевропейскими популяциями русские Москвы, Челябинска и Новосибирска, а также поляки выделялись высоким носительством HLA-гаплотипа A*25-B*18-C*12-DRB1*15-DQB1*06. В русских популяциях частота этого гаплотипа колебалась от 1,5 до 2%, у поляков она равнялась 1,3%. К сожалению, в доступных источниках нет данных о частотах пятилокусных HLA-гаплотипов у белорусов, украинцев и представителей балтийской языковой семьи (латышей и литовцев). Поэтому в настоящее время сложно судить, характерен ли этот гаплотип только для русских и поляков, или восточных славян и поляков либо достался тем и другим в наследство от ассимилированных в процессе «славянизации» Восточной Европы дославянских народов, возможно, балтоязычных [28], так как для финно-угорских и тюркоязычных популяций Восточно-Европейской равнины этот HLA-гаплотип не характерен [8, 15, 26]. На вклад финно-угорского компонента в генофонд русских указывает высокая частота гаплотипа A*03-B*35-C*04-DR*01-DQB*05, хотя в целом по генам HLA финны значительно удалены как от русских (см. **рис. 2**), так и от других европейских популяций [2, 3]. Гаплотип A*03-B*35-C*04-DRB1*01-DQB1*05 гораздо менее распространен у поляков, чем у русских, в отличие от гаплотипа A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02, который, вероятно, достался и русским и полякам от тюркоязычных народов Восточной Европы, так как с максимальной частотой этот гаплотип встречается у татар и башкир [8, 10, 15].

Полученные данные говорят о том, что для большого с распространенными европейскими HLA-гаплотипами, например с генотипом h1/h2, высока вероятность подобрать донора как в российских, так и в европейских регистрах, где частота такого генотипа выше, чем в России. Однако у русских также широко распространены HLA-гаплотипы, не столь высокочастотные в зарубежных регистрах, и для большого, например с HLA-генотипами h4/h27 или h18/h26, вероятность найти совместимого донора выше в российских регистрах.

Таким образом, распределение групп HLA-аллелей и HLA-гаплотипов у доноров регистра ГНЦ, самоопределившихся как русские, соответствует в целом распределению в европейских популяциях, однако имеет некоторые особенно-

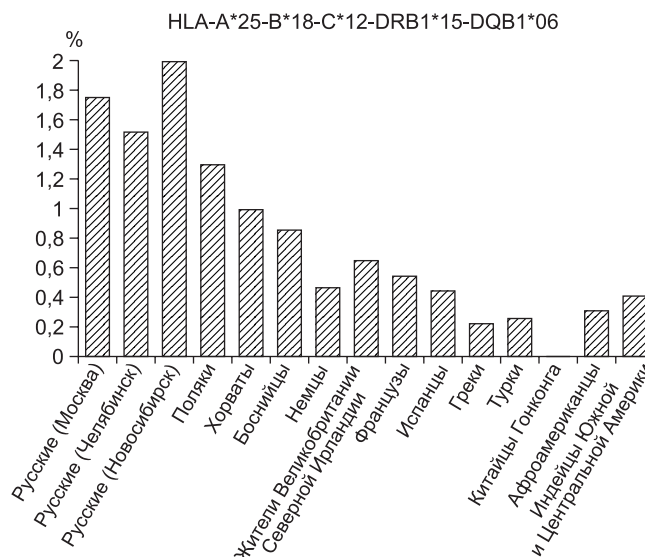


Рис. 3. Частота гаплотипа HLA-A*25-B*18-C*12-DRB1*15-DQB1*06 у доноров ГНЦ, самоопределившихся как русские, русских Челябинской области [12], Новосибирска [11] и у популяций, представленных в <http://www.allele frequencies.net> [15].

сти. К ним относятся высокая частота HLA-гаплотипа A*25-B*18-C*12-DRB1*15-DQB1*06, характерная и для других русских популяций, а также поляков; высокие частоты HLA-гаплотипов, вероятно, отражающих вклад в генофонд русских финно-угорских и некоторых тюркоязычных народов Восточной Европы. Наиболее близки к донорам регистра ГНЦ русские доноры челябинского и новосибирского регистров, а также польские доноры. Большая генетическая отдаленность от русских татар и популяции Башкирии указывает на необходимость создания в России регистров в регионах с разным этническим составом. У русских распространены HLA-гаплотипы, для носителей которых вероятность найти совместимого донора в российских регистрах выше, чем в зарубежных.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савченко В.Г., ред. Программное лечение заболеваний крови. М.: Практика; 2012.
2. Болдырева М.Н., Алексеев Л.П. HLA и естественный отбор. Гипотеза «преимущества функциональной гетерозиготности». *Иммунология*. 2006; 27(3): 172–6.
3. Бубнова Л.Н., Зайцева Г.А., Ерохина Л.В., Беркос А.С., Реутова Н.В., Беляева Е.В. и др. Сравнение частоты распределения антигенов и гаплотипов локусов у доноров гемопоэтических стволовых клеток Российских регионов и Германии. *Клеточная терапия и трансплантация*. 2008; 1(1): 28–34. doi:10.3205/ctt2008-05-28-001-ru
4. Евсеева И.В., Бодмер Д., Тонкс С., Уэлс С. Генетический полиморфизм генов иммунного ответа класса I в коренных популяциях европейского Севера России. *Иммунология*. 2001; 22(5): 27–30.
5. Лебедева Л.Л., Пухликова Т.В., Чумак А.А., Павленко С.В., Зинкин В.Ю., Майорова О.А. Особенности генетического полиморфизма антигенов гистосовместимости банка образцов пуповинной крови ГБУЗ «Станция переливания крови департамента здравоохранения города Москвы». *Вестник гематологии*. 2015; 11(2): 20–1.
6. Логинова М.А., Парамонов И.В., Павлов В.Н., Сафуанова Г.Ш. Генетические особенности популяции, проживающей на территории республики Башкортостан. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016; 18(1): 58–66. doi:10.15825/1995-1191-2016-1-58-66.
7. Логинова М.А., Парамонов И.В., Хальзов К.В., Моор Ю.В. Генетические особенности доноров гемопоэтических стволовых клеток, проживающих в Новосибирске. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(7): 422–8. doi:10.18821/0869-2084-2016-61-7-422-428.
8. Сулова Т.А., Вавилов М.Н., Сташкевич Д.С., Беляева С.В., Хромова Е.Б., Евдокимов А.В. и др. Иммуногенетический профиль (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1) популяции русских Челябинской области. *Гематология и трансфузиология*. 2015; 60(3): 28–35.
9. *Всероссийская перепись населения 2010 г.* Available at: <http://www.gks.ru>.
10. Кузьмина Е.П., Чапова Р.С., Хамаганова Е.Г. Распределение частот аллелей гена HLA-C и HLA-C1, HLA-C2 групп лигандов для KIR среди потенциальных доноров костного мозга. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 12-2: 291–4.

28. Балановский О.П. *Генофонд Европы*. М.: Товарищество научных изданий КМК; 2015.

Остальные источники литературы см. в References.

REFERENCES

- Savchenko V.G., ed. *Programm treatment of blood malignancies*. Moscow: Praktika; 2012. (in Russian)
- Sanchez-Mazas A., Buhler S., Nunes J.M. A new HLA map of Europe: Regional genetic variation and its implication for peopling history, disease-association studies and tissue transplantation. *Hum. Hered.* 2013; 76(3-4): 162-77. doi:10.1159/000360855.
- Nunes J.M., Buhler S., Roessli D., Sanchez-Mazas A.; HLA-net 2013 collaboration. The HLA-net GENE[RATE] pipeline for effective HLA data analysis and its application to 145 population samples from Europe and neighbouring areas. *Tissue Antigens*. 2014; 83(5): 307-23. doi:10.1111/tan.12356.
- Mack S.J., Cano P., Hollenbach J.A., He J., Hurley C.K., Middleton D., et al. Common and well-documented HLA alleles: 2012 update to the CWD catalogue. *Tissue Antigens*. 2013; 81(4): 194-203. doi:10.1111/tan.12093.
- Boldyreva M.N., Alekseev L.P. HLA and natural selection. Hypothesis of "functional heterozygosity preference". *Immunology. Russian Journal (Immunologiya)*. 2006; 27(3): 172-6. (in Russian)
- Bubnova L.N., Zaitseva G.A., Erokhina L.V., Berkos A.S., Reutova N.V., Belyaeva E.V., et al. A comparative study of HLA-A and HLA-B antigens and haplotype distribution among donors of hematopoietic stem cells from Russian and German regions. *Cell. Ther. Transplant.* 2008; 1(1): e.2008-05-28-001-en. doi:10.3205/ctt2008-05-28-001-en. <http://ctt-journal.com/1-1-bubnova-et-al-2008may28.html?L=0>
- Evseeva I.V., Bodmer J., Tonks S., Wells R.S. Polymorphism of immune response genes in aboriginals of Russian European North. *Immunology. Russian Journal (Immunologiya)*. 2001; 5: 27-30. (in Russian)
- Suslova T.A., Burmistrova A.L., Chernova M.S., Khromova E.B., Lupa E.I., Timofeeva S.V., et al. HLA gene and haplotype frequencies in Russians, Bashkirs and Tatars, living in the Chelyabinsk Region (Russian South Urals). *Int. J. Immunogenet.* 2012; 39(5): 394-408. doi:10.1111/j.1744-313X.2012.01117.x.
- Lebedeva L.L., Pukhlikova T.V., Chumak A.A., Pavlenko S.V., Zinkin V.Yu., Mayorova O.A. The peculiarities of histocompatibility antigen polymorphism in cord blood bank of "Blood transfusion station of Moscow Healthcare department". *Russian Journal of Haematology (Vestnik gematologii)*. 2015; 11(2): 20-1. (in Russian)
- Loginova M.A., Paramonov I.V., Pavlov V.N., Safuanova G.Sh. Genetic characteristics of the population living in the territory of the Republic of Bashkortostan. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs (Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov)*. 2016; 18(1): 58-66. doi:10.15825/1995-1191-2016-1-58-66. (in Russian)
- Loginova M.A., Paramonov I.V., Khalzov K.V., Moor Yu. V. The genetic characteristics of Novosibirsk donors of hematopoietic stem cells. *Clinical laboratory diagnostics. Russian Journal (Klinicheskaya laboratornaya diagnostika)*. 2016; 61(7): 422-8. doi:10.18821/0869-2084-2016-61-7-422-428. (in Russian)
- Suslova T.A., Vavilov M.N., Stashkevich D.S., Belyaeva S.V., Khromova E.B., Evdokimov A.V., et al. Immunogenetic profile (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1) of the Russian population in Chelyabinsk region. *Hematology and Transfusiology. Russian Journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2015; 60(3): 28-35. (in Russian)
- National population census 2010. (in Russian) Available at: <http://www.gks.ru>.
- Excoffier L., Lischer H.E. Arlequin suite ver 3.5: a new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows. *Mol. Ecol. Resour.* 2010; 10(3): 564-7. doi:10.1111/j.1755-0998.2010.02847.x
- Gonzalez-Galarza F.F., Takeshita L.Y., Santos E.J., Kempson F., Maia M.H., da Silva A.L., et al. Allele frequency net 2015 update: new features for HLA epitopes, KIR and disease and HLA adverse drug reaction associations. *Nucleic Acids Res.* 2015; 43(Database issue): D784-8. doi:10.1093/nar/gku1166.
- Nei M. The genetic distance between populations. *Am. Naturalist.* 1972; 106(949): 283-92. Available at: <http://www.ccpo.odu.edu/~klinck/Reprints/PDF/neiAmNat72.pdf>
- Felsenstein J. PHYLIP (Phylogeny Inference Package). Version 3.57. Seattle: University of Washington; 1995. Available at: <http://www0.nih.gov/jp/~jun/research/phyliip/main.html?ref=herseybedava.info>.
- Tamura K., Peterson D., Peterson N., Stecher G., Nei M., Kumar S. MEGA5: molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods. *Mol. Biol. Evol.* 2011; 28(10): 2731-9. doi:10.1093/molbev/msr121.
- Abi-Rached L., Jobin M.J., Kulkarni S., McWhinnie A., Dalva K., Gragert L., et al. The shaping of modern human immune systems by multiregional admixture with archaic humans. *Science*. 2011; 334(6052): 89-94. doi:10.1126/science.1209202.
- Kuzminova E.P., Chapova R.S., Khamaganova E.G. Distribution of the HLA-C alleles and HLA-C1, HLA-C2 ligand groups for KIR in potential bone marrow donors. *International journal of applied and fundamental research (Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy)*. 2016; 12-2: 291-4. (in Russian)
- Andric Z., Popadic B., Jovanovic B., Jaglicic I., Bojic S., Simonovic R. HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 allele and haplotype frequencies in the Serbian population. *Hum. Immunol.* 2014; 75(3): 218-26. doi:10.1016/j.humimm.2013.12.009.
- Schmidt A.H., Solloch U.V., Pingel J., Baiera D., Bohme I., Dubicka K., et al. High-resolution human leukocyte antigen allele and haplotype frequencies of the Polish population based on 20,653 stem cell donors. *Hum. Immunol.* 2011; 72(7): 558-65. doi:10.1016/j.humimm.2011.03.010.
- Schmidt A.H., Baiera D., Solloch U.V., Stahr A., Cereb N., Wassmuth R., et al. Estimation of high-resolution HLA-A, -B, -C, -DRB1 allele and haplotype frequencies based on 8862 German stem cell donors and implications for strategic donor registry planning. *Hum. Immunol.* 2009; 70(11): 895-902. doi:10.1016/j.humimm.2009.08.006.
- Pingel J., Solloch U.V., Hofmann J.A., Lange V., Ehninger G., Schmidt A.H. High-resolution HLA haplotype frequencies of stem cell donors in Germany with foreign parentage: how can they be used to improve unrelated donor searches? *Hum. Immunol.* 2013; 74(3): 330-40. doi:10.1016/j.humimm.2012.10.029.
- Machulla H.K.G., Batnasan D., Steinborn F., Uyar F.A., Saruhan-Direskeneli G., Oguz F.S., et al. Genetic affinities among Mongol ethnic groups and their relationship to Turks. *Tissue Antigens*. 2003; 61(4): 292-9.
- Wennerstrom A., Vlachopoulou E., Lahtela L.E., Paakkanen R., Eronen K.T., Seppanen M., et al. Diversity of extended HLA-DRB1 haplotypes in the Finnish population. *PLoS One*. 2013; 8(11): e79690. doi:10.1371/journal.pone.0079690.
- Gragert L., Madbouly A., Freeman J., Maier M. Six-locus high resolution HLA haplotype frequencies derived from mixed-resolution DNA typing for the entire US donor registry. *Hum. Immunol.* 2013; 74(10):1313-20. doi:10.1016/j.humimm.2013.06.025.
- Balanovsky O.P. *Genofond of Europe*. Moscow: Association of Scientific Publications KMK; 2015.

Поступила 07.04.17

Принята к печати 29.05.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.72-02:616.151.514]-089.28

Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Карпов Е.Е., Садыкова Н.В., Васильев Д.В., Мишин Г.В., Сампиев М.С., Голобоков А.В., Петровский Д.Ю.

ОПЫТ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ГЕМОФИЛИЧЕСКОЙ АРТРОПАТИИ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Представлен опыт 675 эндопротезирований (616 первичных, 59 ревизионных) у 425 больных (у 383 гемофилия А, у 42 гемофилия В) в возрасте от 18 до 76 лет. У 18 больных течение гемофилии было осложнено наличием ингибитора. У 90% больных имелись положительные антитела к гепатиту С, 3 больных были ВИЧ-инфицированными. Выполнено 552 эндопротезирования коленных суставов, 115 – тазобедренных суставов, 5 – плечевых, 3 – локтевых суставов. У больных ингибиторной формой гемофилии проведено 23 эндопротезирования коленных суставов, 3 – тазобедренных суставов. Средняя продолжительность «выживаемости» эндопротезов составила 6 лет (от 4 мес до 20 лет). У 8,8% больных потребовалось ревизионное эндопротезирование, из них у 5,5% установлена асептическая нестабильность компонентов эндопротеза, у 3% – глубокая инфекция. Среди больных ингибиторной формой гемофилии частота развития инфекционных осложнений была значительно выше – 11%. Несмотря на повышенные риски развития осложнений у больных гемофилией, эндопротезирование является единственным эффективным методом в лечении терминальной стадии артропатии. У больных гемофилией необходим индивидуализированный подход в обеспечении гемостаза и профилактической антибактериальной терапии.

К л ю ч е в ы е с л о в а: гемофилия; артропатия; эндопротезирование; ингибитор.

Для цитирования: Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Карпов Е.Е., Садыкова Н.В., Васильев Д.В., Мишин Г.В., Сампиев М.С., Голобоков А.В., Петровский Д.Ю. Опыт эндопротезирования в лечении гемофилической артропатии. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(2): 70-74. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730/2017-62-2-70-74>

Zorenko V.Yu., Polyanskaya T.Yu., Karpov E.E., Sadykova N.V., Vasiliev D.V.,
Mishin G.V., Sampiev M.S., Golobokov A.V., Petrovsky D.Yu.

EXPERIENCE OF JOINT REPLACEMENT IN THE MANAGEMENT OF HAEMOPHILIC ARTHROPATHY

National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation

We report our experience of 675 (616 primary, 59 revision) joint replacements in 425 patients performed in one hospital. There were 383 patients with hemophilia A and 42 patients with hemophilia B (age from 18 to 76 years). Inhibitor was detected in 18 hemophilia patients. 90% of patients had positive antibodies to hepatitis C (anti-HCV+), 3 patients had HIV infection. There were 552 knee, 115 hip, 5 shoulder and 3 elbow replacements. 23 knee and 3 hip replacements were performed in hemophilia patients with inhibitor. The average follow-up of implants was 6 years (from 4 months to 20 years). There were revision replacements in 8.8% of cases: 5.5% patients with aseptic loosening and 3% patients – with deep infections. In hemophilia patients deep infection occurred much more frequent – 11%. The significantly higher rate of complications (11%) was observed in patients with inhibitors. In spite of elevated risks for the development of complications in hemophilia patients joint replacement is the only effective procedure in the treatment of end-stage arthropathy. Hemophilia patients need an individualized approach in providing hemostasis and prophylactic antibacterial therapy.

Key words: hemophilia; arthropathy; joint replacement; inhibitor.

For citation: Zorenko V.Yu., Polyanskaya T.Yu., Karpov E.E., Sadykova N.V., Vasiliev D.V., Mishin G.V., Sampiev M.S., Golobokov A.V., Petrovsky D.Yu. Experience of joint replacement in the management of hemophilic arthropathy. *Hematology and Transfusiology. Russian Journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2017; 62(2): 70-74. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-2-70-74>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 02 Febr 2017

Accepted 29 May 2017

Развитие гемофилической артропатии до настоящего времени остается серьезной проблемой. Основными проявлениями гемофилии являются кровоизлияния в крупные суставы, которые составляют 92% всех случаев кровотечений у больных гемофилией. В большинстве случаев они возникают у больных тяжелой формой гемофилии [1–3].

Повторяющиеся кровоизлияния в один и тот же сустав (сустав-«мишень») приводят к развитию хронического синовита, повреждению хрящевой и подлежащей костной ткани [1–5]. Количество кровоизлияний в сустав-«мишень» является решающим фактором в развитии гемофилической артропатии. Имеется корреляция между количеством гемартрозов и развитием артропатии [6, 7]. В тех случаях, когда количество гемартрозов в течение 1 года не превышает 2, отмечается нормальная функция суставов. У больных с ежегодным количеством гемартрозов более 2 выявляются изменения в суставах [7]. Последние стадии артропатии, как правило, сопровождаются выраженным болевым синдромом, тяжелыми деформирующи-

ми изменениями суставных поверхностей, ограничением в движениях, которые приводят к тяжелой инвалидизации больного и резкому снижению качества его жизни [8, 9].

Современная профилактическая гемостатическая терапия препаратами концентратов факторов свертывания позволила значительно сократить число случаев тяжелой артропатии у больных гемофилией [10–12]. В нашей стране профилактическую гемостатическую терапию стали широко применять только с 2005 г., поэтому большая часть взрослой популяции больных гемофилией с тяжелой и среднетяжелой формами в настоящее время имеют тяжелые поражения опорно-двигательного аппарата [13, 14]. Единственным эффективным методом лечения последней стадии артропатии, сопровождающейся болевым синдромом и ограничением в движениях, в настоящее время является тотальное эндопротезирование. Впервые единичные случаи эндопротезирования коленного сустава у больных гемофилией были описаны во второй половине 1970-х годов [15–17].

С появлением современных высокоочищенных концентратов факторов свертывания эндопротезирование стало методом выбора при конечных стадиях артропатии у больных гемофилией. Поражение коленных суставов наиболее присуще для гемофилии, реже поражаются тазобедренные, голеностопные, локтевые и плечевые суставы. Ввиду этого у больных гемофилией накоплен наибольший опыт эндопротезирования коленных суставов, в меньшей степени – тазобедренных суставов и единичные случаи – эндопротезирования локтевых и плечевых суставов. От эндопротезирования голеностопных суставов у больных гемофилией в настоящее время в мировой практике практически полностью отказались из-за особенностей поражения суставов при гемофилической артропатии. Наравне с поражением хрящевой ткани при гемофилии в результате субхондральных кровоизлияний происходит быстрое разрушение подлежащей костной ткани, что приводит к нестабильности компонентов эндопротеза голеностопного сустава [18].

Наиболее частыми осложнениями при эндопротезировании являются инфекционные осложнения. По данным литературы [19–24], количество гнойных осложнений при

Для корреспонденции:

Полянская Татьяна Юрьевна, кандидат мед. наук, старший научный сотрудник, врач травматолог-ортопед научно-клинического отделения реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией ФГБУ «Гематологический научный центр Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия. E-mail: polyantat@rambler.ru.

For correspondence:

Polyanskaya Tatyana Yu., MD, PhD, senior researcher, traumatologist-orthopaedic surgeon, orthopedic department for hemophilia patients of National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation. E-mail: polyantat@rambler.ru.

Information about authors:

Zorenko V.Yu., <http://orcid.org/0000-0002-2049-850X>;
Polyanskaya T.Yu., <http://orcid.org/0000-0002-4143-3094>;
Karpov E.E., <http://orcid.org/0000-0003-1464-8652>;
Sadykova N.V., <http://orcid.org/0000-0001-7140-2152>;
Vasiliev D.V., <http://orcid.org/0000-0003-2602-5006>;
Mishin G.V., <http://orcid.org/0000-0001-5111-0881>;
Sampiev M.S., <http://orcid.org/0000-0001-9285-5206>;
Golobokov A.V., <http://orcid.org/0000-0002-2962-1455>;
Petrovsky D.Yu., <http://orcid.org/0000-0002-5361-4765>.

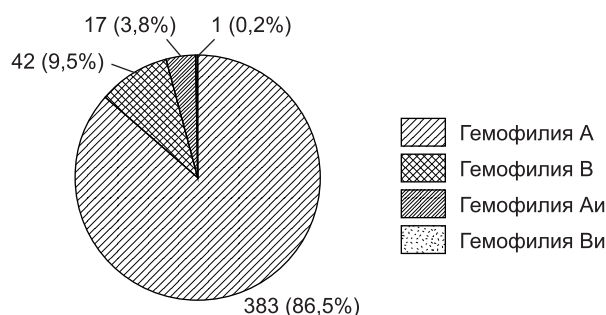


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от типа гемофилии.

Гемофилия Аи – ингибиторная форма гемофилии А; гемофилия Ви – ингибиторная форма гемофилии В.

гемофилии варьирует от 1,4 до 13% (в среднем 6,9%), что значительно чаще, чем в общей популяции при эндопротезировании (1–2%).

Несмотря на то что эндопротезирование у больных гемофилией проводится уже много лет, отсутствуют данные о большом количестве эндопротезирований, выполненных в условиях одного стационара. Наибольшее количество эндопротезирований, выполненных в одном лечебном учреждении, составило 116 случаев [24]. В этой связи представляет интерес анализ опыта эндопротезирования у больных гемофилией в Гематологическом научном центре (ГНЦ, Москва).

Цель настоящей работы – анализ результатов эндопротезирования суставов у больных гемофилией, выполненных в ГНЦ (Москва).

Материал и методы

В ретроспективном исследовании проведен анализ эндопротезирования суставов у больных гемофилией в период с 1992 по 2014 гг. Всего выполнено 675 эндопротезирований (616 первичных эндопротезирований, 59 ревизионных эндопротезирований) у 425 больных в возрасте от 18 до 76 лет, из них у 383 больных диагностирована гемофилия А, у 42 – гемофилия В. У 18 пациентов течение гемофилии было осложнено наличием ингибитора (рис. 1). Положительные антитела к вирусу гепатита С имели 90% больных, ВИЧ-инфицированными были 3 больных. Выполнено 552 эндопротезирования коленных суставов, 115 – тазобедренных суставов, 5 – плечевых, 3 – локтевых суставов. У больных ингибиторной формой гемофилии проведено 23 эндопротезирования коленных суставов и 3 – тазобедренных суставов (рис. 2). Ввиду множественной артропатии 101 больному потребовалось эндопротезирование нескольких суставов, которое выполняли в несколько этапов. Таким образом, у 3 больных выполнено протезирование 4 суставов, у 20 – 3 суставов, у 78 – 2 суставов (рис. 3). Первичное эндопротезирование осуществляли эпифизарными протезами DePuy и Smith & Nephew в равных пропорциях, при нестабильности связочного аппарата при выраженных варусных и вальгусных деформациях – связанным протезом RT-PLUS. Протезы



Рис. 2. Распределение операций эндопротезирования по суставам.



Рис. 3. Компьютерная томограмма больного М. (тяжелая форма гемофилии, тяжелая множественная артропатия). Выполнено поэтапное эндопротезирование 4 суставов с хорошим результатом.

RT-PLUS применяли также при ревизионном эндопротезировании. У 26 больных эндопротезирование выполнено модульными (онкологическими) протезами с замещением на большом протяжении дефекта костной ткани. Всем больным во время оперативного вмешательства и в послеоперационном периоде проводили заместительную терапию препаратами фактора VIII (FVIII) или FIX в зависимости от типа гемофилии. Дозы препаратов рассчитывали так, чтобы показатели дефицитного фактора в крови были не ниже 100%. Больным ингибиторной формой гемофилии гемостаз осуществляли введением препаратов с шунтирующими механизмами действия (эптаког альфа активированный (rFVIIa) или антиингибиторный коагулянтный комплекс FEIBA). Всем больным непосредственно перед оперативным вмешательством и далее не менее 5 дней проводили профилактику инфекционных осложнений введением остеотропных антибиотиков широкого спектра действия.

Результаты

Во всех случаях во время оперативных вмешательств отмечен хороший гемостаз, кровопотеря не превышала запланированной, кроме одного больного с тяжелой формой гемофилии В, у которого было выполнено эндопротезирование тазобедренного сустава, при котором массивная кровопотеря была обусловлена выраженным фиброзно-спаечным процессом. Кровопотеря у больных ингибиторной формой гемофилии была больше, чем у больных без ингибитора. Следует отметить, что средняя кровопотеря во время оперативных вмешательств с каждым годом ста-

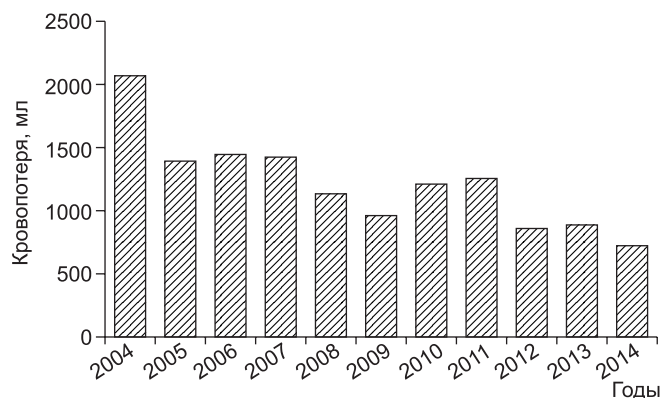


Рис. 4. Динамика снижения средней кровопотери при эндопротезировании у больных гемофилией за последние 10 лет.

новится все ниже (рис. 4). Средняя продолжительность «выживаемости» эндопротезов составила 6 лет (от 4 мес до 20 лет).

В 59 (8,8%) случаях больным потребовалось ревизионное эндопротезирование. У 32 (5,5%) больных развилась асептическая нестабильность компонентов эндопротеза, по поводу чего проводили ревизионное эндопротезирование. У 18 (3%) больных развились инфекционные осложнения, потребовавшие удаления компонентов и установки цементного спейсера, как правило, сроком не менее 6 мес, и проведения длительной антибактериальной терапии (рис. 5). В большинстве случаев при микробиологических исследованиях выявляли *Staphylococcus aureus*. Антибактериальную терапию проводили остеотропными антибиотиками широкого спектра действия. У 9 (50%) из этих больных после ревизионного эндопротезирования развился рецидив инфекции. Среди больных ингибиторной формой гемофилии частота инфекционных осложнений была выше и составила 11% (рис. 6). В послеоперационном периоде у 6 (1%) больных гемофилией и у 1 (3%) больного ингибиторной формой гемофилии сформировалась тугоподвижность в оперированном суставе. Перипротезный перелом в результате травмы произошел у 8 (1,3%) больных и у 1 (3%) у больного с наличием ингибитора.

Обсуждение

Эндопротезирование является эффективным методом лечения гемофилической артропатии терминальной стадии у взрослых пациентов. В литературе представлены многочисленные данные об эндопротезировании у больных гемофилией. Однако все исследования включают небольшое количество больных гемофилией. Наибольшее количество данных получено в одном лечебном учреждении, в котором было выполнено 116 эндопротезирований в течение 14 лет [24]. В нашей работе описано 675 эндопротезирований, выполненных за 23 года. Количество эндопротезирований у больных гемофилией возрастало год от года, что связано с появлением препаратов факторов свертывания. По мере накопления опыта и усовершенствования программ гемостатической терапии во время операции и в послеоперационном периоде постепенно снижалась средняя кровопотеря во время эндопротезирования у больных гемофилией. Однако несмотря на современные возможности гемостатической терапии, кровопотеря во время эндопротезирования у больных гемофилией больше, чем при эндопротезировании в общей популяции. Одной из причин этого является наличие хронического воспалительного синовита у большинства больных гемофилией и деформирующим артрозом. Поэтому

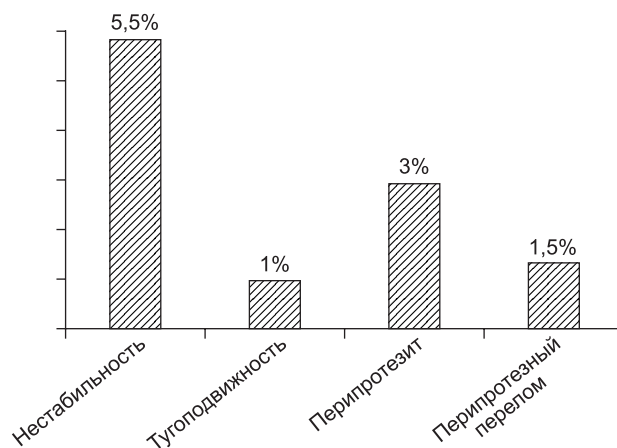


Рис. 5. Осложнения при эндопротезировании у больных гемофилией.

первым этапом при эндопротезировании проводят сино-вэктомии. Еще одной особенностью деформирующего артроза у больных гемофилией является большая давность заболевания (с детского возраста) с развитием фиброзно-спаечного процесса, который требует очень тщательного артролиза, что также может сопровождаться повышенной кровоточивостью. Одним из самых тяжелых осложнений при эндопротезировании является развитие перипротезной инфекции. По данным литературы, у больных гемофилией значительно чаще (в среднем у 6,9%) развиваются инфекционные осложнения, чем при эндопротезировании в общей популяции (1–2%) [25]. В настоящее время нет единого мнения относительно объяснения столь большой разницы. Одной из причин является то, что на протяжении всей жизни, особенно в послеоперационном периоде, больным гемофилией проводят профилактическую гемостатическую терапию путем внутривенного введения концентратов факторов свертывания. Как правило, больные самостоятельно вводят себе препараты в домашних условиях, и могут нарушать правила асептики и антисептики при венопункции, с чем связана трансмиссия инфекционных агентов [26, 27].

Кроме того, у большинства пациентов на том или ином этапе жизни проводили внутрисуставные пункции, которые также значительно повышают риск возникновения инфекции. Более того, у больных гемофилией интраоперационная и послеоперационная кровопотеря больше, чем у больных в общей популяции. В большинстве случаев у больных гемофилией после эндопротезирования разви-

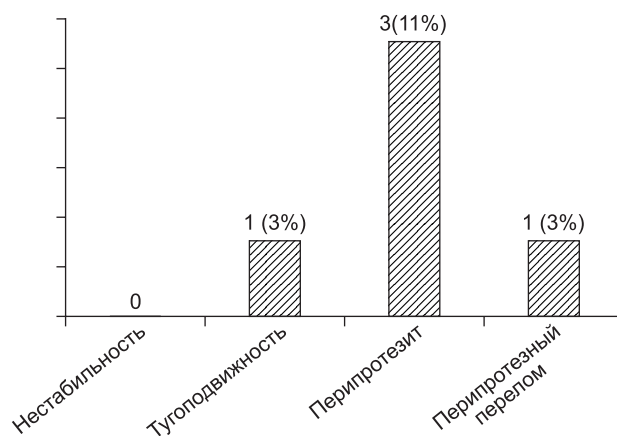


Рис. 6. Осложнения при эндопротезировании у больных ингибиторной формой гемофилии.

ваются гематомы в области протезированных суставов, которые также могут провоцировать развитие инфекции. Как показал анализ наших данных, инфекционные осложнения развились у 3% больных гемофилией, что значительно ниже, чем в мировой практике, и приближается к показателям в общей популяции. Вероятно, это можно объяснить тем, что, учитывая повышенные риски развития инфекционных осложнений у больных гемофилией при эндопротезировании, мы проводим более длительную профилактическую антибактериальную терапию в послеоперационном периоде – в течение 5–7 дней. У больных ингибиторной формой гемофилии инфекционных осложнений было значительно больше – 11%. Однако, как и у пациентов с неосложненной формой гемофилии, у больных с ингибиторной формой в нашем исследовании осложнений было меньше, чем в других работах, в которых они достигали до 33% [21]. Для больных гемофилией, осложненной наличием ингибитора, в отличие от больных с неосложненной гемофилией характерны большая кровопотеря и развитие гематом. Это в свою очередь подтверждает наличие повышенного риска развития инфекционных осложнений у больных гемофилией в связи с развитием гематом и повышенной кровоточивости, несмотря на все современные возможности гемостатической терапии.

У больных в нашем исследовании была высока (5,5%) частота развития асептической нестабильности компонентов эндопротезов. Для гемофилии вместе с повреждением суставных поверхностей характерно повреждение подлежащей костной ткани в виде ее резорбции и множественных внутрикостных кровоизлияний, что сокращает срок службы эндопротеза. Ввиду давности процесса, как правило, артропатия у больных гемофилией сопровождается выраженной потерей в объеме движений, что неизбежно ведет к мышечной атрофии пораженной конечности и повышает риск нестабильности компонентов эндопротеза.

Подводя итоги нашего исследования, следует отметить, что несмотря на повышенные риски развития осложнений при эндопротезировании у больных гемофилией, данный тип операции является единственным эффективным методом лечения терминальной стадии артропатии с восстановлением функции пораженной конечности и снижения тяжелой инвалидизации пациентов. Однако проводить эндопротезирование больным гемофилией необходимо в специализированном учреждении при наличии опыта лечения таких пациентов. Более того, при высоком риске развития осложнений при эндопротезировании у больных гемофилией необходим индивидуализированный подход в обеспечении гемостаза и профилактической антибактериальной терапии во время операции и в послеоперационном периоде.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев Ю.Н. Многоликая гемофилия. М.: Ньюдиамед; 2006.
13. Зоренко В.Ю., Хоробрых Л.С., Полянская Т.Ю., Карпов Е.Е., Садыхова Н.В. Эндопротезирование коленного сустава у больного гемофилией. *Проблемы гематологии и переливания крови*. 2006; 2: 58–60.
14. Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю. Современные аспекты хирургического лечения опорно-двигательного аппарата у больных гемофилией. *Гематология и трансфузиология*. 2008; 5: 24–6.

Остальные источники литературы см. в References.

REFERENCES

1. Andreev Yu.N. *The many faces of hemophilia*. Moscow: Nyudiamed; 2006.
2. Stein H., Duthie R.B. The pathogenesis of chronic haemophilic arthropathy. *J. Bone Joint Surg. Br.* 1981; 63B(4): 601–9.
3. Roosendaal G., Lefeber F.P. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2006; 12(Suppl. 3): 117–21.
4. Van Creveld S., Hoedemaker P.J., Kingma M.J., Wagenvoort C.A. Degenerations of joints in haemophiliacs under treatment by modern methods. *J. Bone Joint Surg. Br.* 1971; 53(2): 296–302.
5. Madhok R., Bennett D., Sturrock R.D., Forbes C.D. Mechanisms of joint damage in an experimental model of haemophilic arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988; 31(3): 1148–55.
6. Wood K., Omar A., Shaw M.T. Haemophilic arthropathy. A combined radiological and clinical study. *Br. J. Radiol.* 1969; 42(499): 498–505.
7. Funk M.B., Schmidt H., Becker S., Escuriola C., Klarmann D., Klingebiel T., Kreuz W. Modified magnetic resonance imaging score compared with orthopaedic and radiological scores for the evaluation of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2002; 8(2): 98–103.
8. Luck J.V. Jr., Kasper C.K. Surgical management of advanced hemophilic arthropathy. An overview of 20 years experience. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1989; (242): 60–82.
9. Unger A.S., Kessler C.M., Lewis R.J. Total knee arthroplasty in human immunodeficiency virus-infected hemophiliacs. *J. Arthroplasty*. 1995; 10(4): 448–52.
10. Fischer K., van der Bom J.G., Mauser-Bunschoten E.P., Roosendaal G., Prejs R., Grobbee D.E., van den Berg H.M. Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. *Haemophilia*. 2001; 7(5): 446–52.
11. Nilsson I.M., Bernthorpe E., Lofqvist T., Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J. Intern. Med.* 1992; 232(1): 25–32.
12. Pettersson H., Nilsson I.M., Hedner U., Norehn K., Ahlberg A. Radiologic evaluation of prophylaxis in severe haemophilia. *Acta Paediatr. Scand.* 1981; 70(4): 565–70.
13. Zorenko V.Yu., Khorobrykh L.S., Polyanskaya T.Yu., Karpov E.E., Sadykova N.V. Knee arthroplasty in patients with hemophilia. *Problems of Hematology and Blood Transfusion. Russian Journal (Problemy gematologii i perelivaniya krvi)*. 2006; 2: 58–60.
14. Polyanskaya T.Yu., Zorenko V.Yu. Modern aspects of surgical treatment of the musculoskeletal system in patients with hemophilia. *Hematology and Transfusiology. Russian Journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2008; 5(5): 24–6.
15. Post M., Telfer M. Surgery in hemophilic patients. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1975; 57(8): 1136–45.
16. Marmor L. Total knee replacement in haemophilia. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1977; (125): 192–5.
17. McCollough N.C., Enis J.E., Lovitt J., Lian E.C., Niemann K.N., Loughlin E.C. Synovectomy or total replacement of the knee in haemophilia. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1979; 61(1): 69–75.
18. Pettersson H., Ahlberg A., Nilsson I.M. A radiologic classification of haemophilic arthropathy. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1980; (149): 153–9.
19. Chiang C.C., Chen P.Q., Shen M.C., Tsai W. Total knee arthroplasty for severe haemophilic arthropathy: long-term experience in Taiwan. *Haemophilia*. 2008; 14(4): 828–34.
20. Massin P., Lautridou C., Cappelli M., et al. Total knee arthroplasty with limitations of flexion. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2009; 95(4, Suppl. 1): S1–6.
21. Solimeno L.P., Mancuso M.E., Pasta G., Santagostino E., Perfetto S., Mannucci P.M. Factors influencing the long-term outcome of primary total knee replacement in haemophiliacs: a review of 116 procedures at a single institution. *Br. J. Haematol.* 2009; 145(2): 227–34.
22. Goddard N.J., Mann H.A., Lee C.A. Total knee replacement in patients with end-stage haemophilic arthropathy: 25-year results. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2010; 92(8): 1085–9.
23. Rodriguez-Merchan E. C., Gomez-Cardero P., Jimenez-Yuste V. Infection after total knee arthroplasty in haemophilic arthropathy with special emphasis on late infection. *Haemophilia*. 2011; 17(5): 831–2.
24. Wang K., Street A., Dowrick A., Liew S. Clinical outcomes and patient satisfaction following total joint replacement in haemophilia – 23-year experience in knees, hips and elbows. *Haemophilia*. 2012; 18(1): 86–93.
25. Bengtson S., Knutson K. The infected knee arthroplasty. A 6-year follow-up of 357 cases. *Acta Orthop. Scand.* 1991; 62(4): 301–11.
26. Blom A.W., Brown J., Taylor A.H., Pattison G., Whitehouse S., Bannister G.C. Infection after total knee arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2004; 86(5): 688–91.
27. Peersman G., Laskin R., Davis J., Peterson M. Infection in total knee replacement: a retrospective review of 6489 total knee replacements. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2001; (392): 15–23.

Поступила 02.02.17

Принята к печати 29.05.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616-006.448-031.13-06-036.1-08

Фирсова М.В., Менделеева Л.П., Ковригина А.М., Покровская О.С., Соловьев М.В., Нарейко М.В., Дейнеко Н.Л., Костина И.Э., Кузьмина Л.А., Грибанова Е.О., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.

ОСОБЕННОСТИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ С КОСТНЫМИ И ЭКСТРАМЕДУЛЛЯРНЫМИ ПЛАЗМОЦИТОМАМИ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва

Цель работы – изучение клинического течения множественной миеломы (ММ), осложненной костными и экстрамедуллярными плазмочитомами, а также оценка эффективности современного лечения, включающего трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Материал и методы. В исследование включены 18 пациентов (9 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 23 до 73 лет с впервые диагностированной ММ. У всех больных заболевание протекало с наличием мягкотканых компонентов, у 15 больных костные плазмочитомы локализовались в костях скелета, у 3 больных на этапе диагностики были выявлены экстрамедуллярные плазмочитомы в печени, желудке, мягких тканях подчелюстной области.

Результаты. Клиническое течение ММ с костными и экстрамедуллярными плазмочитомами, выявляющимися в дебюте заболевания, характеризуется сниженной частотой достижения полного ответа. Тем не менее применение современных лекарственных препаратов и высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК в ряде случаев позволяет достичь продолжительной полной ремиссии. У больных с костными плазмочитомами общий противоопухолевый ответ (полная ремиссия + очень хорошая частичная ремиссия + частичная ремиссия) после индукционного этапа лечения был достигнут у 7 (46,6%) больных, 10 больных этой группы выполнена ауто-ТГСК. Все больные после трансплантации в настоящее время живы, длительность наблюдения от момента диагностики заболевания варьирует от 12 до 57 мес (медиана 36 мес). У 2 больных с экстрамедуллярными плазмочитомами выполнена ауто-ТГСК, полная ремиссия после которой была непродолжительной с развитием через 3–18 мес системного рецидива и появлением новых плазмочитом. Особо отмечено, что у 2 больных с высоким показателем Ki-67 новые экстрамедуллярные очаги появлялись или на фоне специфической терапии, или в ближайшие сроки после выполнения ауто-ТГСК. Наличие высокой экспрессии CXCR4, возможно, окажется благоприятным фактором в плане отсутствия рецидивирования экстрамедуллярных плазмочитом.

Ключевые слова: множественная миелома; костная плазмочитома; экстрамедуллярная плазмочитома; трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

Для цитирования: Фирсова М.В., Менделеева Л.П., Ковригина А.М., Покровская О.С., Соловьев М.В., Нарейко М.В., Дейнеко Н.Л., Костина И.Э., Кузьмина Л.А., Грибанова Е.О., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Особенности множественной миеломы, протекающей с костными и экстрамедуллярными плазмочитомами. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(2): 75-82. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730/2017-62-2-75-82>

Firsova M.V., Mendeleva L.P., Kovrigina A.M., Pokrovskaya O.S., Soloviev M.V., Nareyko M.V., Deyneko N.L., Kostina I.E., Kuzmina L.A., Gribanova E.O., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G.

CLINICAL FEATURES OF THE EXTRAMEDULLARY DISEASE IN MULTIPLE MYELOMA

National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation

Purpose. To investigate clinical features of the extramedullary myeloma and evaluate the efficacy of the high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation (autoSCT).

Material and methods. 18 patients (9 men and 9 women) aged of from 23 to 73 years with *de novo* multiple myeloma were included in the study. All patients had the multiple myeloma with plasmacytomas, 15 patients had soft-tissue plasmacytomas and 3 patients had the extramedullary disease with the involvement of the liver, stomach, submandibular region.

Results. Clinical features of soft-tissue plasmacytomas and the extramedullary disease in *de novo* multiple myeloma are characterized by a reduced rate of the achievement of a complete response. At the same time, the use of the high-dose chemotherapy with autoSCT allows get the complete remission in some cases. The overall anti-tumor response (complete response + very good partial response + partial response) after the induction phase of the treatment was achieved in 46.6% of soft-tissue plasmacytomas patients. 10 patients from this group underwent ASCT. All treated patients are alive nowadays, the observation period from the time of diagnosis ranged from 12 to 57 months (median 36 months). 2 patients with the extramedullary disease received ASCT, but a complete response after the transplantation failed to persist for a long time, the systemic relapse developed 3 and 18 months later. 2 patients with the high Ki-67 new extramedullary foci were found to appear against the background of the specific therapy, or almost immediately after the transplantation. The presence of the high CXCR4 expression may be a beneficial factor for the remission without extramedullary relapse with plasmacytomas.

Key words: multiple myeloma; soft-tissue plasmacytomas; extramedullary disease; autologous stem-cell transplantation.

For citation: Firsova M.V., Mendeleva L.P., Kovrigina A.M., Pokrovskaya O.S., Soloviev M.V., Nareyko M.V., Deyneko N.L., Kostina I.E., Kuzmina L.A., Gribanova E.O., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. Clinical features of extramedullary disease in multiple myeloma. *Hematology and Transfusiology. Russian Journal (Gematologiya i transfusiologiya)*. 2017; 62(2): 75-82. (in Russian). doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-2-75-82>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 13 February 2017

Accepted 29 May 2017

Благодаря внедрению в клиническую практику высокочувствительных методов визуализации – магнитно-резонансной томографии (МРТ), компьютерной томографии (КТ), позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с мультисрезовой спиральной КТ, – костные и экстрамедуллярные плазмоцитомы в дебюте множественной миеломы (ММ) обнаруживают у 15–20% больных, а в рецидиве болезни – более чем у 20% больных [1, 2]. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные диагностике и лечению плазмоцитом, осложняющих течение ММ, до настоящего времени не определена единая терминология для этой патологии. Попытка объединить все наблюдения экстрамедуллярных поражений при ММ и предложить современную классификацию этой нозологической формы была предпринята С. Touzeau и Р. Moreau [1]. Авторы выделили четыре формы экстрамедуллярного поражения: костные плазмоцитомы (КП), экстрамедуллярные плазмоцитомы (ЭП), плазмноклеточный лейкоз, солитарные плазмоцитомы.

КП ассоциированы с костями скелета (ребра, позвонки, череп, кости таза), в случае внутрикостного роста опухоли происходит разрушение кортикального слоя кости, и КП выходит за пределы костной пластинки, прорастая в окружающие ткани или спинномозговой канал [2].

При гематогенной диссеминации плазматических клеток формируются изолированные экстрамедуллярные очаги в различных органах и тканях, анатомически не имеющих связи с костью, – ЭП. В патологический процесс могут быть вовлечены любые органы и ткани, но наиболее частая локализация поражения – печень, кожа, центральная нервная система, почки, плевральная жидкость, лимфатические узлы, поджелудочная железа [3]. Причиной запуска процесса экстрамедуллярного распространения миеломных клеток может оказаться проведение инвазивных процедур и хирургических вмешательств (лапаротомия, оперативное пособие при патологических переломах костей скелета) [4, 5].

Плазмноклеточный лейкоз, характеризующийся агрессивным течением и плохим ответом на проводимую терапию, рассматривается как экстрамедуллярное явление, поскольку плазматические клетки в этом случае обнаруживаются в периферической крови. Эта форма заболевания нередко сопровождается экстрамедуллярными поражениями различных органов.

Для корреспонденции:

Фирсова Майя Валерьевна, врач-гематолог, аспирант научно-клинического отделения высокодозной химиотерапии паранеоплазматических гемобластозов ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия. E-mail: firs-maia@yandex.ru.

For correspondence:

Firsova Maya V., MD, postgraduate, Department of High-Dose Chemotherapy of Paraneoplastic Hemoblastosis, National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation. E-mail: firs-maia@yandex.ru.

Information about authors:

Firsova M.V., <https://orcid.org/0000-0003-4142-171X>;
Mendeleeva L.P., <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>;
Kovrigina A.M., <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>;
Pokrovskaya O.S., <https://orcid.org/0000-0002-8657-4990>;
Soloviev M.V., <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>;
Nareyko M.V., <https://orcid.org/0000-0002-6082-0110>;
Deyneko N.L., <https://orcid.org/0000-0001-5824-5543>;
Kostina I.E., <https://orcid.org/0000-0003-4683-4118>;
Kuzmina L.A., <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>;
Gribanova E.O., <https://orcid.org/0000-0002-4155-7820>;
Parovichnikova E.N., <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>;
Savchenko V.G., <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>.

Солитарная плазмоцитома характеризуется локальным поражением (костным или экстрамедуллярным); инфильтрация клональными плазматическими клетками в этом случае происходит без системной опухолевой диссеминации. Не отмечается признаков симптомокомплекса CRAB (calcium elevated, renal insufficiency, anemia, bone lesions), отсутствует вовлечение костного мозга. Тактически верным лечением солитарной плазмоцитомы является локальная лучевая терапия (ЛЛТ) на область поражения (более 40 Гр).

Говоря об экстрамедуллярной миеломе, обычно имеют в виду исключительно поражение органов и тканей, возникшее при гематогенной диссеминации плазматических клеток. М. Weinstock и I. Ghobrial [3] указывают на значимые различия в биологической сущности и прогностических характеристиках «истинного» экстрамедуллярного роста опухоли и КП.

Проанализировано развитие экстрамедуллярных рецидивов у 329 больных ММ, диагностированной с 2000 по 2010 г. [6]. Отмечено, что пациенты с экстрамедуллярными поражениями разных органов имеют худшие показатели общей выживаемости (ОВ) в сравнении с больными, у которых отмечено развитие КП (медиана ОВ составила 18 и 28 мес соответственно). Было обращено внимание на то, что в случае экстрамедуллярного поражения по сравнению с КП обнаружена тенденция к более раннему присоединению новых мягкотканых образований (3,7 против 5,7 мес соответственно). Исследователи полагали, что возникновение экстрамедуллярных рецидивов при ММ может быть обусловлено различными терапевтическими агентами, применявшимися на предыдущих этапах лечения. Интенсификация схем терапии авторы рассматривали как фактор риска развития экстрамедуллярного рецидива (учитывали длительность лечения в месяцах, количество проведенных линий терапии). В некоторых публикациях представлены данные об увеличении экстрамедуллярных рецидивов у больных ММ после трансплантации аллогенного костного мозга [7]. В то же время ретроспективные исследования не выявили увеличения частоты экстрамедуллярных поражений у больных, пролеченных новыми лекарственными препаратами (бортезомибом, леналидомидом) [8, 9].

Таким образом, вопрос о повышении риска развития экстрамедуллярного рецидива ММ, обусловленного предыдущей терапией, является дискуссионным. С применением новых лекарственных препаратов наблюдается увеличение общей продолжительности жизни больных ММ, однако как ранние, так и отдаленные рецидивы заболевания нередко сопровождаются прогрессией уже имеющихся или вновь появившихся мягкотканых очагов поражения.

J. Blade и соавт. [2] отметили, что для КП, как правило, характерна зрелая морфология плазматических клеток, в то время как при экстрамедуллярном поражении нередко опухоль представлена незрелыми клетками с плазмобластной морфологией.

Данные, представленные в публикациях, подтверждали, что у пациентов с *de novo* экстрамедуллярным поражением при ММ высокий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), цитопения, несекретирующий вариант, цитогенетические аномалии высокого риска встречаются чаще, чем у больных ММ без экстрамедуллярного поражения в дебюте [10, 11].

Патогенез экстрамедуллярного роста опухоли до конца не изучен и, вероятно, обусловлен утратой взаимодействия между плазматическими клетками и микроокружением костного мозга, которое играет важнейшую роль

в процессах пролиферации и миграции клеток. В некоторых исследованиях указано на сниженную экспрессию клетками ЭП молекул адгезии CD56 и CD166 и повышенную экспрессию CD44-молекулы, участвующей в клеточной пролиферации и миграции [12].

Авторы исследования из Института гематологии Пекинского университета показали, что степень экспрессии CXCR4 может быть независимым прогностическим фактором у больных ММ [13]. Степень выраженности экспрессии CXCR4 на плазматических клетках при ММ имела обратную корреляцию с агрессивностью течения заболевания.

Продукт гена *MYC* – белок, являющийся транскрипционным фактором. По некоторым данным [14], частота гиперэкспрессии белка *c-myc* при ММ варьирует от 15 до 46%. Немногочисленные работы свидетельствуют о том, что механизмы регуляции экспрессии белка *c-myc* не ассоциированы с реаранжировкой гена *c-myc* у больных ММ. Роль экспрессии белка в патогенезе и клиническом течении ММ интенсивно исследуется в настоящее время.

Изучение индекса пролиферативной активности Ki-67 при ММ является важным аспектом, так как бесконтрольная пролиферация клеток, являющаяся признаком злокачественного роста опухоли, закономерно увеличивается при прогрессировании заболевания [15].

Наличие экстрамедуллярного поражения является неблагоприятным прогностическим признаком как в дебюте ММ, так и в рецидиве болезни. По некоторым данным [16], при экстрамедуллярном рецидиве ОБ составляет менее 6 мес. В то же время у больных с КП значимо выше цифры ОБ и соответственно прогноз более благоприятный, поэтому предлагается разграничить эти патологии и рассматривать их с разных позиций.

Цель настоящего исследования – изучение клинического течения ММ, осложненной КП и ЭП, а также оценка эффективности современного лечения, включающего трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Материал и методы

В исследование включены 18 больных с впервые диагностированной ММ (9 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 23 до 73 лет (медиана 52,5 года). У всех больных ММ протекала с наличием мягкотканых компонентов. У 15 больных КП локализовались в костях скелета. У 3 больных на этапе диагностики были выявлены ЭП в печени, желудке, мягких тканях подчелюстной области, из них у 2 больных одновременно обнаружены и КП.

Диагностическое обследование включало морфологическое исследование аспирата костного мозга, клинический и биохимический анализ крови, иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи, рентгенологическое исследование костей скелета и прицельную КТ или МРТ мягкотканного компонента. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями, разработанными Международной рабочей группой по изучению ММ (IMWG-2014). Всем исследуемым больным выполняли трепанобиопсию костного мозга и биопсию мягкотканного образования с последующим гистологическим и иммуногистохимическим (ИГХ) исследованием с использованием панели антител к CD56, CXCR4, CD166, *c-myc*, Ki-67.

В табл. 1 представлена характеристика больных с учетом иммунохимического варианта миеломы, содержания плазматических клеток в костном мозге, стадии по Durie–Salmon и Международной системе стадирования (ISS).

В качестве 1-й линии терапии всем больным проводили курсы бортезомиба, 5 больным потребовалось проведение 2-й линии терапии с включением леналидомид- и талидомидсодержащих схем, 4 больным было выполнено три линии терапии и более с использованием препаратов платины, мелфалана, винкристина, этопозиды, циклофосфана. Количество индукционных курсов составляло от 4 до 15 (медиана 7). Шести больным проводили ЛЛТ

Таблица 1

Характеристика больных	
Исследуемый параметр	Число больных
Локализация мягкотканного компонента	
<i>в костях скелета:</i>	
тела позвонков	5
ребра	4
череп	3
ключица	2
плечевая кость	1
<i>экстрамедуллярно:</i>	
печень	1
желудок	1
подчелюстная область	1
Иммунохимический вариант ММ:	
G	9
A	4
Бенс-Джонса	4
биклон (A+G)	1
Количество плазматических клеток в миелограмме, %:	
менее 10	9
10–60	8
более 60%	1
Гистологическое исследование трепанобиоптата:	
немногочисленные интерстициально рассеянные зрелые плазматические клетки	6
многочисленные мелко- и крупноочаговые скопления плазматических клеток	10
Плазмобластная морфология клеток	2
Стадия по Durie–Salmon:	
IA	1
IIA	7
IIIA	10
Стадия ISS:	
I	8
II	8
III	2
β2-микроглобулин более 3,5 г/л	7

на область плазмцитомы в суммарной очаговой дозе (СОД) от 26 до 40 Гр, 4 больным – на этапе индукционного лечения, 2 больным – с целью консолидации после выполнения ауто-ТГСК.

У 12 больных (10 с КП и 2 с ЭП) проведена высокодозная химиотерапия (мелфалан 200 мг/м²) с последующей ауто-ТГСК, у 8 больных – однократная, у 4 – тандемная ауто-ТГСК. Поддерживающую терапию после ауто-ТГСК проводили 5 больным: 4 больным бортезомибом в монорежиме в дозе 1,3 мг/м² 1 раз в 2 нед в течение года и 1 больному леналидомидом по 15 мг в 1–21-й дни курса в течение 3 мес. В одном случае выполняли консолидирующую терапию по программе RVD (леналидомид + бортезомиб + дексаметазон) в сочетании с ЛЛТ, в другом – курсы Rd (леналидомид + дексаметазон). У 6 больных ауто-ТГСК не выполнена в связи с возрастом (73 года) или отсутствием эффекта на фоне индукционного лечения, им была продолжена стандартная противоопухолевая терапия. Противоопухолевый ответ оценивали по критериям IMWG-2006.

Результаты и обсуждение

ММ, протекающая с КП

У 15 больных КП локализовались в очагах остеодеструкций и выходили за пределы разрушенного коркового

слоя кости. У 5 из 15 больных мягкотканые компоненты были выявлены в телах шейных, грудных, поясничных позвонков размером от $36 \times 19 \times 11$ до $76 \times 38 \times 44$ мм, у 4 больных – в ребрах размером от $40 \times 19 \times 12$ до $64 \times 43 \times 54$ мм. У 3 больных было отмечено развитие КП в костях черепа размером от 52×35 до 43×32 мм, у 2 – поражение ключицы размером от $74 \times 50 \times 14$ до $120 \times 110 \times 90$ мм, у 1 больного – плечевой кости $75 \times 25 \times 28$ мм.

У 9 из 15 больных выявлен один мягкотканый компонент, у 6 – множественные плазмцитомы с локализацией в различных костях скелета.

В табл. 2 представлены показатели противоопухолевого ответа на фоне индукционной терапии, ауто-ТГСК, а также ОВ. В результате индукционного этапа лечения у 2 больных достигнута полная ремиссия (ПР) заболевания, которая характеризовалась не только отсутствием секреции парапротеина и санацией костного мозга, но и полным исчезновением плазмцитомы с тенденцией к восстановлению коркового слоя кости. Очень хорошая частичная ремиссия заболевания (ОХЧР) достигнута у 2 больных. По данным иммунохимического исследования, у них наблюдалась следовая секреция парапротеина, а размеры плазмцитомы уменьшились более чем на 90%. Частичная ремиссия (ЧР) была констатирована у 3 больных, из них у 2 иммунохимически выявлялась следовая секреция, однако размеры плазмцитомы уменьшились только на 50%; у 1 больного плазмцитомы была резецирована, остаточное образование не визуализировалось, однако секреция парапротеина снизилась только на 65% от исходного значения.

Таким образом, общий противоопухолевый ответ (ПР + ОХЧР + ЧР) после индукционного этапа лечения был достигнут у 7 (46,6%) больных.

Стабилизация ММ установлена у 3 больных, при этом у 2 больных секреция парапротеина снизилась до следового значения, но размеры плазмцитомы уменьшились незначительно.

У 5 больных на фоне лечения наблюдалось прогрессирование ММ, из них у 1 больного это выражалось в увеличении показателей парапротеина в сыворотке и КП в размере, у 4 больных отмечен рост секреции и экскреции М-градиента в сыворотке и моче, а размеры плазмцитомы были стабильными.

В этой группе 10 больным была выполнена ауто-ТГСК. В контрольные сроки обследования на 100-й день после трансплантации достижение ПР было зафиксировано у 3 больных, при этом у 1 больного наблюдалось повышение противоопухолевого ответа с ЧР до ПР, отмечена как утрата секреции парапротеина, так и обратное развитие плазмцитомы. У 1 больного наблюдалось достижение ОХЧР, в то время как перед ауто-ТГСК отмечалось прогрессирование миеломы, проявлявшееся увеличением парапротеина в сыворотке. ЧР в контрольные сроки сохранялась у 2 больных, ауто-ТГСК не дала дополнительного эффекта. У больной с ОХЧР до ауто-ТГСК срок контрольного обследования еще не наступил. У 2 больных, которым трансплантация выполнена на фоне стабилизации заболевания, в контрольные сроки отмечена санация костного мозга и отсутствие патологической секреции, но размеры плазмцитомы сохранялись прежними. Длительность наблюдения за этими больными составляет 26 и 44 мес от момента диагностики ММ. Одной из этих больных после ауто-ТГСК выполнена ЛЛТ на область плазмцитомы, что способствовало уменьшению опухоли в размере, постепенному восстановлению корковой структуры кости, формированию на месте плазмцитомы кисты с содержимым жировой плотности. Таким образом, у этой больной

достигнута ПР заболевания, сохраняющаяся в течение 44 мес.

Ауто-ТГСК провели при прогрессировании заболевания у 2 больных. У обеих пациенток КП была резецирована в дебюте миеломы, и в дальнейшем роста опухоли не наблюдалось. Вывод о прогрессировании заболевания сделан на основании увеличения секреции парапротеина в сыворотке. У одной больной трансплантация обеспечила достижение ОХЧР, у другой эффект отсутствовал. Этим пациенткам были выполнены консолидирующее лечение по схеме RVD или длительная терапия курсами Rd, что позволило сохранить ОХЧР в течение 12 мес у одной больной и достичь ПР – у другой. Длительность наблюдения за этими больными от момента диагностики составляет 26 и 23 мес соответственно.

Все 10 больных после трансплантации в настоящее время живы, длительность наблюдения от момента диагностики ММ варьирует от 12 до 57 мес (медиана 36 мес).

У одного больного с ЧР до и после ауто-ТГСК прогрессирование наблюдалось через 18 мес после трансплантации, что проявлялось увеличением секреции парапротеина в сыворотке и плазматической инфильтрацией костного мозга, данных о появлении плазмцитом не получено.

У 5 больных КП ауто-ТГСК в программу лечения не входила. У 1 больной в возрасте 73 лет в результате индукционного этапа лечения констатировано достижение ОХЧР заболевания, иммунохимически выявляли следовую секрецию парапротеина, костный мозг был санирован, КП в ребре не определялась. Через 15 мес после достижения ОХЧР у этой больной отмечено прогрессирование заболевания в виде увеличения секреции парапротеина в сыворотке и появления новой КП в ключице с разрушением коркового слоя. У 4 других больных, несмотря на последовательную смену химиотерапевтических программ, значимого противоопухолевого ответа достичь не удалось, парапротеин сыворотки крови и плазмноклеточная инфильтрация костного мозга не уменьшались, размер КП оставался прежним. В настоящее время живы 3 из 5 больных, которым ауто-ТГСК не проводили, длительность наблюдения от постановки диагноза ММ варьирует от 35 до 48 мес (медиана 46 мес), у этих больных продолжают курсы химиотерапии, так как попытка прекращения лечения заканчивается прогрессированием заболевания. Двое больных умерли через 9 и 17 мес от момента диагностики при явлениях прогрессирования ММ.

Представляем клиническое наблюдение больной ММ, протекающей с костной плазмцитомой височно-орбитальной области.

Б о л ь н а я Н., 45 лет, заметила асимметрию лица в декабре 2011 г., появилось и стало быстро увеличиваться опухолевидное образование в левой височно-скуловой области. По данным КТ выявлено мягкотканное новообразование в височно-скуловой области слева 52×35 мм с деструкцией стенки и прорастанием в наружный отдел орбиты. При гистологическом исследовании биоптата опухоли выявлены массивные скопления мономорфных клеток с округлыми, эксцентрично расположенными мелкими ядрами и широкой оксифильной цитоплазмой. Большая часть плазмцитов содержала одиночные крупные, центрально расположенные ядрышки. Среди этих клеток встречались двоядерные формы. При ИГХ-исследовании экспрессия CD56, CXCR4 была выявлена в 90% опухолевых клеток. Уровень экспрессии *c-myc* составил 90%, индекс пролиферативной активности Ki-67 – 60%. Экспрессия CD166 представлена менее чем в 10% клеток. Иммунохимическое исследование крови и мочи выявило моноклональную секрецию G1 (36 г/л), белок Бенс-Джонса (BJ) не обнаружен. Содержание β_2 -микроглобулина составило 3,01 мг/л. В миелограмме 4,4% плазматических клеток, в трепанобиоптате визуализировались мелко- и крупноочаговые разрастания плаз-

Таблица 2

Показатели противоопухолевого ответа и выживаемости больных ММ

Больной: пол, возраст, годы	Локализация плазмоцитомы	Ответ на индукционную терапию		Ауто-ТТСК	Ответ на +100 день после ауто-ТТСК		Консоли- дация	Поддерживаю- щая терапия	Время без про- грессирования (от максимального эффекта), мес	Ремиссия/ре- цидив или про- грессирование	ОВ, мес (на октябрь 2016)	Исход
		ИХ	МК		ИХ	МК						
М., 23	Затылочная кость	ПР	ПР	Да	ПР	ПР	–	Бортезомиб 1 год	36	Ремиссия	36	Жив
М., 44	Ребро, поясничный позвонок	ПР	ПР	Да	ПР	ПР	–	Бортезомиб 1 год	42	Ремиссия	42	Жив
Ж., 45	Височно-орбитальная область	ОХЧР	ЧР	Да	ПР	ПР	–	–	57	Ремиссия	57	Жив
М., 58	Ребро, поясничный позвонок	ЧР	ПР	Да	ЧР	ПР	–	–	25	0	38	Жив
Ж., 62	Крылобная ямка, грудина, лопатка, грудной позвонок	ОХЧР	ЧР	Да	ОХЧР	ЧР	–	–	12	Ремиссия	12	Жив
Ж., 57	Ключица	ОХЧР	ОХЧР	Да	Не достигла	–	–	–	21	Ремиссия	21	Жив
Ж., 48	Плечевая кость	ОХЧР	Стабилизация	Да	ПР	Стабилизация	ЛЛТ	Бортезомиб 1 год	44	Ремиссия	44	Жив
М., 62	Ребро, кости таза	ОХЧР	Стабилизация	Да	ПР	Стабилизация	–	–	26	Ремиссия	26	Жив
Ж., 61	Поясничный позвонок (резек- ция)	Прогресси- рование	ПР	Да	ОХЧР	ПР	RVD + ЛЛТ	–	26	Ремиссия	26	Жив
Ж., 35	Поясничный позвонок (резек- ция)	Прогресси- рование	ПР	Да	Прогресси- рование	ПР	Rd	–	23	Ремиссия	23	Жив
Ж., 73	Ребро	ОХЧР	ПР	Нет	–	–	–	–	14	0	46	Жив
М., 52	Ребро	Стабилизация	Стабилизация	Нет	–	–	–	–	–	0	35	Жив
М., 51	Грудные позвонки	Прогресси- рование	Стабилизация	Нет	–	–	–	–	–	0	48	Жив
М., 58	Ключица	Прогресси- рование	Стабилизация	Нет	–	–	–	–	–	0	17	Умер
М., 62	Ребро, поясничный позвонок	Прогресси- рование	Прогресси- рование	Нет	–	–	–	–	–	0	9	Умер
М., 51	Подчелюстная область (резек- ция)	ПР	ПР	Да	ПР	ПР	–	Леналидомид 3 мес	10	0	29	Жив
Ж., 53	Печень, грудина, кости таза	ОХЧР	ОХЧР	Да	ПР	ПР	–	Бортезомиб 1 год	14	0	53	Жив
Ж., 46	Желудок, грудина, грудные по- звонки, решетчатая кость	Прогресси- рование	Прогресси- рование	Нет	–	–	–	–	–	0	5	Умер

Примечание. МК – размер мягкотканого компонента оценивали рентгенологическими методами; ИХ – иммунохимическое исследование белков крови и мочи; 0 – рецидив/прогрессирование.

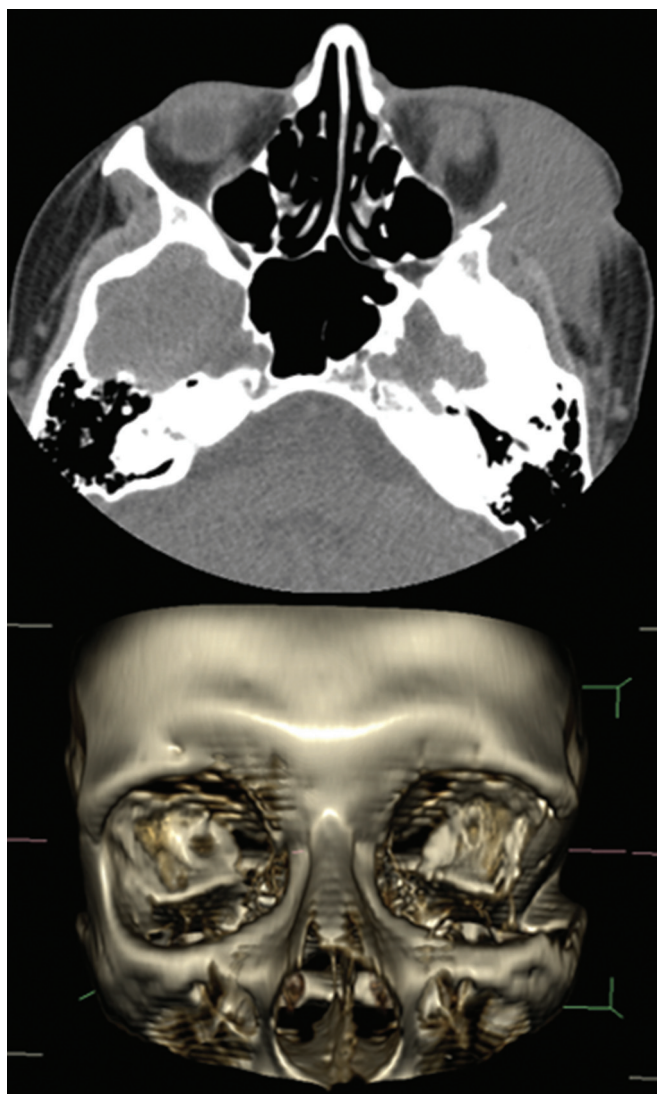


Рис. 1. КТ костей черепа с 3D-реконструкцией: КП височно-орбитальной области в дебюте заболевания.

Латеральная стенка левой орбиты и частично левая скуловая дуга разрушены, замещены обширным мягкотканым компонентом, охватывающим латеральные отделы левого глазного яблока. Левая слезная железа и кожные покровы левой височной области не дифференцируются от мягкотканного компонента.

матических клеток, представленных как зрелыми плазмочитами, так и проплазмочитами и плазмобластами. В гемограмме отмечена умеренная лейкопения до $3,0 \times 10^9/\text{л}$; СОЭ до 37 мм/ч. В биохимическом анализе крови отмечено повышение общего белка до 88 г/л (альбумин 31 г/л), остальные показатели были в пределах нормы. По данным КТ-исследования выявлены остеодеструкции в костях верхнего плечевого пояса, таза, диффузный остеопороз. Таким образом, был установлен диагноз ММ, протекающей с парапротеинемией G1, мягкотканым компонентом в левой височно-орбитальной области, распространенным остеодеструктивным процессом, IIIA стадия по Durie-Salmon, II стадия по ISS.

Индукционная терапия по схеме PAD (бортезомиб, доксорубин, дексаметазон) не обеспечивала стойкого противоопухолевого эффекта – после незначительного уменьшения размера опухоли на фоне введения препаратов отмечался быстрый рост плазмочитов в межкурсовом периоде.

В тактику терапии были включены полихимиотерапевтические схемы, включающие доксорубин, циклофосфан, этопозид, бортезомиб, талидомид и дексаметазон. На этом фоне секреция парапротеина снизилась до 6 г/л, а размеры плазмочитов уменьшились на 35%. Однако после 4-го курса терапии по данной схеме на фоне постоянного приема талидомида опухолевое образование вновь стало увеличиваться. Следующий курс

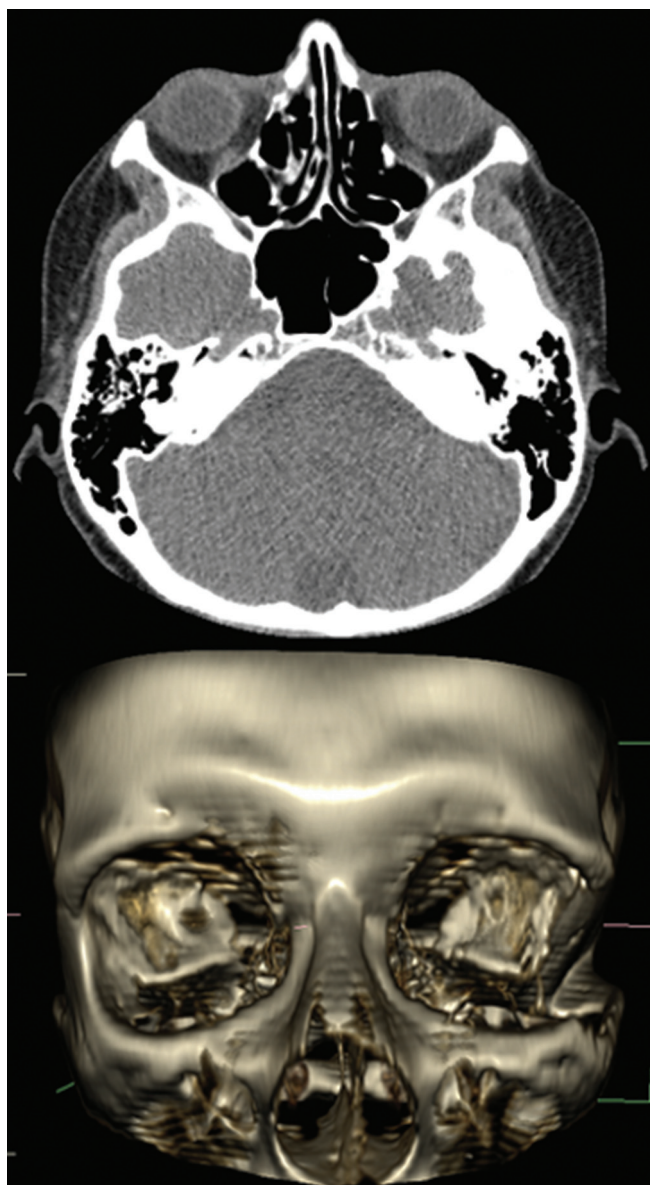


Рис. 2. КТ костей черепа с 3D-реконструкцией: КП височно-орбитальной области после окончания терапии.

Объемных образований левой орбиты и левой височной области, участков патологического накопления контрастного препарата не выявлено. Восстановление костной структуры латеральной стенки левой орбиты и скуловой дуги. Втяжение кожного покрова в области левой скуловой дуги.

терапии по схеме RVD проведен без эффекта. Далее выполнен курс, предусматривавший применение препаратов платины и высокодозного цитарабина с одновременным проведением ЛЛТ на область плазмочитов в СОД 40 Гр. В посткурсовом периоде наблюдались длительная панцитопения, рецидивирующие инфекционные осложнения. В результате терапии была достигнута ЧР заболевания: при иммунохимическом исследовании определялась следовая секреция G1, по данным КТ черепа, размер опухолевого образования уменьшился в 2 раза. С целью консолидации достигнутого эффекта после восстановления показателей периферической крови больной была выполнена тандемная ауто-ТГСК в условиях применения высокодозного мелфалана. Учитывая значительный объем специфической терапии, включая ЛЛТ, от назначения поддерживающего лечения было решено воздержаться.

При обследовании через 100 дней после 2-й ауто-ТГСК констатирована ПР заболевания. При КТ-исследовании левой скулоорбитальной области на месте ранее выявляемой опухоли визуализировался участок склеротических изменений размером

Таблица 3

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов ЭП

Больные (пол, возраст)	Локализация и размер ЭП	Результаты исследования биоптата опухоли	
		гистологическое исследование	ИГХ-исследование
М., 51 год	Мягкие ткани подчелюстной области, 85 × 65 × 50 мм	Диффузный пролиферат из крупных клеток с морфологией плазмобластов, частыми митозами; массивные кровоизлияния; инфильтрация подлежащей поперечнополосатой мышечной ткани	CD56 ⁺ CD166 ⁺ CXCR4 ⁺ Ki-67 в 90% клеток с-тус в 80% клеток
Ж., 53 лет	Печень: 9 очагов; наиболее крупный 36 × 33 × 5 мм	Фрагменты ткани печени с диффузным инфильтратом из зрелых плазматических клеток; наличие многоядерных форм с плазмобластной морфологией	CD56 ⁺ CD166 ⁺ CXCR4 в 100% клеток Ki-67 в 15–20% клеток с-тус в 50% клеток
Ж., 46 лет	Желудок, 39 × 49 мм	Инфильтрат из зрелых плазматических клеток с отдельными крупными клетками	CD56 ⁺ CD166 ⁺ CXCR4 ⁺ Ki-67 в 60% клеток с-тус в 30% клеток

11 × 15 мм. У больной был санирован костный мозг и сохранялась иммунохимическая ремиссия. Срок наблюдения от момента постановки диагноза составляет 56 мес, после ауто-ТГСК прошло 3,5 года, специфическое лечение не проводится, продолжается динамическое наблюдение за больной.

Данный клинический пример демонстрирует возможность достижения глубокого длительного противоопухолевого ответа у больной, получившей более трех линий терапии и ЛЛТ на индукционном этапе лечения с последующей тандемной ауто-ТГСК. Вероятно, интенсификация терапии, последовательная смена программ лечения, быстрая реализация ауто-ТГСК позволили достичь хорошего результата у этой больной.

На рис. 1 и 2 представлены КТ-снимки этой больной в дебюте заболевания и после проведенного лечения.

ММ, протекающая с ЭП

ММ, протекающая с ЭП, была диагностирована у 3 больных, из них у 2 помимо экстрамедуллярного очага отмечались КП в разных костях скелета. У 2 больных первичная биопсия опухолевых образований в мягких тканях подчелюстной области и печени, выявившая плазмноклеточную инфильтрацию, явилась поводом для расширенного обследования больных и установления диагноза ММ. В табл. 3 представлены результаты гистологического и ИГХ-исследования биоптатов опухолей.

Больному с опухолевым образованием мягких тканей подчелюстной области размером 85 × 65 × 50 мм была выполнена тотальная резекция опухоли. При гистологическом исследовании фрагменты опухоли были представлены диффузным пролифератом из крупных клеток с морфологией плазмобластов, частыми митозами, отмечались массивные кровоизлияния, инфильтрация подлежащей поперечнополосатой мышечной ткани. На срезах с парафинового блока было проведено ИГХ-исследование: экспрессия CXCR4, CD56 и CD166 обнаружена менее чем в 10% клеток. Индекс пролиферативной активности Ki-67 – 90% клеток. Экспрессия с-тус выявлена в 80% опухолевых клеток.

В ходе индукционного этапа лечения с применением бортезомиб- и талидомидсодержащих схем у больного была достигнута ПР заболевания, далее была выполнена ауто-ТГСК и последующая поддерживающая терапия леналидомидом. Однако уже через 3 мес после начала поддерживающего лечения и через 24 мес после диагностики ММ у больного наблюдалось развитие системного рецидива в виде роста парапротеина в сыворотке и появления новых многочисленных плазмцитом – КП в грудине, ребрах и ЭП в околосолезеночном пространстве. Больному начаты курсы противорецидивного лечения по схеме RVD.

У больной с экстрамедуллярным поражением желудка, выявленным при гастроскопии, поводом для расширенного обследования явились многочисленные очаги деструкции костной

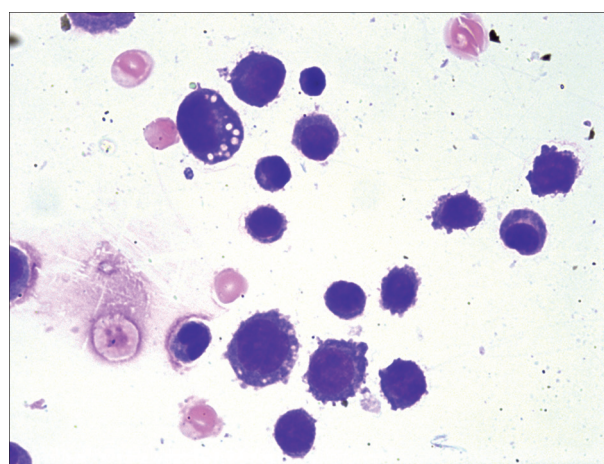


Рис. 3. Микрофотография плазматических клеток в ликворе больной ММ с поражением ЦНС.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 500.

ткани с наличием КП в грудине, лопатке, ребрах, телах позвонков ($T_{III}-T_{VIII}$), костях свода черепа, решетчатой кости с вовлечением внутренней сонной артерии и зрительного нерва. При гистологическом исследовании биоптата опухоли желудка выявлен инфильтрат из зрелых и единичных крупных плазматических клеток. При ИГХ-исследовании клетки опухолевого инфильтрата не экспрессировали CD56, CD166 и CXCR4. Индекс пролиферативной активности Ki-67 составлял 60% положительных клеток. Экспрессия с-тус наблюдалась в 30% клеток.

Уже после двух первых курсов PAD отмечена прогрессия заболевания в виде увеличения размера КП в области $T_{III}-T_{VIII}$ с нарушением коркового слоя кости, выходом опухоли за ее пределы и сдавлением спинного мозга, развитием нижней параплегии и нарушением функции тазовых органов. Больной проведена ЛЛТ в дозе 26 Гр на область $T_{III}-T_{VIII}$, затем три курса терапии по схеме VCD (бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон). На фоне лечения отмечалась непродолжительная положительная динамика в виде исчезновения оссалгического и анемического синдромов, улучшения неврологического статуса. Однако уже через 2 нед наблюдалась прогрессия заболевания с усугублением неврологической симптоматики, появлением заторможенности, спутанности сознания. При МРТ головы в левой лобно-теменной области и левом полушарии мозжечка выявлено опухолевое образование размером 10 × 11 мм с объемным воздействием на IV желудочек. При исследовании спинномозговой жидкости обнаружен цитоз 4776/3 за счет плазматических клеток. Больная умерла через 5 мес после установления диагноза и начала индукционной терапии. На рис. 3 представлена микрофотография ликвора этой больной.

В качестве клинического примера приводим описание 3-го случая ММ, протекающей с множественными ЭП печени.

Б о л ь н а я М., 53 года, в сентябре 2011 г. отметила резкое похудание на 5 кг, боли в позвоночнике. При обследовании в гемограмме была выявлена трехростковая цитопения (гемоглобин 72 г/л, лейкоциты $1,98 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $76 \times 10^9/\text{л}$), в биохимическом анализе крови – гиперпротеинемия (94 г/л), показатели щелочной фосфатазы превышали верхнюю границу нормы в 2 раза, остальные показатели в пределах нормы. По данным КТ брюшной полости с внутривенным контрастным усилением было выявлено множественное очаговое поражение печени (9 очагов с максимальными размерами до 3,6 см). Из наиболее крупного очага была выполнена чрескожная core-биопсия. При гистологическом исследовании обнаружены фрагменты ткани печени с диффузным инфильтратом из зрелых плазматических клеток с наличием многообразных форм, полиморфных крупных клеток с плазмобластной морфологией. При ИГХ-исследовании индекс пролиферативной активности Ki-67 составлял 15–20% положительных клеток, экспрессия с-тумс наблюдалась в 50% клеток, отмечена мономорфная экспрессия CXCR4. Реакции с CD56, CD166 были отрицательными.

При иммунохимическом исследовании крови и мочи выявлена секреция парапротеина Gк (6,3 г/л) и экскреция белка ВJк (0,62 г/сут), β_2 -микроглобулин 5,43 мг/л. В миелограмме плазматические клетки отсутствовали. При гистологическом исследовании трепанобиоптата обнаружены отдельно лежащие небольшие скопления плазматических клеток с плазмобластной морфологией. По данным КТ костей скелета выявлены очаги деструкций в ребрах, костях таза, в нижней трети тела грудины обнаружен крупный участок деструкции $28,5 \times 11,5$ мм, замещенный образованием мягкотканной плотности.

Установлен диагноз ММ, протекающей с парапротеинемией Gк и протеинурией ВJк, экстрамедуллярным поражением печени, мягкотканым компонентом грудины, распространенным остеодеструктивным процессом, IIIA стадия по Durie–Salmon, II стадия по ISS.

На индукционном этапе лечения было проведено 7 бортезомиб содержащих курсов, в результате которых достигнута ОХЧР заболевания в виде снижения секреции парапротеина до следовых количеств и утраты экскреции белка ВJ, а также уменьшения числа и размеров очагов в печени. Больной была выполнена ауто-ТГСК после высокодозной терапии мелфаланом. Через 100 дней после ауто-ТГСК было констатировано достижение ПР заболевания, помимо исчезновения патологической секреции, обратному развитию подверглись экстрамедуллярные очаги в печени и КП в груди. Больной проведена поддерживающая терапия бортезомибом в течение 1 года. Через 18 мес после ауто-ТГСК у пациентки отмечено развитие иммунохимического рецидива, чувствительного к терапии иммуномодуляторами. На фоне курсов Rd была достигнута вторая ПР заболевания, общая длительность наблюдения за этой больной от момента установления диагноза составляет 53 мес.

Таким образом, клиническое течение ММ с КП и ЭП, выявляющимися в дебюте заболевания, характеризуется сниженной частотой достижения полного ответа. Тем не менее применение современных лекарственных препаратов и высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК в ряде случаев позволяет достичь продолжительной ПР. Об агрессивности и рефрактерности экстрамедуллярной миеломы свидетельствует наблюдение за больной с fulminantным течением заболевания, приведшим к летальному исходу через 5 мес от начала терапии. У 2 других больных ПР после ауто-ТГСК была непродолжительной с развитием через 3–18 мес системного рецидива и появлением новых плазмочитом. Безусловно, трудно делать какие-либо заключения на основании ИГХ-исследований ЭП всего 3 больных, из них у 2 больных с высокими показателями экспрессии опухолевыми клетками Ki-67 (60 и 90%) новые экстрамедуллярные очаги появлялись или на фоне специфической терапии, или в ближайшие сроки после выполнения

ауто-ТГСК, а наличие высокой экспрессии CXCR4, возможно, окажется благоприятным фактором в плане отсутствия рецидивирования ЭП.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

17. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С., Рехтина И.Г., Бессмельцев С.С., Голубева М.Е. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология*. 2014; 59(1, прил. 3): 3–24.

Остальные источники литературы см. в References.

REFERENCES

1. Touzeau C., Moreau P. How I treat extramedullary myeloma. *Blood*. 2016; 127(8): 971–6. doi: 10.1182/blood-2015-07-635383.
2. Blade J., Fernandez de Larrea C., Rosinol L., Cibeira M.T., Jimenez R., Powles R. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(28): 3805–12. doi: 10.1200/JCO.2011.34.9290.
3. Weinstock M., Ghobrial I.M. Extramedullary multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma*. 2013; 54(6): 1135–41. doi: 10.1111/bjh.13383.
4. De Larrea C.F., Rosinol L., Cibeira M.T., Rozman M., Rovira M., Blade J. Extensive soft-tissue involvement by plasmablastic myeloma arising from displaced humeral fractures. *Eur. J. Haematol.* 2010; 85(5): 448–51. doi: 10.1111/j.1600-0609.2010.01504.x.
5. Rosenblum M.D., Bredeson C.N., Chang C.C., Rizzo J.D. Subcutaneous plasmacytomas with tropism to sites of previous trauma in a multiple myeloma patient treated with an autologous bone marrow transplant. *Am. J. Hematol.* 2003; 72(4): 274–7.
6. Mangiacavalli S., Pompa A., Ferretti V., Klersy C., Cocito F., Varettoni M. The possible role of burden of therapy on the risk of myeloma extramedullary spread. *Ann. Hematol.* 2017; 96(1): 73–80. doi:10.1007/s00277-016-2847-z.
7. Perez-Simon J.A., Sureda A., Fernandez-Aviles F., Sampol A., Cabrera J.R., Caballero D., et al.; Grupo Espanol de Mieloma. Reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation is associated with a high incidence of extramedullary relapses in multiple myeloma patients. *Leukemia*. 2006; 20(3): 542–5. doi: 10.1038/sj.leu.2404085.
8. Varga C., Xie W., Laubach J., Ghobrial I.M., O'Donnell E.K., Weinstock M., et al. Development of extramedullary myeloma in the era of novel agents: no evidence of increased risk with lenalidomide-bortezomib combinations. *Br. J. Haematol.* 2015; 169(6): 843–50. doi: 10.1111/bjh.13382.
9. Short K.D., Rajkumar S.V., Larson D., Buadi F., Hayman S., Dispenzieri A., et al. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma. *Leukemia*. 2011; 25(6): 906–8. doi: 10.1038/leu.2011.29.
10. Billecke L., Murga Penas E.M., May A.M., Engelhardt M., Nagler A., Leiba M., et al. Cytogenetics of extramedullary manifestations in multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2013; 161(1): 87–94. doi: 10.1111/bjh.12223.
11. Rasche L., Bernard C., Topp M.S., Kapp M., Duell J., Wesemeier C., et al. Features of extramedullary myeloma relapse: high proliferation, minimal marrow involvement, adverse cytogenetics: a retrospective single-center study of 24 cases. *Ann. Hematol.* 2012; 91(7): 1031–7. doi: 10.1007/s00277-012-1414-5.
12. Dahl I.M., Rasmussen T., Kauric G., Husebekk A. Differential expression of CD56 and CD44 in the evolution of extramedullary myeloma. *Br. J. Haematol.* 2002; 116(2): 273–7.
13. Bao L., Lai Y., Liu Y., Qin Y., Zhao X., Lu X., et al. CXCR4 is a good survival prognostic indicator in multiple myeloma patients. *Leukemia Res.* 2013; 37(9): 1083–8. doi:10.1016/j.leukres.2013.06.002.
14. Holien T., Vatsveen T.K., Hella H., Rampa C., Brede G., Groseth L.A., et al.; Bone morphogenetic proteins induce apoptosis in multiple myeloma cells by Smad-dependent repression of MYC. *Leukemia*. 2012; 26(5): 1073–80. doi: 10.1038/leu.2011.263.
15. Himani B., Meera S., Abhimanyu S., Usha R. Ki-67 Immunostaining and its Correlation with Microvessel Density in Patients with Multiple Myeloma. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2016; 17(5): 2559–64.
16. Pour L., Sevcikova S., Greslikova H., Kupsk R., Majkova P., Zahradova L., et al. Soft-tissue extramedullary multiple myeloma prognosis is significantly worse in comparison to bone-related extramedullary relapse. *Haematologica*. 2014; 99(2): 360–4. doi: 10.3324/haematol.2013.094409.
17. Mendeleeva L.P., Votyakova O.M., Pokrovskaya O.S., Rehtina I.G., Bessmeltsev S.S., Golubeva M.E., et al. National clinical guidelines for diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Hematology and Transfusion. Russian journal (Gematologiya i transfusiologiya)*. 2014; 59(1, Suppl.3): 3–24. (in Russian)

Поступила 13.02.17

Принята к печати 29.05.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 615.831.4.015.2:615.263].03:616-091:612.6.02.017.1

Волнухин В.А.¹, Кузьмина Л.А.², Васильева В.А.², Дубняк Д.С.², Паровичникова Е.Н.², Савченко В.Г.²

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»

¹ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России,
107076, г. Москва, Россия;²ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Цель исследования – изучить эффективность лечения кожных проявлений хронической реакции «трансплантат против хозяина» (хРТПХ) у больных, резистентных к глюкокортикоидным и иммуносупрессивным средствам, методами фототерапии (УФА1- и ПУВА-терапии). Проведен ретроспективный анализ результатов фототерапии у 12 больных с проявлениями хРТПХ, из них у 2 – лихеноидного типа, у 10 – склеродермоподобного типа. УФА1-терапию получали 9 больных, ПУВА-терапию – 1 больной, поэтапно ПУВА и УФА1-терапию – 2 больных. Фототерапию в комбинации с глюкокортикоидными и иммуносупрессивными препаратами проводили у 10 больных, в виде монотерапии – у 2. В результате проведенного лечения положительный эффект наблюдали у 10 (83%) больных, из них частичный ответ (уменьшение площади поражения кожи более чем на 50%) достигнут у 4 (33%) больных, клиническое улучшение (уменьшение площади поражения кожи на 15–50%) – у 6 (50%). Отсутствие эффекта (уменьшение площади поражения кожи менее чем на 15%) установлено у 2 больных. Под действием фототерапии наблюдалась положительная динамика в виде как уменьшения воспалительных изменений (эритема, пятнисто-папулезные высыпания), так и склероза кожи. У 7 (58%) больных прекратилось прогрессирование кожных проявлений хРТПХ. У 4 (33%) больных фототерапия позволила уменьшить дозу применявшихся глюкокортикоидных и иммуносупрессивных препаратов или добиться полной их отмены. Переносимость лечения была удовлетворительной, серьезных побочных эффектов не отмечено. При последующем наблюдении в сроки от 1 года до 12 лет (в среднем в течение 4 лет) 3 больных умерли (1 больная вследствие рецидива основного заболевания, 2 больных в результате развития осложнений хРТПХ). В настоящее время живы 9 больных, из них у 6 (67%) признаки прогрессирования кожного процесса отсутствовали. Ни у одного из больных мы не наблюдали развития рака кожи после фототерапии, в том числе при проведении нескольких курсов лечения, включавших большое количество процедур (60–136). УФА1- и ПУВА-терапия являются эффективными методами лечения кожных проявлений хРТПХ у больных, резистентных к глюкокортикоидным и иммуносупрессивным средствам.

Ключевые слова: хроническая реакция «трансплантат против хозяина»; поражение кожи; УФА1-терапия; ПУВА-терапия; эффективность лечения.

Для цитирования: Волнухин В.А., Кузьмина Л.А., Васильева В.А., Дубняк Д.С., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Эффективность фототерапии при хронической реакции «трансплантат против хозяина». *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(2): 83–89. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-2-83-89>

Volnukhin V.A.¹, Kuzmina L.A.², Vasilieva V.A.², Dubnyak D.S.², Parovichnikova E.N.², Savchenko V.G.²

EFFICACY OF PHOTOTHERAPY FOR PATIENTS WITH CHRONIC GRAFT VERSUS HOST DISEASE

¹State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, 107076, Russian Federation;²National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation

The aim of the study was to assess the efficacy of the phototherapy (UVA1 therapy and PUVA therapy) for the resistance to glucocorticosteroid and immunosuppressive treatment of cutaneous form of chronic graft-versus-host disease (chGVHD). The analysis of results of the phototherapy was performed. Twelve patients were included in the study (2 patients with lichenoid type and 10 patients with scleroderma-like type ($n = 10$) of chGVHD. The patients were treated with the phototherapy including UVA1 therapy ($n = 9$), PUVA therapy ($n = 1$), PUVA therapy and UVA1 therapy stepwise ($n = 2$). In 10 patients the phototherapy was combined with steroid and immunosuppressive therapy, 2 patients received phototherapy as a monotherapy. 10 (83%) patients responded to the phototherapy. The reduction more than 50% of skin lesions achieved in 4 (33%) patients. Reduction of the affected area on 15–50% was observed in 6 (50%) patients and was identified as the clinical improvement. There was no effect of the treatment in case of the reduction less than 15% of skin lesions and that was observed in 2 patients. Skin inflammation (erythema, maculopapular rash) and sclerosis decreased under the phototherapy. Progression of cutaneous manifestations in chGVHD was interrupted in 7 (58%) patients. Reduction or withdrawal of steroid or immunosuppressive therapy due to phototherapy was

Для корреспонденции:

Волнухин Владимир Анатольевич, доктор мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, 107076, г. Москва, Россия. E-mail: vvln@rambler.ru.

For correspondence:

Volnukhin Vladimir A., MD, PhD, leading researcher of the dermatology department of the State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology. Moscow, 107076, Russian Federation. E-mail: vvln@rambler.ru.

Information about authors:

Volnukhin V.A., <http://orcid.org/0000-0002-8363-5188>; Kuzmina L.A., <http://orcid.org/0000-0001-6201-6276>;

Vasilieva V.A., <http://orcid.org/0000-0003-0904-7385>; Dubnyak D.S., <http://orcid.org/0000-0002-2253-98>;

Parovichnikova E.N., <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>; Savchenko V.G., <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>.

achieved in 4 patients. Tolerability of UVA1 therapy and PUVA therapy was sufficient, and no adverse effect was observed. Patients were followed for 1 to 12 years (average: 4 years). One patient died due to the relapse of hematological disease, two patients died due to severe complications of chGVHD, others 9 patients are alive. No progression of cutaneous manifestations of chGVHD was observed in 6 (67%) alive patients. None of the patients developed skin cancer after phototherapy, even after several courses of treatment including a large number of procedures (60–136 procedures). Conclusion UVA1 therapy and PUVA therapy are effective methods of the treatment for patients with cutaneous manifestations of chGVHD which are resistant steroid and immunosuppressive therapy.

Key words: chronic graft-versus-host disease (chGVHD); cutaneous manifestations; UVA1 therapy; PUVA therapy; efficacy.

For citation: Volnukhin V.A., Kuzmina L.A., Vasilieva V.A., Dubnyak D.S., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. Efficacy of phototherapy for patients with chronic graft versus host disease. *Hematology and Transfusiology. Russian Journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2017; 62(2): 83–89. (in Russian). DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-2-83-89

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 17 Nov 2016

Accepted 29 May 2017

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) относится к основным методам лечения многих онкогематологических заболеваний [1–5]. Однако этот вид терапии часто сопровождается развитием осложнений.

Наиболее частым осложнением алло-ТГСК является реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ). По срокам возникновения РТПХ подразделяют на острую форму (оРТПХ), развивающуюся в первые 100 дней после трансплантации (классическая форма), и хроническую форму (хРТПХ), проявления которой возникают в более поздние сроки. Обозначенные временные рамки имеют условный характер, поскольку оРТПХ иногда возникает в более поздние сроки после алло-ТГСК, а проявления хРТПХ могут развиваться начиная с +60-го дня после трансплантации.

К факторам риска развития как острой, так и хронической форм РТПХ относят несовместимость между донором и реципиентом по системе гистосовместимости (HLA), трансплантацию от неродственного донора, использование в качестве источника трансплантата периферических стволовых клеток, более старший возраст донора или реципиента, инфузии донорских лимфоцитов и другие.

Донорский трансплантат содержит большое количество Т-клеток, распознающих различия в антигенах гистосовместимости. Распознавание лимфоцитами донора антигенов реципиента запускает иммунные реакции, приводящие к повреждению тканей реципиента. Основными Т-клетками, участвующими в развитии РТПХ, являются цитотоксические Т-клетки и Т-хелперы 1-го типа (Th1), которые напрямую или опосредованно атакуют ткани реципиента. Дисбаланс между субпопуляциями клеток Th1, Th2 и Th17 приводит к развитию тяжелой РТПХ. Активация и пролиферация Т-лимфоцитов сопровождаются синтезом различных провоспалительных цитокинов, активирующих другие клеточные популяции, в том числе В-лимфоциты [6–8].

РТПХ относят к мультисистемным заболеваниям. При оРТПХ основными органами-мишенями являются кожа, печень и кишечник, хотя в патологический процесс могут быть вовлечены и другие органы и системы организма. При хРТПХ возможно поражение любых органов: кожи и ее придатков, слизистых оболочек ротовой полости, глаз, гениталий и пищеварительного тракта, печени, легких, мышц, фасций, нервной системы, почек, сердца, а также гематopoэтической и иммунной систем с развитием лимфо-

цитопении, тромбоцитопении, эозинофилии, гипо- или гипергаммаглобулинемии.

По некоторым данным, хРТПХ встречается в 20–85% случаев трансплантаций костного мозга [9], до 30% таких больных умирают в течение последующих 5 лет [10].

Выделяют два основных типа кожных проявлений хРТПХ: лихеноидный и склеродермоподобный. Лихеноидный тип характеризуется появлением на коже эритематозных и пятнисто-папулезных высыпаний, клинически похожих на красный плоский лишай, токсидермию, псориаз, экзему и некоторые другие дерматозы. При склеродермоподобном типе, протекающем более упорно и тяжело, в коже образуются очаги индурации и склероза, напоминающие ограниченную склеродермию, системную склеродермию или склероатрофический лишай. Нередко в патологический процесс вовлекаются подкожная клетчатка, фасции, мышцы, ткани суставов с формированием фасциита, паникулита, миозита, контрактур суставов. Выделение лихеноидного и склеродермоподобного типов хРТПХ имеет условный характер, поскольку у многих больных могут одновременно наблюдаться проявления обоих типов заболевания, а также разные другие симптомы поражения кожи и ее придатков: шелушение, телеангиэктазии, нарушения пигментации, пойкилодермия, алопеция, ониходистрофия и другие.

Для лечения хРТПХ обычно используют глюкокортикоидные препараты и иммуносупрессивные средства: ингибиторы кальциневрина (циклоsporин А, такролимус), антиметаболиты (метотрексат, микофенолата мофетил), сиролимус, моноклональные антитела и другие [11]. Однако их применение нередко сопровождается развитием осложнений, главным образом образом остеопороза, а также инфекционных и токсических осложнений, часто приводящих к смерти больного. Кроме того, при склеродермоподобном типе заболевания медикаментозная иммуносупрессивная терапия часто оказывается неэффективной.

В литературе имеются сообщения о лечении кожных проявлений хРТПХ методами ультрафиолетовой (УФ) фототерапии, среди которых наибольшей эффективностью обладают УФА1-терапия (облучение кожи УФ-светом дальнего длинноволнового диапазона с длиной волны 340–400 нм) и ПУВА-терапия (сочетанное применение фотосенсибилизаторов из группы псораленов и УФ-излучения с длиной волны 320–400 нм) [12, 13]. Оба метода хорошо зарекомендовали себя при лечении других болезней кожи (атопического дерматита, Т-клеточной лимфомы кожи, красного плоского лишая), в том числе

Таблица 1

Клиническая характеристика больных хРТПХ

Больной №	Пол	Возраст, годы	Основное заболевание	Тип поражения кожи	Вовлечение других органов и тканей	Длительность хРТПХ, мес	Число линий ИСТ (до ФТ)
1	Ж	20	ОМЛ	Склеродермоподобный	Панникулит, фасциит, миозит	29	3
2	М	43	МДС	Склеродермоподобный	Миозит, контрактуры суставов	12	2
3	Ж	54	ОМЛ	Склеродермоподобный	Панникулит, сухой синдром	28	3
4	Ж	56	ОМЛ	Склеродермоподобный	Поражение пищевода, панникулит, сухой синдром	48	3
5	М	25	ХМЛ	Склеродермоподобный	Поражение печени, сухой синдром	28	3
6	М	49	ОМЛ	Склеродермоподобный	Поражение печени, пищевода, сухой синдром	88	3
7	М	70	МДС	Склеродермоподобный	Поражение печени, легких, панникулит, контрактуры суставов, сухой синдром	80	2
8	Ж	35	ОМЛ	Склеродермоподобный	Поражение печени	2	2
9	Ж	23	ОМЛ	Лихеноидный	Поражение печени, влагища	12	2
10	М	52	МДС	Склеродермоподобный	Панникулит, сухой синдром	4	0
11	М	43	ОМЛ	Склеродермоподобный	Поражение печени, легких, контрактуры суставов, сухой синдром	14	3
12	М	41	ОМЛ	Лихеноидный	Поражение печени	5	3

Примечание. ОМЛ – острый миелобластный лейкоз; МДС – миелодиспластический синдром; ХМЛ – хронический миелолейкоз; ИСТ – иммуносупрессивная терапия. Здесь и в табл. 3: ФТ – фототерапия.

заболеваний, сопровождающихся склерозом кожи (локализованной склеродермией, склероатрофическим лихеном). Отечественные гематологи с данными методами знакомы недостаточно.

Цель настоящей работы – изучение эффективности лечения кожных проявлений хРТПХ у больных, резистентных к глюкокортикоидным и иммуносупрессивным средствам, методами УФА1- и ПУВА-терапии.

Материал и методы

Для оценки эффективности фототерапии проведен ретроспективный анализ результатов лечения 12 больных хРТПХ,

которым в связи с резистентностью к глюкокортикоидным и иммуносупрессивным препаратам была назначена УФА1- или ПУВА-терапия.

Облучение кожи осуществляли в УФ-кабинах Waldmann UV 7001K (“Herbert Waldmann GmbH & Co. KG”, Германия), оснащенных соответствующим типом ламп. УФА1-терапию проводили в кабине, укомплектованной лампами TL 100W 10R (генерирующими излучение в диапазоне волн 350–400 нм), ПУВА-терапию – в кабине, укомплектованной лампами F85/100W PUVA (генерирующими излучение в диапазоне волн 320–410 нм). При ПУВА-терапии больные за 2 ч до облучения однократно принимали перорально фотосенсибилизирующий препарат аммифурин (ЗАО «Фармцентр ВИЛАР», Россия). Облучению подвергали весь кожный покров, процедуры проводили 3–5 раз в неделю.

Таблица 2

Параметры фототерапии больных хРТПХ

Больной №	№ курса	Метод фототерапии	Число процедур	Начальная разовая доза облучения, Дж/см ²	Максимальная разовая доза облучения, Дж/см ²	Курсовая доза облучения, Дж/см ²
1	1	ПУВА-терапия с 60 мг аммифурина	20	0,25	3,3	29,9
	2	ПУВА-терапия с 50 мг аммифурина	42	0,5	4,5	97,2
	3	УФА1-терапия	40	5	30	1085
2	1	ПУВА-терапия с 80 мг аммифурина	45	0,25	5	138
	2	УФА1-терапия	40	10	40	1300
	3	УФА1-терапия	32	5	30	725
	4	УФА1-терапия	19	10	50	710
3	1	УФА1-терапия	42	5	20	800
4	1	УФА1-терапия	37	5	20	720
		УФА1-терапия	23	5	20	440
5	1	УФА1-терапия	40	10	30	990
6	1	УФА1-терапия	40	5	40	1415
7	1	УФА1-терапия	21	5	40	565
8	1	УФА1-терапия	14	5	20	250
9*	1	УФА1-терапия	25	5	20	480
10*	1	ПУВА-терапия с 10 мг аммифурина	47	0,2	7	141
11	1	УФА1-терапия	23	5	20	392
12	1	УФА1-терапия	25	1	20	404

Примечание. Здесь и в табл. 3: * – больные, получавшие фототерапию в виде монотерапии.

Таблица 3

Результаты фототерапии больных хРТПХ

Больной №	Эффект фототерапии	Прогрессирование кожных проявлений хРТПХ (до ФТ/после ФТ)	Суточные дозы иммуносупрессивных препаратов (до ФТ/после ФТ)
1	Частичный ответ	+/-	Преднизолон (15 мг/7,5 мг)
2	Частичный ответ	+/-	Преднизолон (15 мг/отменен) Азатиоприн (100 мг/отменен)
3	Клиническое улучшение	++	Преднизолон (15 мг/15 мг) Азатиоприн (100 мг/100 мг)
4	Клиническое улучшение	+/-	Преднизолон (15 мг/7,5 мг)
5	Без эффекта	++	Преднизолон (5 мг/5 мг) Азатиоприн (75 мг/62 мг)
6	Клиническое улучшение	+/-	Преднизолон (30 мг/отменен)
7	Клиническое улучшение	+/-	Преднизолон (22,5 мг/22,5 мг) Микофенолата мофетил (1 г/1 г)
8	Клиническое улучшение	++	Микофенолата мофетил (1 г/1 г)
9*	Частичный ответ	+/-	–
10*	Клиническое улучшение	++	–
11	Без эффекта	++	Преднизолон (16,25 мг/16,25 мг) Микофенолата мофетил (1 г/1 г) Эверолимус (1,5 мг/1,5 мг)
12	Частичный ответ	+/-	Преднизолон (40 мг/40 мг) Микофенолата мофетил (1 г/1 г) Циклоспорин А (150 мг/150 мг)

Примечание. ФТ – фототерапия; плюс – признаки прогрессирования кожных проявлений хРТПХ имеются; минус – признаки прогрессирования кожных проявлений хРТПХ отсутствуют.

Указанные методы назначали в комбинации с глюкокортикоидными и иммуносупрессивными средствами или в виде монотерапии. Результаты лечения оценивали после окончания фототерапии по следующим критериям: полному разрешению высыпаний, частичному ответу (уменьшение площади поражения кожи более чем на 50%), клиническому улучшению заболевания (уменьшение площади поражения на 15–50%) и отсутствию эффекта (уменьшение площади поражения менее чем на 15%).

Результаты

Под наблюдением находились 12 больных хРТПХ (5 женщин и 7 мужчин) в возрасте от 20 до 70 лет (средний возраст 43 года). Лихеноидный тип поражения кожи диагностирован у 2 больных, склеродермоподобный тип – у 10 (табл. 1). У 83% больных кожный процесс имел рас-

пространенный характер, захватывая более 50% поверхности тела.

Длительность хРТПХ до проведения фототерапии варьировала от 2 до 88 мес (в среднем 29 мес), число линий иммуносупрессивной терапии – от 0 до 3.

УФА1-терапию получали 9 больных, ПУВА-терапию – 1, поэтапно ПУВА- и УФА1-терапию – 2 больных (табл. 2). Фототерапию выполняли в комбинации с глюкокортикоидными и иммуносупрессивными препаратами у 10 больных, в виде монотерапии – у 2.

В результате лечения положительный эффект наблюдали у 10 (83%) больных. Полного разрешения высыпаний не отмечено ни в одном случае. Частичный ответ констатирован у 4 (33%) больных, клиническое улучшение – у 6 (50%) (табл. 3). Эффект лечения отсутствовал у 2 больных.

При лихеноидном типе хРТПХ частичный ответ на лечение установлен в обоих случаях (100%) (рис. 1, 2). При склеродермоподобном типе заболевания положительный эффект наблюдали у 8 (80%) больных, из них частичный ответ – у 2 (20%), клиническое улучшение – у 6 (60%).

У обоих больных, получавших фототерапию в виде монотерапии, также отмечен положительный эффект, из них у одного наблюдали частичный ответ, у другого – клиническое улучшение.

После фототерапии наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения как воспалительных изменений (эритема, пятнисто-папулезные высыпания), так и склероза кожи. У 7 (58%) больных в результате лечения прекратилось прогрессирование кожных проявлений хРТПХ, у 2 (17%) увеличился объем движений в суставах. У 3 (25%) больных улучшение клинических симптомов продолжалось в течение нескольких месяцев после окончания лечения. У 4 (40%) из 10 больных, получавших иммуносупрессивную терапию, фототерапия позволила уменьшить дозу глюкокортикоидных и иммуносупрессивных препаратов или добиться полной их отмены.

Переносимость УФА1- и ПУВА-терапии была удовлетворительной, побочных эффектов, таких как эритема, кожный зуд, буллезные высыпания, обострение простого герпеса,

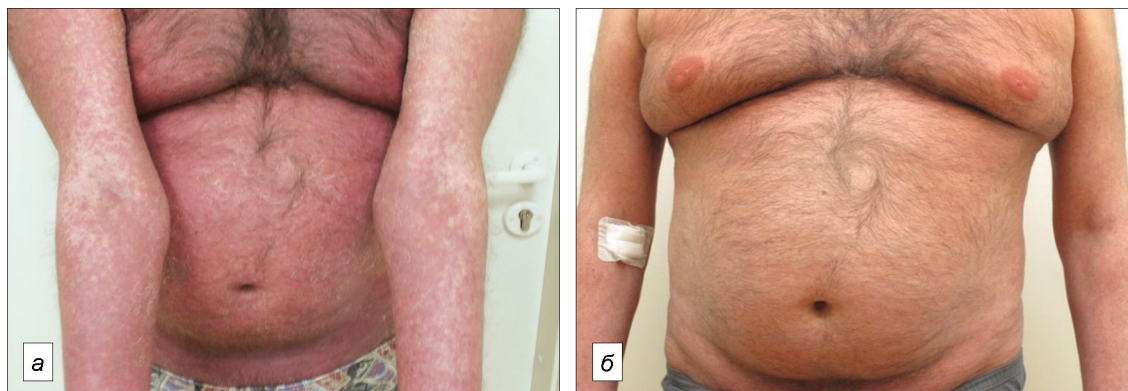


Рис. 1. Динамика клинических симптомов после курса фототерапии у больного №12.

а – пятнисто-папулезные высыпания на туловище и верхних конечностях до лечения;
б – почти полный регресс высыпаний после 25 процедур УФА1-терапии.

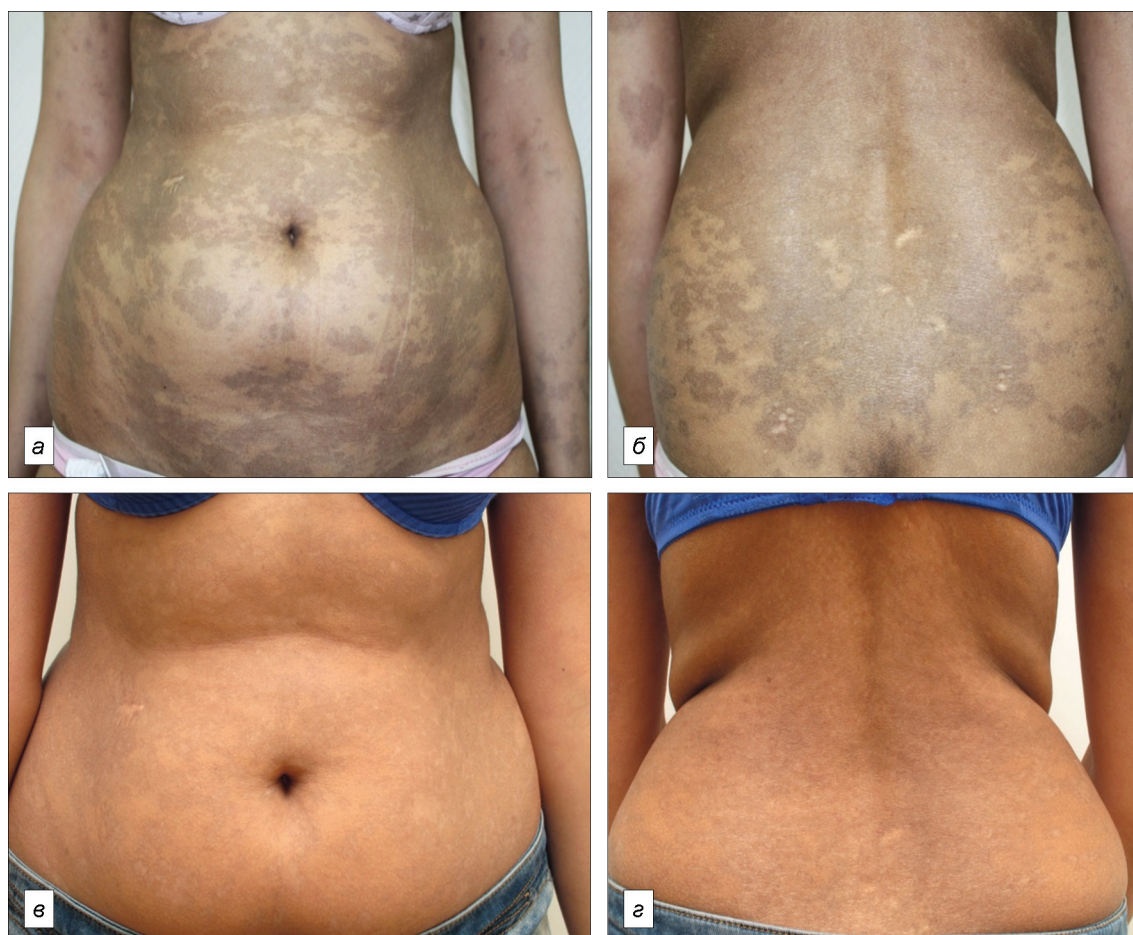


Рис. 2. Динамика клинических симптомов у больной №9, получавшей УФА1-терапию в виде монотерапии.

а, б – пятнисто-папулезные высыпания на туловище и верхних конечностях до лечения;
в, з – значительное уменьшение высыпаний через 7 мес после курса УФА1-терапии (25 процедур).

не наблюдали. Лишь у 1 больной во время процедур УФА1-терапии эпизодически возникало ощущение «жара».

Отдаленные результаты лечения прослежены в сроки от 1 года до 12 лет (в среднем в течение 4 лет) (табл. 4). За этот период 3 больных умерли (1 больная вследствие рецидива основного заболевания, 2 больных в результате развития осложнений хРТПХ). В настоящее время 9 больных живы, из них у 6 (67%) больных прогрессирования кожного процесса не наблюдали, у 3 (33%) – зафиксировано появление новых очагов поражения. Ни у одного из больных, получавших фототерапию, мы не обнаружили развития рака кожи, в том числе при проведении нескольких курсов лечения, включавших большое количество процедур (60–136).

Обсуждение

В литературе нет публикаций, посвященных рандомизированным исследованиям эффективности УФА1- и ПУВА-терапии кожных проявлений хРТПХ. В большинстве имеющихся работ приводится описание отдельных случаев или серий случаев. Среди исследований, в которые были включены не менее 5 больных, 4 публикации касаются УФА1-терапии [14–17], 9 – ПУВА-терапии [18–26]. При УФА1-терапии полный регресс кожных проявлений разные авторы наблюдали у 12–60% больных (в среднем у 43%) [14–17], частичный регресс – у 30–44% больных (в среднем у 37%) [14–17], при ПУВА-терапии – у 29–67% (в среднем у 44%), у 17–70% больных (в среднем у 44%) соответственно [18–26].

Р. Calzavara Pinton и соавт. [15] в своем исследовании показали, что улучшение клинической картины после курса фототерапии обусловлено не естественным течением заболевания, а терапевтическим воздействием, поскольку в участках тела, не подвергавшихся облучению, положительной динамики кожных проявлений не наблюдалось.

В некоторых исследованиях клинический эффект был подтвержден положительными изменениями при гистологических [15, 20] и ультразвуковых исследованиях кожи [23, 25]. В ряде работ у части больных в результате лечения удалось снизить дозу применявшихся глюкокортикоидных и иммуносупрессивных препаратов или полностью их отменить [15, 16, 18, 19, 23, 26].

Полученные нами результаты несколько отличаются от опубликованных данных. Полного разрешения кожных симптомов мы не отметили ни в одном случае, частичный ответ (уменьшение площади поражения кожи более чем на 50%) установлен нами у 4 (33%) больных, клиническое улучшение (уменьшение площади поражения на 15–50%) – у 6 (50%).

По данным литературы [16, 26], более высокая эффективность фототерапии наблюдается при лихеноидном типе хРТПХ. Результаты нашего исследования согласуются с этими наблюдениями. В группе больных лихеноидным типом заболевания частичный ответ на лечение мы отметили в 100% случаев. При склеродермоподобном типе положительный эффект отмечен у 8 (80%) больных, однако частичный ответ наблюдался лишь у 2 (20%) больных.

Таблица 4

Отдаленные результаты лечения больных хРТПХ с применением фототерапии

Больной №	Сроки наблюдения, годы	Признаки прогрессирования кожных проявлений хРТПХ	Иммуносупрессивная терапия	Развитие опухолей кожи за период наблюдения
1	12	Отсутствуют	Не получает	Не наблюдалось
2	12	Отсутствуют	Не получает	Не наблюдалось
3	5*	–	–	Не наблюдалось
4	6*	–	–	Не наблюдалось
5	1*	–	–	Не наблюдалось
6	5	Сохраняются	Не получает	Не наблюдалось
7	3	Отсутствуют	Микофенолата мофетил 250 мг/сут	Не наблюдалось
8	3	Отсутствуют	Не получает	Не наблюдалось
9	1,5	Отсутствуют	Не получает	Не наблюдалось
10	1	Отсутствуют	Не получает	Не наблюдалось
11	1,5	Сохраняются	Преднизолон 10 мг через сутки Эверолимус 0,75 мг/сут Микофенолата мофетил 500 мг/сут	Не наблюдалось
12	1	Сохраняются	Преднизолон 30 мг/сут Циклоспорин 100 мг/сут Микофенолата мофетил 1000 мг/сут	Не наблюдалось

Примечание. * – больной умер.

Отчасти такие результаты могут быть связаны с выполнением у отдельных больных небольшого количества процедур и использованием низких доз облучения. По нашему мнению, при склеродермоподобном типе хРТПХ для получения хорошего эффекта необходимо проведение продолжительного курса лечения, включающего не менее 40–60 процедур, или нескольких повторных курсов фототерапии.

Н. Greinix и А. Tanew [12] выявили обратную корреляцию эффективности фототерапии склеродермоподобного типа хРТПХ от длительности заболевания. Наши наблюдения подтверждают эти данные, поэтому мы считаем, что фототерапию таким больным необходимо назначать как можно раньше – при появлении первых признаков поражения кожи (эритемы, индурации, блеска, нарушения пигментации) и отсутствии выраженного склероза.

УФА1-терапия и ПУВА-терапия оказывают как противовоспалительное, так и антифиброзное действие, поскольку после лечения обратному развитию подвергаются как воспалительные явления (эритема, пятнисто-папулезные высыпания), так и склероз кожи. Эти эффекты фототерапии могут быть обусловлены индукцией апоптоза активированных Т-лимфоцитов в очагах поражения, уменьшением продукции провоспалительных цитокинов и стимуляцией синтеза интерстициальных коллагеназ фибробластами кожи [27–31].

УФА1-терапия, в отличие от ПУВА-терапии, не требует использования фотосенсибилизирующих препаратов и дает меньше побочных эффектов. В связи с этим ее можно использовать у больных с выраженными нарушениями функции печени. Некоторые авторы [14, 32, 33] рекомендуют применять данный метод лечения в качестве 1-й линии терапии склеродермоподобного типа хРТПХ.

Сведения об отдаленных результатах УФ-фототерапии хРТПХ немногочисленны. При наблюдении за больными соответственно в течение 18 и 24 мес (усредненные данные) авторы констатировали состояние ремиссии у 33% больных [15, 24], в других работах [16, 26] при наблюдении за больными, соответственно, в течение 14 и 25 мес

(медианы) ремиссия наблюдалась у 80% больных. В нашем исследовании при наблюдении за больными в течение 1–12 лет (в среднем в течение 4 лет) умерли 3 больных. Среди 9 оставшихся в живых больных признаки прогрессирования кожных проявлений хРТПХ отсутствовали у 6 (67%).

Отдаленные побочные эффекты фототерапии хРТПХ изучены недостаточно. В отдельных работах показано, что больные, перенесшие ТГСК, подвержены повышенному риску развития немеланомного рака кожи [34]. Вместе с тем при проведении многокурсовой ПУВА-терапии (данные получены при лечении больных псориазом) также выявлен повышенный риск развития немеланомного (базально-клеточного и плоскоклеточного) рака кожи [35]. Частота развития указанных опухолей кожи зависела от общего количества процедур, полученных больными в течение всех курсов ПУВА-терапии, и кумулятивной дозы УФ-облучения.

Риск канцерогенного действия УФА1-терапии окончательно не установлен. Считается, что он значительно меньше, чем при ПУВА-терапии, поскольку дальний длинноволновый диапазон ультрафиолета не включает волны 320–340 нм, обладающие более высоким канцерогенным потенциалом. Тем не менее в исследованиях на здоровых добровольцах показана способность УФА1-излучения индуцировать образование в коже циклобутановых пиримидиновых димеров [36]. Таким образом, УФА1-терапия теоретически может быть ассоциирована с повышенным риском развития рака кожи при длительном ее применении.

Мы не наблюдали развития рака кожи ни у одного из больных, получавших фототерапию, в том числе при проведении нескольких курсов лечения, включавших большое количество (60–136) процедур (см. табл. 4). Аналогичные данные получены в некоторых других исследованиях, однако число больных и сроки наблюдения в них были небольшими [13].

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует об эффективности лечения кожных проявлений хРТПХ методами УФА1-терапии и ПУВА-терапии.

УФ-фототерапию следует рекомендовать больным в случаях отсутствия эффекта лечения глюкокортикоидными и иммуносупрессивными средствами или развития осложнений при их применении. Данный вид лечения приводит к уменьшению воспалительных явлений и склероза в коже и у части больных позволяет снизить дозу глюкокортикоидных и иммуносупрессивных препаратов или добиться их полной отмены. Важными достоинствами фототерапии являются хорошая переносимость лечения пациентами и отсутствие серьезных побочных эффектов.

Необходимо проведение дальнейших исследований с целью уточнения эффективности и безопасности фототерапии хРТПХ, выяснения ее механизмов действия и разработки оптимальных методов лечения.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савченко В.Г., Любимова Л.С., Паровичникова Е.Н., Менделеева Л.П., Момотюк К.С., Демидова И.А. и др. Трансплантации аллогенных и аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при острых лейкозах (итоги 20-летнего опыта). *Терапевтический архив*. 2007; 79(7): 30–5.
2. Любимова Л.С., Кузьмина Л.А., Урнова Е.С., Желнова Е.И., Анухина М.В., Менделеева Л.П. и др. HLA-идентичная трансплантация костного мозга в первой хронической фазе хронического миелолейкоза в ранние сроки заболевания или длительная терапия ингибиторами тирозинкиназ? *Гематология и трансфузиология*. 2012; 57(3): 6–10.
3. Румянцев А.Г., Масчан А.А. *Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: Руководство для врачей*. М.: Медицинское информационное агентство; 2003.

Остальные источники литературы см. в References.

REFERENCES

1. Savchenko V.G., Lyubimova L.S., Parovichnikova E.N., Mendeleeva L.P., Momotyuk K.S., Demidova I.A., et al. Transplantations of allogeneic and autologous hematopoietic stem cells in acute leukemia (results of 20-year experience). *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy Arkhiv)*. 2007; 79(7): 30–5. (in Russian)
2. Lyubimova L.S., Kuzmina L.A., Urnova E.S., Zhelnova E.I., Anukhina M.V., Mendeleeva L.P., et al. Early HLA-identical bone marrow transplantation during chronic myeloid leukemia chronic phase vs. long-term tyrosine kinase inhibitor therapy? *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2012; 57(3): 6–10. (in Russian)
3. Rumyantsev A.G., Maschan A.A. *Hematopoietic stem cell transplantation in children: a guide for physicians*. Moscow: Medical Informative Agency; 2003. (in Russian)
4. Chaudhury S., Sparapani R., Hu Z.H., Nishihori T., Abdel-Azim H., Malone A., et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in children and young adults with chronic myeloid leukemia: a CIBMTR cohort analysis. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2016; 22(6): 1056–64.
5. van Besien K. Current status of allogeneic transplantation for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Curr. Opin. Oncol*. 2011; 23(6): 681–91.
6. Patriarca F., Skert C., Sperotto A., Zaja F., Falletti E., Mestroni R., et al. The development of autoantibodies after allogeneic stem cell transplantation is related with chronic graft-vs-host disease and immune recovery. *Exp. Hematol*. 2006; 34(3): 389–96.
7. Henden A.S., Hill G.R. Cytokines in graft-versus-host disease. *J. Immunol*. 2015; 194(10): 4604–12.
8. Zhang L., Chu J., Yu J., Wei W. Cellular and molecular mechanisms in graft-versus-host disease. *J. Leukoc. Biol*. 2016; 99(2): 279–87. doi: 10.1189/jlb.4RU0615-254RR.
9. Flowers M.E.D., Deeg H.J. Chronic graft-versus-host disease. In: Treleaven J., Barrett A.J., eds. *Hematopoietic stem cell transplantation in clinical practice*. Edinburgh: Elsevier; 2009: 401–7.
10. Andrews M.L., Robertson I., Weedon D. Cutaneous manifestations of chronic graft-versus-host disease. *Australas. J. Dermatol*. 1997; 38(2): 53–62.
11. Maziarz R.T., Slater S., eds. *Blood and marrow transplant handbook. Comprehensive guide for patient care*. New York Dordrecht Heidelberg London: Springer Science+Business Media; 2011.
12. Greinix H.T., Tanew A. UV treatment of chronic skin graft-versus-host disease – focus on UVA1 and extracorporeal photopheresis. *Curr. Probl. Dermatol*. 2012; 43: 116–31. doi: 10.1159/000335404.

13. Garbutcheon-Singh K.B., Fernández-Peñas P. Phototherapy for the treatment of cutaneous graft versus host disease. *Australas. J. Dermatol*. 2015; 56(2): 93–9.
14. Ständer H., Schiller M., Schwarz T. UVA1 therapy for sclerodermic graft-versus-host disease of the skin. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2002; 46(5): 799–800.
15. Calzavara Pinton P., Porta F., Izzi T., Venturini M., Capezzera R., Zane C., et al. Prospects for ultraviolet A1 phototherapy as a treatment for chronic cutaneous graft-versus-host disease. *Haematologica*. 2003; 88(10): 1169–75.
16. Wetzig T., Sticherling M., Simon J.C., Hegenbart U., Niederwieser D., Al-Ali H.K. Medium dose long-wavelength ultraviolet A (UVA1) phototherapy for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease of the skin. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 35(5): 515–9.
17. Connolly K.L., Griffith J.L., McEvoy M., Lim H.W. Ultraviolet A1 phototherapy beyond morphea: experience in 83 patients. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed*. 2015; 31(6): 289–95.
18. Jaschonek K., Einsele H., Schmidt H., Lenz H.J., Ehninger G., Dopfer R., Steinert M. 8-Methoxypsoralen and ultraviolet A therapy for cutaneous manifestations of graft-versus-host disease. *Lancet*. 1988; 1(8585): 599.
19. Eppinger T., Ehninger G., Steinert M., Niethammer D., Dopfer R. 8-Methoxypsoralen and ultraviolet A therapy for cutaneous manifestations of graft-versus-host disease. *Transplantation*. 1990; 50(5): 807–11.
20. Jampel R.M., Farmer E.R., Vogelsang G.B., Wingard J., Santos G.W., Morison W.L. PUVA therapy for chronic cutaneous graft-vs-host disease. *Arch. Dermatol*. 1991; 127(11): 1673–8.
21. Aubin F., Brion A., Deconinck E., Plouvier E., Hervé P., Humbert P., Cahn J.Y. Phototherapy in the treatment of cutaneous graft-versus-host disease. Our preliminary experience in resistant patients. *Transplantation*. 1995; 59(1): 151–5.
22. Vogelsang G.B., Wolff D., Altomonte V., Farmer E., Morison W.L., Corio R., Horn T. Treatment of chronic graft-versus-host disease with ultraviolet irradiation and psoralen (PUVA). *Bone Marrow Transplant*. 1996; 17(6): 1061–7.
23. Leiter U., Kaskel P., Krahn G., Gottlob P., Bunjes D., Peter R.U., Kersch M. Psoralen plus ultraviolet-A-bath photochemotherapy as an adjunct treatment modality in cutaneous chronic graft versus host disease. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed*. 2002; 18(4): 183–90.
24. Creamer D., Martyn-Simmons C.L., Osborne G., Kenyon M., Salisbury J.R., Devereux S., et al. Eczematoid graft-vs-host disease: a novel form of chronic cutaneous graft-vs-host disease and its response to psoralen UV-A therapy. *Arch. Dermatol*. 2007; 143(9): 1157–62.
25. Ghoreschi K., Thomas P., Penovici M., Ullmann J., Sander C.A., Lederose G., et al. PUVA-bath photochemotherapy and isotretinoin in sclerodermatous graft-versus-host disease. *Eur. J. Dermatol*. 2008; 18(6): 667–70.
26. Ballester-Sánchez R., Navarro-Mira M.Á., de Unamuno-Bustos B., Pujol-Marco C., Sanz-Caballer J., Botella-Estrada R. The role of phototherapy in cutaneous chronic graft-vs-host disease: a retrospective study and review of the literature. *Actas Dermosifiliogr*. 2015; 106(8): 651–7.
27. Krutmann J., Morita A., Elmets C.A., eds. *Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2009.
28. Morita A., Werfel T., Stege H., Ahrens C., Karmann K., Grewe M., et al. Evidence that singlet oxygen-induced human T helper cell apoptosis is the basic mechanism of ultraviolet-A radiation phototherapy. *J. Exp. Med*. 1997; 186(10): 1763–8.
29. Scharffetter K., Wlaschek M., Hogg A., Bolsen K., Schothorst A., Goerz G., et al. UVA irradiation induces collagenase in human dermal fibroblasts in vitro and in vivo. *Arch. Dermatol. Res*. 1991; 283(8): 506–11.
30. Gruss C., Reed J.A., Altmeyer P., McNutt N.S., Kersch M. Induction of interstitial collagenase (MMP-1) by UVA-1 phototherapy in morphea fibroblasts. *Lancet*. 1997; 350(9087): 1295–6.
31. Stege H., Berneburg M., Humke S., Klammer M., Grewe M., Grether-Beck S., et al. High-dose UVA1 radiation therapy for localized scleroderma. *J. Am. Acad. Dermatol*. 1997; 36(6, Pt 1): 938–44.
32. Chavan R., el-Azhary R. Cutaneous graft-versus-host disease: rationales and treatment options. *Dermatol. Ther*. 2011; 24(2): 219–28.
33. Kerr A.C., Ferguson J., Attili S.K., Beattie P.E., Coleman A.J., Dawe R.S., et al. Ultraviolet A1 phototherapy: a British Photodermatology Group workshop report. *Clin. Exp. Dermatol*. 2012; 37(3): 219–26.
34. Leisenring W., Friedman D.L., Flowers M.E., Schwartz J.L., Deeg H.J. Nonmelanoma skin and mucosal cancers after hematopoietic cell transplantation. *J. Clin. Oncol*. 2006; 24(7): 1119–26.
35. Archier E., Devaux S., Castela E., Gallini A., Aubin F., Le Maître M., et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2012; 26 (Suppl. 3): 22–31.
36. Tewari A., Sarkany R.P., Young A.R. UVA1 induces cyclobutane pyrimidine dimers but not 6-4 photoproducts in human skin in vivo. *J. Invest. Dermatol*. 2012; 132(2): 394–400.

Поступила 17.11.16

Принята к печати 29.05.17

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.155.392-036.11-02:614.876

Нугис В.Ю., Галстян И.А., Суворова Л.А., Надёжина Н.М., Давтян А.А., Никитина В.А.,
Козлова М.Г., Дубовой Д.А., Добровольская Е.И., Власова И.В.

СЛУЧАЙ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА У ОБЛУЧЕННОГО ВО ВРЕМЯ АВАРИИ ПАЦИЕНТА С ВЫЯВЛЕННЫМИ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИМИ КЛОНАМИ В КОСТНОМ МОЗГЕ

ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический
центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, 123182, г. Москва, Россия

Развитие гемобластозов часто связано с влиянием различных генотоксических неблагоприятных факторов, в частности, с воздействием ионизирующих излучений. В настоящей работе рассмотрен случай развития острого лейкоза у пациента, пострадавшего при аварии на Чернобыльской АЭС 30 лет назад и перенесшего острую лучевую болезнь II степени тяжести. Средняя поглощенная доза была оценена по частоте дицентриков в культуре лимфоцитов периферической крови и равнялась 4,3 Гр. При последующем длительном клиническом наблюдении (27 лет) выявлена умеренная преходящая нестабильность гематологических показателей (лимфоцитоз, лейкопения и тромбоцитопения), которая связывалась с хроническим персистирующим гепатитом. С помощью трехцветного FISH-окрашивания хромосом культивируемых лимфоцитов периферической крови через 30,1–30,5 года после облучения установлено, что уровень транслокаций в 42–54 раза превышал фоновое значение. В 2014 г. больной перенес трансуретральную резекцию простаты в связи с раком предстательной железы. В мае 2015 г. проведен курс лучевой терапии с суммарной локальной дозой 35 Гр. В декабре 2015 г. появилась общая слабость, позже в общем анализе крови отмечена трехкратная цитопения (эритроциты $3,56 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $2,9 \times 10^9/л$, тромбоциты $90 \times 10^9/л$). Диагноз: острый миелоидный лейкоз, трансформация из миелодиспластического синдрома. Аномальный комплексный клон выявлен в 38% метафаз с помощью mFISH-метода наряду с другими перестройками хромосом. Больной скончался от двухсторонней пневмонии в марте 2017 г.

Ключевые слова: острый лейкоз; авария на Чернобыльской АЭС; цитогенетика; культура лимфоцитов периферической крови; костный мозг.

Для цитирования: Нугис В.Ю., Галстян И.А., Суворова Л.А., Надёжина Н.М., Давтян А.А., Никитина В.А. и др. Случай острого лейкоза у облученного во время аварии пациента с выявленными цитогенетическими клонами в костном мозге. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(2): 90-95. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-2-90-95>

Nugis V.Yu., Galstyan I.A., Suvorova L.A., Nadezhina N.M., Davtyan A.A., Nikitina V.A.,
Kozlova M.G., Dubovoy D.A., Dobrovolskaya E.I., Vlasova I.V.

ACUTE LEUKEMIA IN AN EMERGENCY IRRADIATED PATIENT WITH AN IDENTIFIED CYTOGENETIC CLONES IN THE BONE MARROW

Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia, Moscow, 123182, Russian Federation

The development of hematological malignancies is often associated with the influence of various genotoxic unfavorable factors, in particular, with the effect of ionizing radiation. The case report of the acute leukemia in a patient suffered from an accident at the Chernobyl nuclear power plant thirty years ago is presented. The average absorbed dose was estimated from the dicentric frequency in peripheral blood lymphocyte culture and was 4.3 Gy. At a subsequent long-term clinical observation (27 years), moderate transient instability of hematological parameters was revealed: lymphocytosis, leukopenia and thrombocytopenia, which were associated with chronic persistent hepatitis. Three-color FISH-staining of chromosomes of cultured peripheral blood lymphocytes through 30.1–30.5 years after irradiation exposure demonstrated the level of translocations significantly in 42–54 times higher background value. In 2014, the patient underwent transurethral resection of the prostate in connection with prostate cancer. In May 2015, a course of radiation therapy with a total local dose of 35 Gy was conducted. In December 2015, there was a general weakness. Cytopenia was noted (RBC $3.56 \times 10^{12}/l$, WBC $2.9 \times 10^9/l$, platelets $90 \times 10^9/l$). Diagnosis: acute myeloid leukemia, transformation from myelodysplastic syndrome. An abnormal complex clone was detected in 38% of metaphases by the mFISH-method along with other chromosome rearrangements. The patient died due to pneumonia in March 2017.

Keywords: acute leukemia; the accident at the Chernobyl NPP; cytogenetics; peripheral blood lymphocytes culture; bone marrow.

For citation: Nugis V.Yu., Galstyan I.A., Suvorova L.A., Nadezhina N.M., Davtyan A.A., Nikitina V.A., Kozlova M.G., Dubovoy D.A., Dobrovolskaya E.I., Vlasova I.V. Acute leukemia in an emergency irradiated patient with an identified cytogenetic clones in the bone marrow. *Hematology and Transfusiology. Russian Journal (Gematologiya i transfusiology)*. 2017; 62(2): 90-95/ (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-2-90-95>

Acknowledgments The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 12 April 2017

Accepted 29 May 2017

Для корреспонденции:

Нугис Владимир Юрьевич, доктор биол. наук, зав. лабораторией радиационной гематологии и цитогенетики ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», 123182, г. Москва, Россия. E-mail: nugisvju@list.ru.

For correspondence:

Nugis Vladimir Yu., BD, PhD, DSc, head of laboratory of radiation hematology and cytogenetics, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, 123182, Russian Federation. E-mail: nugisvju@list.ru.

Information about authors:

Nugis V.Yu., <http://orcid.org/0000-0001-7396-0246>; Galstyan I.A., <http://orcid.org/0000-0002-7571-971X>; Suvorova L.A., <http://orcid.org/0000-0001-6412-2638>; Nadezhina N.M., <http://orcid.org/0000-0003-4229-3086>; Nikitina V.A., <http://orcid.org/0000-0002-3150-7686>; Kozlova M.G., <http://orcid.org/0000-0001-8159-0513>; Dubovoy D.A., <http://orcid.org/0000-0003-3584-7888>; Dobrovolskaya E.I., <http://orcid.org/0000-0003-2003-0322>; Vlasova I.V., <http://orcid.org/0000-0003-2602-3932>.

В 2014 г. заболеваемость злокачественными новообразованиями лимфоидной и кроветворной тканей в России равнялась 13,06 на 100 тыс. жителей, в том числе острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) – 0,89 на 100 тыс. населения [1]. Возникновение ОМЛ коррелирует с воздействием различных вредных внешнесредовых и профессиональных агентов, таких как ингаляция бензола, злоупотребление алкоголем, курение, контакт с красителями, гербицидами и пестицидами – все они являются потенциальными факторами риска [2]. Также статистически значимый рост частоты лейкозов выявлен для разных групп населения и работников, подвергшихся воздействию ионизирующих излучений: рентгенологов и радиологов, персонала предприятий атомной промышленности, больных после терапевтического облучения (вторичные лейкозы). Основным первичным источником информации о развитии радиационных лейкозов послужили длительные наблюдения за многотысячной когортой японцев, облученных в широком диапазоне доз при атомной бомбардировке городов Хиросима и Нагасаки в 1945 г. [3–5]. Число пострадавших при этой трагедии было очень велико, что и позволило сделать основной вывод о существен-

ном увеличении частоты лейкозов, которые в обычной популяции в целом встречаются достаточно редко. Также сделан вывод, что характерным является наличие латентного периода длительностью 5–10 лет, хотя лейкозы у облученных людей начали появляться спустя 1,5 года и по-прежнему превышали фоновый уровень даже через 50 лет после бомбардировки [6]. То, что лейкозы выявляются не у всех облученных лиц и только после определенного латентного периода, позволяет предполагать, что радиация в каждом конкретном случае не является единственным действующим фактором.

В 1986 г. произошла радиационная авария на Чернобыльской АЭС. Хотя по числу пострадавших и погибших она не сопоставима с японской трагедией, однако в XX веке это одна из крупнейших техногенных катастроф мирного времени. У непосредственно вовлеченных в нее лиц, которые перенесли острую лучевую болезнь (ОЛБ), обнаружено статистически существенное увеличение заболеваемостью гемобластозами [7]. Недавно, в 2016 г., выявлен еще один случай ОМЛ у участника данной аварийной ситуации, который перенес ОЛБ II (средней) степени тяжести.

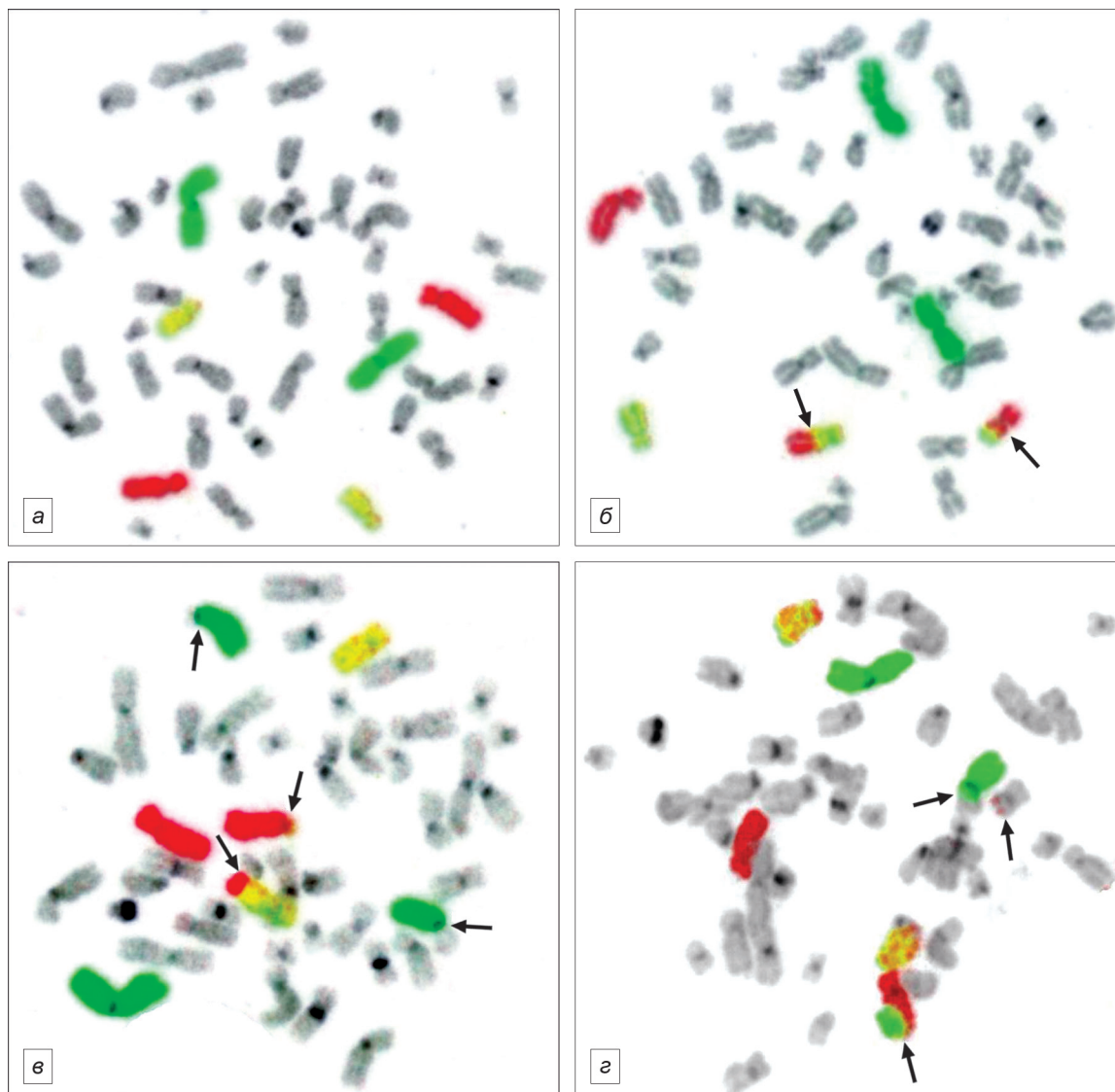


Рис. 1. Метафазы при трехцветном FISH-окрашивании 1-й, 4-й и 12-й пар хромосом:

- а – нормальная метафаза; б – метафаза с транслокацией между 4-й и 12-й хромосомами;
в – метафаза с двумя транслокациями (между 4-й и 12-й и между 1-й и контрокрашенной хромосомами);
г – метафаза с обменом дистальными участками между 1-й, 4-й и контрокрашенной хромосомами.

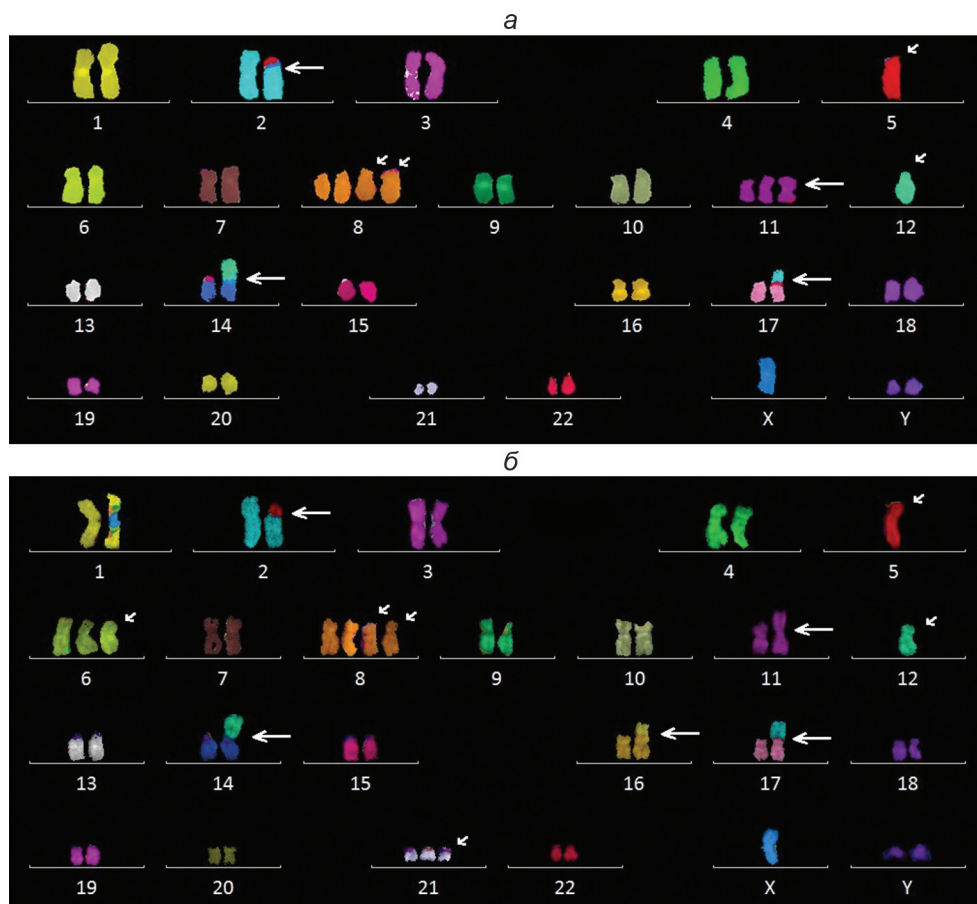


Рис. 2. Кариотипы: 48,XY,t(2;5)(p12;?),t(2;17)(p12;p13),-5(?),+8,+8,+psu dic(11;11)(p11.2;p11.2),-12,der(14)t(12;14)(p10;p10) и 49,XY,t(1;16)(?;p13.3),t(2;5)(p12;?),t(2;17)(p12;p13),-5(?),+6,+8,+8,-11,+psu dic(11;11)(p11.2;p11.2),-12,der(14)t(12;14)(p10;p10),+21

аномального комплексного клона в костном мозге больного Д. до (а) и после (б) двухкратного курса химиотерапии соответственно (длинными стрелками указаны транслокации и псевдодидцентрик, короткими стрелками – анеуплоидия).

Цель настоящей статьи состоит в описании клинического наблюдения ОМЛ, развившегося в отдаленные сроки после перенесенной ОЛБ, с повторными цитогенетическими исследованиями культур лимфоцитов периферической крови и костного мозга.

Материал и методы

Цитогенетическое исследование культур лимфоцитов периферической крови использовали для регистрации радиационно-индуцированных aberrаций хромосом, сохранившихся в отдаленные сроки после облучения. Для анализа использовали метод трехцветной флуоресцентной гибридизации *in situ*, или метод FISH (англ. fluorescence *in situ* hybridization – FISH). В ближайшие сроки после облучения используют классический анализ, с помощью которого регистрируют в основном aberrации неустойчивого типа, имеющие тенденцию элиминировать с течением времени после облучения.

FISH позволяет более точно по сравнению с классическим методом оценивать реципрокные транслокации, которые сами по себе не представляют препятствия для протекания митоза и поэтому относятся к стабильному типу. Методики культивирования лимфоцитов и приготовления препаратов хромосом описаны ранее [8]. В целом они аналогичны подходам, предлагаемому в рекомендациях МАГАТЭ [9]. Трехцветный FISH-метод в отличие от обычно используемого для ретроспективной оценки дозы одноцветного FISH-метода позволяет регистрировать перестройки не только между FISH-окрашенными и контрокрашенными хромосомами, но и между самими тремя парами FISH-окрашенных хромосом, имеющими в соответствии с названием разных цвет.

В нашей работе отдельно использовались два готовых набора ДНК-зондов к целым хромосомам: 1) № 1, 4 и 12; 2) № 2, 3 и 8 (XCP Mix, прямое мечение green/orange, контрокраситель – DAPI) фирмы “MetaSystems” (Германия). Прилагаемая к наборам фирменная инструкция служила руководством для обработки и окраски препаратов хромосом. Для анализа транслокаций с помощью трехцветной FISH-методики отбирали квазидиплоидные метафазы, где присутствовали все FISH-окрашенные части выбранных трех пар хромосом.

Цитогенетическое исследование клеток костного мозга проводили прямым методом без культивирования, при выполнении которого с некоторыми вариациями опирались на методику, описанную в работе В. Czepulkowski [10]. Для анализа кариотипа осуществляли 24-цветное mFISH-окрашивание с использованием набора ДНК-зондов 24XCyte (“MetaSystems”, Германия). Учитывали метафазы, содержавшие не менее 46 хромосом. В связи с обнаружением тетраплоидного по 8-й хромосоме клона, о чем будет сказано ниже, также выполнен интерфазный FISH-анализ с использованием ДНК-зонда к прицентромерному региону 8-й хромосомы D8Z1 Kreatech Diagnostics (“Leica Biosystems”, Германия). В обоих случаях обработку и окрашивание препаратов проводили в соответствии с прилагаемыми инструкциями.

Поиск метафаз и их анализ осуществляли с помощью автоматизированной системы Метафер 4 (“MetaSystems”, Германия).

Клиническое наблюдение

Больной Д., 1950 г. рождения, во время аварии на Чернобыльской АЭС 26.04.1986 подвергся относительно равномерному γ -облучению, в результате которого развилась клиническая

Таблица 1

Частота FISH-транслокаций и их распределение по клеткам в культурах лимфоцитов периферической крови у больного Д.

№ исследования	Время после облучения, дни/годы	Количество проанализированных клеток	Набор ДНК-зондов	Количество транслокаций		Общее количество транслокаций	Метафазы с количеством транслокаций					Общая частота транслокаций на 100 клеток	Частота транслокаций на 100 клеток на весь геном	Число мультиабберрантных клеток
				полных	неполных		0	1	1,5	2	3			
1	10992/30,1	870	1, 4, 12 трехцветный	157,5	5	162,5	730	119	3	15	3	18,68	54,52	2
2	11132/30,5	498	1, 4, 12 трехцветный	70	3	73	433	58	0	6	1	14,66	42,33	1
3	11132/30,5	860	2, 3, 8 трехцветный	121,5	22	143,5	733	110	1	16	0	16,69	46,79	0

картина костномозговой формы ОЛБ II (средней) степени тяжести. Доза, рассчитанная по динамике количества нейтрофилов периферической крови, равнялась 3,1 Гр. Также в ближайшие сроки после облучения проведено цитогенетическое исследование культур лимфоцитов периферической крови для оценки дозы по средней частоте дицентриков, которая оказалась равной 4,3 Гр. В 2006 г. сигнал электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) эмали зуба соответствовал дозе 4,0 Гр. С учетом статистических погрешностей все три показателя дали близкие оценки полученной дозы.

Предлежкозное клиническое состояние пациента

По данным анамнеза, до аварии у больного диагностировали синдром Жильбера. В сентябре 1986 г. выявлен австралийский антиген и установлен морфологически подтвержденный диагноз хронического персистирующего гепатита (ХПГ). В 1998 г. выявлены антитела к вирусу гепатита С, и проведена терапия интероном А. У больного отмечены нарушения со стороны пищеварительного тракта: на протяжении многих лет он страдал хроническим гастритом, с 1988 г. – эрозивным дуоденитом, с 1998 г. – язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с редкими обострениями. В 2004 г. проведен последний курс противоязвенной терапии. В 1998 г. обнаружены лучевая катаракта I степени обоих глаз и узловый зуб. В 1988 г. выявлена нейроциркуляторная дистония, в 2004 г. установлен диагноз гипертонической болезни. Больной на протяжении многих лет страдал хроническими тонзиллитом и бронхитом с ежегодными обострениями. Оперирован по поводу базально-клеточного рака кожи различной локализации в 2012, 2014 и 2015 гг.

Длительное наблюдение в течение 27 лет за гематологическими показателями периферической крови выявляло нормальные показатели числа эритроцитов и лейкоцитов. Периодически наблюдался умеренный нейтрофилез, что связывалось с обострением хронических заболеваний (хронические тонзиллит и бронхит). Наиболее лабильными оказались показатели количества лимфоцитов и тромбоцитов. Часто наблюдались лимфоцитоз и лимфопения с практически постоянной умеренной преходящей тромбоцитопенией, которую рассматривали как проявление ХПГ.

При гистологическом исследовании материала, полученного при проведении трансуретральной резекции простаты по поводу доброкачественной гиперплазии, в 2014 г. у больного выявлен рак предстательной железы T1NxMx. Курс лучевой терапии (суммарная локальная доза 35 Гр) проведен в мае 2015 г.

Онкогематологическое заболевание

По данным амбулаторного наблюдения, в декабре 2015 г. больной стал жаловаться на общую слабость, одышку при физической нагрузке (подъем по лестнице). Общий анализ крови выявил трехкратковую цитопению: эритроциты $3,56 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $2,9 \times 10^9/л$, тромбоциты $90 \times 10^9/л$. С 25.05 по 06.06.16 г. больной находился в терапевтическом профпатологическом отделении ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Буназьяна ФМБА России. По данным цитологического исследования аспирата костного мозга (бластоз 21%, бластные клетки относились к различным линиям дифференцировки с умеренной морфодисплазией) и иммунофенотипирования (соответствие ОМЛ) установлен диагноз миелодиспластического синдрома (МДС): рефракторная анемия с избытком бластных клеток и бластной трансформацией (РАИБТ-II)/острый миелолейкоз; трансформация из МДС.

Для проведения лечения больного перевели в гематологическое отделение, где ему в июне 2016 г. выполнен первый курс цитостатической терапии 5-азациитидином (Вайдаза). В июле 2016 – феврале 2017 г. проведено еще 6 аналогичных курсов химиотерапии. 15.03.17 больной Д. скончался в Городской клинической больнице № 52 от двусторонней пневмонии.

После выявления гемобластоза был проведен двухкратный цитогенетический анализ культур лимфоцитов периферической крови с использованием трехцветного FISH-метода. Сначала (через 30,1 года после облучения) применяли только набор ДНК-зондов для 1-й, 4-й и 12-й пар хромосом (до начала лечения цитостатиком). Во второй раз (через 30,5 года после облучения) использовали отдельно оба указанных выше набора ДНК-зондов (после двух курсов лечения Вайдазой). Во всех случаях основную массу обнаруженных аберраций составляли реципрокные транслокации. Их количество, частота на 100 проанализированных клеток, геномная частота на 100 клеток (расчет по формуле из рекомендаций МАГАТЭ [9]) и распределение по клеткам даны в табл. 1. Частота транслокаций на геном была значимо выше (в 42–54 раза) возрастного контроля, который в среднем, по данным C. Whitehouse и соавт. [11], составляет 1,008 на 100 метафаз, что свидетельствует о сохранении стабильных радиационно-индуцированных аберраций более чем через 30 лет после облучения. С гораздо более низкой частотой (на 100 метафаз) наблюдались также другие (стабильные и нестабильные) перестройки хромосом: инсерции (0,12–0,4), инверсии (0,12–0,23), дицентрики (0,2–1,15), центрические кольца (0–0,12), ацентрики (1,0–1,49).

В табл. 1 также приведено число обнаруженных единичных мультиабберрантных клеток, которые скорее всего являются последствием локальной лучевой терапии.

На рис. 1 представлены несколько метафаз с трехцветной FISH-окраской: нормальная метафаза (а), метафаза с транслокацией между 4-й и 12-й хромосомами (б), метафаза с двумя транслокациями – между 4-й и 12-й, а также между 1-й и контрокрашенной хромосомами (в) и метафаза с интересным «круговым» обменом дистальными участками между тремя разноокрашенными хромосомами – 1-й, 4-й и контрокрашенной (г). В этом последнем случае происходит три разрыва в трех хромосомах, что может быть зарегистрировано только при рассматриваемом варианте FISH-метода. Возникает вопрос: сколько же происходит в этом случае транслокаций? Действительно, при одной обычной транслокации происходит два разрыва в двух хромосомах, при двух независимых транслокациях – четыре разрыва в четырех хромосомах. Поэтому мы посчитали возможным обозначить обнаруженный феномен как 1,5 транслокации, хотя в статье Y. Suto и соавт. [12] предлагают считать, что имеется 2 транслокации. Сравнение распределений транслокаций по метафазам при выделении трех классов клеток (с отсутствием, одной и больше чем одной транслокацией) показало отсутствие существенных различий по этому показателю между культурами, поставленными в разные сроки и при использовании разных наборов ДНК-зондов ($\chi^2 = 0,08$ – $2,93$ при $\chi^2_{05} = 5,99$), хотя первый анализ был проведен до начала лечения, а второй после двух курсов химиотерапии. Это свидетельствует, по-видимому, об отсутствии влияния Вайдазы на частоту транслокаций в хромосомах лимфоцитов периферической крови человека.

Таблица 2

Результаты кариотипирования метафазных клеток костного мозга с помощью mFISH-метода

№	Количество метафаз	Кариотип
1	21	47~48, XYY,t(2;5)(p12;?),t(2;17)(p12;p13),-5(?),+8,+8,+psu dic(11;11)(p11.2;p11.2),-12,der(14)t(12;14)(p10;p10)[cp5]/48, XYY, t(2;5)(p12;?),t(2;17)(p12;p13),-5(?),+8,+8,+11,-12,der(14)t(12;14)(p10;p10)/48, XYY,t(2;5)(p12;?),t(2;17)(p12;p13),-5(?),+8,+8,+t(11;18)(p10;p10),-12,der(14)t(12;14)(p10;p10)/47, XYY,t(2;5)(p12;?),t(2;17)(p12;p13),-5(?),+8,+8,+t(11;22)(?;q13),-12, der(14)t(12;14)(p10;p10),t(13;18)(p10;p10),-18/46,XY,t(2;3)(p21;p21),inv(3)(?) /46,XY,t(2;11)(p21;q13)/46,XY,t(2;20)(q34;p11)/ 46,XY,t(9;16)(p22;q12.1),t(18;22)(q22;q12) / 46,XY,del(9)(q11)/46,XY,+chr(3)(p10)/46,XY[7]
2	52	48~49, XYY,t(1;16)(?;p13.3),t(2;5)(p12;?),t(2;17)(p12;p13),-5(?),+6,+8,+8,-11,+psu dic(11;11)(p11.2;p11.2),-12,der(14) t(12;14)(p10;p10),+21[cp2]/46,XY,t(3;4)(p21;q31)[2]/45~46,XY,t(1;16)(q12;p13.3),t(2;4)(q22;q22),t(8;9)(q24;q31)[cp3]/45,XY, t(1;16)(q12;p13.3),t(7;12)(q31;p13)/46,XY,t(9;16)(p22;q12.1),t(18;22)(q21;q12)/46,XY,t(7;19)(q22;q13.1),t(9;16)(p22;q12.1)/ 45,Y,t(X;8)(q23;q23),t(16;19)(q13;q12),-22/45,XY,t(18;20)(q21;p12),-20/46,XY,t(1;10)(q21;p14)/46,XY,t(1;6)(q43;q23) / 46,XY,der(18)t(18;20)(q22;q21),der(20)t(14;18;20)(p11;q22;q12)/45,XY,t(19;22)(q13;q12),-21/43,XY,t(3;11)(p21;p12),-11,-22/ 46,XY,t(2;18)(p24;q22)/ 45,Y,-X,t(1;16)(q13;q22)/46,XY,t(1;21)(p34;q22)/46,XY,der(1)inv(1)(?)/45,XY,del(6)(q22),-10,der(13) ins(6;13)(q22;p13;q22)/46,XY,chr(2)/44-46,XY[29]

В табл. 2 приведены результаты кариотипирования 21 клетки костного мозга с помощью mFISH-метода до начала лечения. Как можно заметить, в костном мозге обнаружены 8 аномальных комплексных метафаз, в том числе с тетрасомией по 8-й хромосоме (клон и субклоны?), что составляет 38% среди всех аномальных клеток. Для оценки содержания аналогичных клональных клеток в интерфазе, как указывалось выше, был использован ДНК-зонд к прицентромерному региону 8-й хромосомы. Просмотрено 270 интерфазных ядер, из которых 115 имели тетрасомию по 8-й хромосоме и 155 были диплоидны, что дает 43%. При сравнении по точному методу Фишера значимого различия между метафазным и интерфазным подходами ($p = 0,138$) не наблюдается. После двух курсов химиотерапии через 130 дней после первого анализа было выполнено еще одно цитогенетическое исследование клеток костного мозга с помощью mFISH-метода. Всего проанализированы 52 метафазы. Результаты кариотипирования также приведены в табл. 2. На рис. 2 представлены кариотипы аномального комплексного клона в костном мозге больного до и после двухкратного курса химиотерапии соответственно.

Обсуждение

Как уже указывалось выше, в культурах лимфоцитов периферической крови больного Д., в 1986 г. подвергнувшегося острому облучению при аварии на Чернобыльской АЭС, наблюдалась высокая частота транслокаций, являющихся показателем перенесенного более 30 лет назад радиационного воздействия. Несомненно, что аналогичные перестройки хромосом в той или иной степени должны наблюдаться и в других формирующих организм человека клеточных популяциях, несмотря на все имеющиеся между ними различия. При этом стабильные aberrации хромосом являются одним из источников злокачественной трансформации клеток. При первичном цитогенетическом обследовании костного мозга больного до начала лечения был обнаружен аномальный клон, зарегистрированный как при метафазном mFISH-анализе (mFISH-метод рекомендуется для уточнения результатов G-бэндинга [13]), так и при интерфазном FISH-исследовании примерно с одинаковой частотой. По своим цитогенетическим показателям этот клон имел сложный (комплексный) характер (см. табл. 2), включающий числовые и структурные перестройки хромосом, что связано с неблагоприятным клиническим прогнозом [14]. При этом наблюдалась полная или частичная моносомия по 5-й хромосоме (неясно происхождение материала 5-й хромосомы, транслоцированного на 2-ю хромосому), что само по себе (в изолированном состоянии) также является неблагоприятным признаком. Также была обнаружена тетрасомия по 8-й хромосоме, которая в изолированном виде при ОМЛ встречается зна-

чительно реже трисомии, а медиана доживания при ее наличии составляет 15 мес [15]. Интересно наблюдение псевдодидецентрика, образованного двумя 11-й хромосомами (существование такой структуры в клоне обусловлено инактивацией одной из центромер, к которой не прикрепляются нити ахроматинового веретена). В результате можно говорить о квазитетрасомии по 11-й хромосоме. Отметим, что появление дополнительной 11-й хромосомы или ее участка 11q в составе комплексного кариотипа характерно для МДС и ОМЛ [16]. Такие комплексные кариотипы являются продуктом клоновой эволюции. Какая именно перестройка сыграла пусковую роль – остается только догадываться. Исходя из общих соображений, скорее всего, это была потеря одной 5-й хромосомы. После двух курсов химиотерапии частота комплексного клона уменьшилась, однако он, по-видимому, продолжил свою эволюцию, и появились другие, хотя и малочисленные, клоны. Все это в совокупности позволяло сомневаться в успехе терапии у больного Д.

Другой аспект данного исследования состоит в рассмотрении этиологии и патогенеза развившегося ОМЛ. Как уже указывалось выше, регистрация лейкозогенного эффекта облучения на популяционном уровне несомненна [3–7]. Одновременно на протяжении всего 30-летнего пострадиационного периода наблюдения пациента у него выявлялись маркеры вирусов гепатита В и С. Онкогенные свойства последнего подтверждены рядом эпидемиологических исследований в отношении гепатоцеллюлярной карциномы, неходжкинских лимфом, парапротеинемических гемобластозов и ОМЛ [17–21]. Вместе с тем есть публикации, в которых такая связь отрицается [22].

Возвращаясь к радиационному фактору, надо отметить третье возможное звено патогенеза ОМЛ у больного Д., которому за 6 мес до выявления треххромосомной цитопении была проведена локальная γ -терапия по поводу рака предстательной железы в суммарной дозе 35 Гр. По данным Т. Radivoyevitch и соавт. [23], после этой процедуры пик увеличения относительного риска развития ОМЛ и МДС приходится на 1,5–2,5 года после облучения. В то же время количество наблюдений невелико, что позволяет допустить более раннее возникновение этого риска.

Таким образом, все перечисленные факторы могли способствовать формированию лейкозного клона у больного Д. Хотя после радиационного воздействия прошло 30 лет, а длительность латентного периода для большинства случаев радиационного лейкоза, как было указано выше, составляет 5–10 лет, мы считаем возможным утверждать, что вклад первичного аварийного радиационного воздействия несомненен. По-видимому, косвенно о

радиационно-индуцированном характере ОМЛ может свидетельствовать и набор хромосомных изменений в комплексном кариотипе клона (полная или частичная моносомия по 5-й хромосоме, псевдодидецентрик). Биологический фактор в виде длительной персистенции в организме вируса гепатита С мог сыграть роль промотора для возникновения опухолевых клонов как при развития солидного новообразования в виде рака простаты, так и при злокачественной трансформации в кроветворных клетках. Курс γ-терапии в мае 2015 г. при всей локальности воздействия также мог стать дополнительным разрешающим фактором, приведшим к клинической манифестации лейкоза.

Рассмотрен случай развития ОМЛ у больного, ранее подвергнутого радиационному воздействию при аварии на Чернобыльской АЭС. Использование mFISH-метода позволило выявить в костном мозге пациента патологический комплексный клон клеток. Проведенный анализ позволяет с высокой вероятностью заключить, что данный случай лейкоза является полиэтиологическим заболеванием с решающей ролью первичного аварийного радиационного воздействия.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. *Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2016.
- Суворова Л.А., Галстян И.А., Надежина Н.М., Нугис В.Ю. Онкогематологические заболевания у перенесших острую лучевую болезнь. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2008; 53(5): 26–34.
- Нугис В.Ю., Козлова М.Г. Цитогенетические исследования в двух ситуациях обнаружения неконтролируемых источников ионизирующего излучения. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2015; 60(2): 37–46.
- Матвеева Е.А., Казакова А.Н., Калинина И.И., Дубровина М.Э., Байдун Л.В., Масчан М.А. и др. Методы молекулярной цитогенетики для диагностики острого мегакариобластного лейкоза. *Онкогематология*. 2012; 7(2): 51–6.
- Ольшанская Ю.В., Домрачева Е.В. *Хромосомные перестройки при острых лейкозах*. М.: МЕДпресс-информ; 2006.

Остальные источники литературы см. в References.

REFERENCES

- Suvorova L.A., Galstyan I.A., Nadezhina N.M., Nugis V.Yu. Hematological malignancies of acute radiation syndrome survivors. *Russian Journal of Medical Radiology and Radiation Safety (Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost)*. 2008; 53(5): 26–34. (in Russian)
- Nugis V.Yu., Kozlova M.G. Cytogenetic researches in two cases of unregulated ionizing radiation source finding. *Russian Journal of Medical Radiology and Radiation Safety (Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost)*. 2015; 60(2): 37–46. (in Russian)
- Cytogenetic dosimetry: applications in preparedness for and response to radiation emergencies. Vienna: IAEA; 2011.
- Czepulkowski B. Ch. 1. Basic techniques for the preparation and analysis of chromosomes from bone marrow and leukaemic blood. In: Rooney D.E., ed. *Human cytogenetics: malignancy and acquired abnormalities*. Oxford New York: Oxford University Press; 2001: 1–26.
- Whitehouse C.A., Edwards A.A., Tawn E.J., Stephan G., Oestreicher U., Moquet J.E., et al. Translocation yields in peripheral blood lymphocytes from control populations. *Int. J. Radiat. Biol.* 2005; 81(2): 139–45.
- Suto Y., Akiyama M., Noda T., Hirai M. Construction of a cytogenetic dose-response curve for low-dose range gamma-irradiation in human peripheral blood lymphocytes using three-color FISH. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* 2015; 794: 32–8.
- Matveeva E.A., Kazakova A.N., Kalinina I.I., Dubrovina M.E., Baydun L.V., Maschan M.A., et al. Molecular cytogenetics for acute megakaryocytic leukemia diagnosis. *Oncohematology. Russian Journal (Onkogematologiy)*. 2012; 7(2): 51–6. (in Russian)
- Olshanskaya Yu.V., Domracheva E.V. *Chromosomal rearrangements in acute leukemia: A reference guide*. Moscow: MEDpress-inform; 2006. (in Russian)
- Theisen O., Lai J.L., Nibourel O., Roche-Lestienne C. Isolated tetrasomy 8 in AML, MDS and MPD. *Atlas Genet. Cytogenet. Oncol. Haematol.* 2009; 13(9): 671–2.
- Trost D., Hildebrandt D., Beier B.M., Muller N., Germing U., Royer-Pokora B. Molecular cytogenetic profiling of complex karyotypes in primary myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Cancer Genet. Cytogenet.* 2006; 165(1): 51–63.
- Anderson L.A., Pfeiffer R., Warren J.L., Landgren O., Gadalla S., Berndt S.I., et al. Hematopoietic malignancies associated with viral and alcoholic hepatitis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2008; 17(11): 3069–75.
- Bianco E., Marcucci F., Mele A., Musto P., Cotichini R., Sanpaolo M.G., et al.; Italian Multi-Center case-control study. Prevalence of hepatitis C virus infection in lymphoproliferative diseases other than B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and in myeloproliferative diseases: an Italian multi-center case-control study. *Haematologica*. 2004; 89(1): 70–6.
- Gentile G., Mele A., Monarca B. et al. Hepatitis B and C viruses, human T-cells lymphotropic virus type I and II, and leukemias: a case-control study. The Italian Leukemia Study Group. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1996; 5(3): 227–30.
- Fiorino S., Bacchi-Reggiani L., de Biase D., Fornelli A., Masetti M., Tura A., et al. Possible association between hepatitis C virus and malignancies different from hepatocellular carcinoma: A systematic review. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21(45): 12896–953.
- Kedia S., Bhatt V.R., Rajan S.K., Tandra P.K., El Behery R.A., Akhtari M. Benign and malignant hematological manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Int. J. Prev. Med.* 2014; 5(Suppl. 3): S179–92.
- Murashige N., Kami M., Iwata H., Kishi Y., Matsuo K. No relationship between hepatitis C infection and risk of myeloid malignancy. *Haematologica*. 2005; 90(4): 572–4.
- Radvoyevitch T., Sachs R.K., Gale R.P., Molenaar R.J., Brenner D.J., Hill B.T., et al. Defining AML and MDS second cancer risk dynamics after diagnoses of first cancers treated or not with radiation. *Leukemia*. 2016; 30(2): 285–94.

Поступила 12.04.17

Принята к печати 29.05.17

Фомин А.М., Зацепина А.А., Голенков А.К., Захаров С.Г., Катаева Е.В.

ОБМЕННЫЙ ПЛАЗМАФЕРЕЗ В ЛЕЧЕНИИ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, г. Москва, Россия

Представлены клинические случаи лечения тромботической тромбоцитопенической пурпуры с использованием многократных обменных плазмаферезов. Описаны сложности быстрой диагностики и значение раннего начала патогенетически детерминированной терапии. Обсуждена тактика использования экстракорпоральной гемокоррекции в терапии данного заболевания.

Ключевые слова: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; болезнь Мошковица; плазмаферез; ADAMTS-13; гемолитическая анемия.

Для цитирования: Фомин А.М., Зацепина А.А., Голенков А.К., Захаров С.Г., Катаева Е.В. Обменный плазмаферез в лечении тромботической тромбоцитопенической пурпуры. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(2): 96-100. DOI: 10.18821/0234-5730/2017-62-2-96-100

Fomin A.M., Zatssepina A.A., Golenkov A.K., Zakharov S.G., Kataeva E.V.

THE PLASMA EXCHANGE IN THE TREATMENT OF THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

Moscow Regional Clinical and Research Institute, 129110, Moscow, Russian Federation

Clinical observations of plasma exchange therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) are presented. Difficulties in the early diagnosis and the role of the early use of the pathogenic treatment are considered. The impact of extracorporeal therapy in patients with TTP is discussed.

Key words: thrombotic thrombocytopenic purpura; Moschcowitz disease; plasma exchange therapy; ADAMTS-13; hemolytic anemia.

For citation: Fomin A.M., Zatssepina A.A., Golenkov A.K., Zakharov S.G., Kataeva E.V. The plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology and Transfusiology. Russian Journal (Gematologiya i transfusiology)*. 2017; 62(2): 96-100. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-2-96-100>

Acknowledgments. Authors announce no funding of this report. Authors thanks P.V. Avdonin, E.I. Prokopenko, O.I. Perov, K.V. Sedov, L.V. Smygalina, E.M. Stroiteleva, V.Yu. Babushkin, D.V. Vorobiev, V.V. Bazarnov, V.A. Veber, G.A. Shalupa for help in diagnostics and treatment of our patients.

Conflict of interest. Authors announce no conflict of interests.

Received 11 May 2017

Accepted 29 May 2017

Это заболевание было впервые описано Е. Moschcowitz в 1924 г. [1] и впоследствии названо его именем. Болезнь Мошковица или тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) (микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромботический микроангиотромбоз) представляет собой одну из разновидностей тромботической микроангиопатии, в основе которой лежит системное поражение мелких сосудов комплексами антиген-антитело, вызывающее пролиферацию эндотелия, фибриноидный некроз, образование фибриновых и гиалиновых тромбов [2-4]. Термин «тромботическая тромбоцитопеническая пурпура» был введен

К. Singer и соавт. [5] в практику в 1947 г. и активно используется до сих пор.

ТТП – редко встречающееся заболевание. М. Noris и соавт. [6] отмечают уровень заболеваемости 2–4 случая на 1 млн населения в год, причем страдают преимущественно женщины (соотношение заболеваемости женщин и мужчин составляет 3:2–5:2). Чаще всего подвержены заболеванию лица в возрасте 30–50 лет.

В регистре штата Оклахома (США, 2013 г.) содержатся данные о 4,46 случаев идиопатической ТТП на 1 млн жителей в год [7]. С течением времени не наблюдается тенденции к росту заболеваемости. По данным исследований, проведенных в США в 1966–1991 гг. [8, 9], заболеваемость составила 3,7 случая в год на 1 млн жителей. Все исследователи сходятся во мнении, что ТТП развивается по типу острого заболевания с неблагоприятным прогнозом. Агрессивный характер течения ТТП требует начала патогенетически обоснованной терапии уже в первые часы заболевания, при отсутствии лечения смертность приближается к 90% [2–4, 10–15].

Этиология ТТП до сих пор остается неизвестной. Патогенетической основой заболевания является дефицит специфического фермента – металлопротеиназы, расщепляющей мультимеры фактора фон Виллебранда (FW), возникший вследствие выработки в организме аутоантител класса IgG [16–19]. Данный фермент был идентифицирован как ADAMTS-13 (A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 motif 13) [20–24].

Для корреспонденции:

Фомин Александр Михайлович, доктор мед. наук, профессор, руководитель Отделения хирургической гемокоррекции и детоксикации Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского. 129110, г. Москва, Россия. E-mail amf05@mail.ru.

For correspondence:

Fomin Aleksandr M., MD, PhD, Moscow Regional Clinical and Research Institute, Moscow, 129110, Russian Federation. E-mail: amf05@mail.ru.

Information about authors:

Fomin A.M., <http://orcid.org/0000-0001-6010-9583>;
Zatssepina A.A., <http://orcid.org/0000-0002-3291-6350>;
Golenkov A.K., <http://orcid.org/0000-0002-6523-9157>;
Zakharov S.G., <http://orcid.org/0000-0003-2847-4374>;
Kataeva E.V., <http://orcid.org/0000-0003-2650-7646>.

В литературе [25, 26] описаны как случаи наследственного дефицита ADAMTS-13, связанные с генетической мутацией, так и случаи аутоиммунного ингибирования (так называемая «приобретенная форма»). Снижение активности ADAMTS-13 разной степени выраженности описаны [11, 12] при разных патологических состояниях – синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), циррозе печени, гепарин-индуцированной тромбоцитопении типа II, HELLP-синдроме, атипичном гемолитикоуремическом синдроме, сепсисе. Однако лишь снижение активности ADAMTS-13 менее 10% (норма 50–178%, в зависимости от метода оценки) является патогномоничным для ТТП [4, 7, 11–13, 26–28]. Исключение составляют единичные описанные случаи тяжелого сепсиса и тяжелых заболеваний печени [12]. Также у большинства больных с крайне низкими показателями ADAMTS-13 выявляют антитела к данной металлопротеиназе [4, 12, 20, 27, 28].

Снижение активности ADAMTS-13 приводит к отсутствию расщепления мультимеров FW и, как следствие, повышению адгезии тромбоцитов, образованию тромбоцитарных (либо гиалиновых) тромбов, состоящих из тромбоцитов и FW, в мелких сосудах большинства органов (в первую очередь головного мозга, почек, легких). Повышенное тромбообразование приводит к развитию тромбоцитопении, потреблению, сужению просвета сосудов – к микроангиопатической гемолитической анемии за счет механического разрушения эритроцитов и ишемическим проявлениям.

Клиническая картина ТТП характеризуется внезапным началом. Провоцирующим фактором зачастую может быть перенесенная вирусная инфекция, также в начале болезни часто может возникать продрома, напоминающая острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ). Е. Amorosi и J. Ullmann [8] впервые описали характерную для ТТП классическую пентаду элементов: тромбоцитопения (зачастую тяжелая, со снижением концентрации тромбоцитов ниже $30 \times 10^9/\text{л}$; сопровождается развитием геморрагического синдрома разной степени выраженности); микроангиопатическая гемолитическая анемия (характеризуется не только снижением концентрации гемоглобина и ретикулоцитозом, но и появлением в периферической крови так называемых шизоцитов – фрагментированных эритроцитов в количестве более 1% от общего количества эритроцитов; также патогномоничным является выявление гипербилирубинемии с преимущественным нарастанием показателей непрямой фракции, отрицательный прямой антиглобулиновый тест, повышение концентрации лактатдегидрогеназы – ЛДГ); неврологические нарушения (изменение поведения, головная боль, нарушение сознания вплоть до комы, судорожный синдром, очаговая симптоматика); поражение почек (наиболее характерны микрогематурия, протеинурия, менее – развитие острого почечного повреждения); лихорадка (чаще неправильной формы; потрясающие ознобы и очень высокая лихорадка, как правило, не характерны).

Основой лечения приобретенной ТТП является схема терапии, разработанная J. George с учетом рекомендаций British Committee for Standards in Haematology, British Society for Haematology [7, 13]. Согласно данной схеме, базисная терапия ТТП должна быть начата в кратчайшие сроки, преимущественно в 1-е сутки болезни. Патогенетически обоснованной является терапия с включением плазмообменов в объеме 40–60 мл/кг массы в сутки [4, 7, 29–33]. В случае невозможности немедленного начала плазмообменов рекомендовано проводить инфузии

значительных доз свежезамороженной плазмы – СЗП (25–30 мл/кг массы тела в сутки) [4, 7]. Преимущество плазмообменов, в том числе и в отношении улучшения прогноза и снижения летальности в данной группе больных, показано в ряде рандомизированных исследований [7, 13, 29–32], и объясняется тем, что плазмообмен позволяет удалять ингибитор металлопротеазы, а инфузия СЗП лишь вводит этот фермент в организм извне.

Цель работы – на примере двух случаев из практики описать особенности клинической картины, вариантов течения, диагностики и лечения такого тяжелого и редко встречающегося заболевания, как ТТП.

Клиническое наблюдение №1

Больной Г., 37 лет. Из анамнеза: первые признаки заболевания появились спустя 2 нед. после перенесенной ОРВИ и включали в себя слабость, бледность кожного покрова, изменение поведения (немотивированная агрессивность, мнестические нарушения), головокружение, лихорадку. Обратился за медицинской помощью по месту жительства, при обследовании выявлены выраженная анемия (гемоглобин 65–70 г/л), тромбоцитопения ($12\text{--}16 \times 10^9/\text{л}$), умеренная гипербилирубинемия (общий билирубин 40 мкмоль/л, преимущественно за счет непрямой фракции). Через сутки после госпитализации отмечено прогрессирование неврологической симптоматики – угнетение сознания вплоть до сопора, правосторонний гемипарез; также отмечалось появление и нарастание дыхательной недостаточности, потребовавшей начала искусственной вентиляции легких (ИВЛ), выраженная бронхорея с отделением большого количества серозно-геморрагической мокроты. Была заподозрена болезнь Мошковица, и больного перевели в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского для обследования и лечения.

При поступлении сохранялись анемия (гемоглобин 64 г/л, эритроциты $1,82 \times 10^{12}/\text{л}$), тромбоцитопения ($12 \times 10^9/\text{л}$). Выявлен шизоцитоз (2–3%). В биохимическом анализе крови обращали на себя внимание высокие показатели маркеров надпеченочной желтухи (общий билирубин 126 мкмоль/л преимущественно за счет непрямой фракции – 84 мкмоль/л), а также ЛДГ (1169 ЕД/л, норма до 295 ЕД/л). В коагулограмме: нормокоагуляционные показатели плазменного звена гемостаза. Показатели маркеров активации гемостаза и сосудисто-эндотелиального поражения умеренно повышены. Антикоагулянтная плазминовая активность сохранена. Волчаночный антикоагулянт не определялся. В миелограмме – гиперклеточный костномозговой пунктат из грудины с гиперплазией эритроидного ростка (75,5%); эритропоэз нормобластный; гранулоцитарный ряд был представлен небольшим количеством клеточных элементов (18,5%). Мегакарициты в препаратах были в основном морфологически зрелые, без видимой отшнуровки тромбоцитов; тромбоциты – единичные в препаратах. Содержание ADAMTS-13 в плазме крови составляло менее 1% от уровня активности ADAMTS-13 в контрольной плазме, полученной при смешивании образцов плазмы здоровых доноров. В плазме больного Г. выявлен ингибитор активности ADAMTS-13. При смешивании контрольной плазмы с плазмой больного Г. в соотношениях 1:1, 1:0.5 и 1:0.25 происходило полное подавление активности ADAMTS-13 в контрольной плазме. Активность ADAMTS-13 определяли по гидролизу флюоресцентного субстрата металлопротеиназы FRET-S-VWF73.

При рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) головного мозга обнаружены два очага геморрагической плотности: в правой гемисфере мозжечка и подкорковых образованиях слева. РКТ грудной клетки: множественные мелкие очаги геморрагической плотности во всех отделах легких.

Больному сразу же начали патогенетическую терапию – обменный плазмаферез в объеме 2,8–3,2 л/сут (масса тела 70 кг, доза плазмообмена 40–45 мл/кг в сутки) с замещением донорской плазмой, 5% раствором альбумина. Проведенная в течение первых 3 суток пульс-терапия метилпреднизолоном (суммарная доза 3 г) эффекта не дала. Показатели гемограммы без выраженной динамики, концентрация тромбоцитов без изменений. Отмечалось постепенное нарастание показателей общего

(до 200–250 мкмоль/л) и непрямого (до 115–150 мкмоль/л) билирубина, ЛДГ. Показатели ADAMTS-13, ингибитора – без динамики. К лечению был добавлен циклофосфан (1 г в неделю, суммарная доза 6 г). Помимо этого, больному проводили комплексную интенсивную терапию согласно международным рекомендациям [4]. Трансфузии эритроцитов проводили по клиническим показаниям, с целью поддержания концентрации гемоглобина выше 70 г/л; проводили индивидуальный подбор. Трансфузии концентратов тромбоцитов не проводили. Несмотря на клинически значимый геморрагический синдром (кровоточивость из мест вколов, мокрота с геморрагическим компонентом, наличие геморрагических очагов в тканях головного мозга и легких), значимых эпизодов профузных кровотечений (в том числе, при катетеризации центральных вен, трахеостомии) удалось избежать. Клинического улучшения удалось добиться только после 32 ежедневных плазмообменов (подъем показателей тромбоцитов выше $50 \times 10^9/\text{л}$, повышения показателей активности ADAMTS-13 до 43% от регистрируемого в плазме здоровых доноров). Всего проведено 39 плазмообменов.

На фоне нормализации клинических и биохимических показателей у больного отмечалась выраженная положительная динамика функционирования жизненно важных органов и систем: регресс неврологической симптоматики, восстановление самостоятельного дыхания (ИВЛ прекращена на 41-е сутки). При РКТ-исследовании выраженная положительная динамика (отсутствие очагов геморрагической плотности в головном мозге). Выписан в удовлетворительном состоянии на 68-е сутки. Впоследствии (наблюдение в течение 2,5 года) рецидивов заболевания не наблюдалось. При контрольном исследовании (через 6 мес после выписки): активность металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме крови больного Г. составила 46% от уровня активности ADAMTS-13 в контрольной плазме, полученной при смешивании образцов плазмы здоровых доноров. Активность определяли по гидролизу флуоресцентного субстрата металлопротеиназы ADAMTS-13 FRET-S-VWF73.

Клиническое наблюдение №2

Больной М., 39 лет. Из анамнеза: первые признаки заболевания отметил за 1,5 мес до госпитализации (слабость, головная боль, повышение температуры тела до 38 °С). Лечился самостоятельно, после непродолжительного (около 2 нед) улучшения отметил появление желтушности кожного покрова, боли в поясничной области, переходящие отеки голеней. Обратился за медицинской помощью по месту жительства, был госпитализирован в инфекционное отделение. При обследовании исключены острые вирусные гепатиты, лептоспироз, ВИЧ-инфекция. Через 2 нед после госпитализации отмечено резкое ухудшение состояния – нарушение сознания (сопор), прогрессирующая анемия (снижение концентрации гемоглобина до 65 г/л, эритроцитов до $1,79 \times 10^{12}/\text{л}$), тромбоцитопения (до $25 \times 10^9/\text{л}$), умеренное повышение концентрации общего билирубина (до 50 мкмоль/л) в основном за счет непрямого фракции, ЛДГ.

С подозрением на системный васкулит переведен в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. При поступлении сохранялись анемия (гемоглобин 52 г/л, эритроциты $1,66 \times 10^{12}/\text{л}$), тромбоцитопения ($4 \times 10^9/\text{л}$). Выявлен шизоцитоз (3–4%). В биохимическом анализе крови – умеренное повышение ряда биохимических параметров (общий билирубин 33,6 мкмоль/л преимущественно за счет непрямого фракции – 25,6 мкмоль/л, ЛДГ 887 ЕД/л, мочевины 15,9 ммоль/л). В коагулограмме: нормокоагуляция. Волчаночный антикоагулянт не обнаружен. Миелограмма: клеточность костномозгового пунктата из грудины в разных стеклах от небольшой и умеренной до достаточной. Клеточные элементы располагались неравномерно, местами большими скоплениями; состав пунктата полиморфный; выраженная пельгероидность ядер нейтрофилов с гипогрануляцией. Отмечен моноцитоз (7,8%), выражена плазмоклеточная реакция (4,4%). Мегакарициты в большом количестве, различной величины, от гигантских и крупных размеров до небольших, морфологически полиморфны, уродливой формы, без отшнуровки тромбоцитов. Кровотворение нормобластического типа. РКТ головного мозга: признаки энцефалопатии. Мелкие кальцинаты базальных ядер.

Непосредственно после перевода в МОНИКИ больному начата следующая терапия: 5 сеансов плазмообмена в первые 10 сут лечения в объеме 2,5–3 л (масса тела 75 кг, доза плазмообмена 35–40 мл/кг) с замещением донорской плазмы, 5% раствором альбумина. Проводили пульс-терапию метилпреднизолоном (1 г с дальнейшим приемом глюкокортикоидов в поддерживающих дозах. С целью исключения системного заболевания соединительной ткани, антифосфолипидного синдрома, аутоиммунных заболеваний определяли показатели антинуклеарного фактора, антинейтрофильных антител, антител к базальным мембранам клубочков, а также иммуноглобулинов класса А, М, G, антифосфолипидных антител, циркулирующих иммунных комплексов (результаты – в пределах нормы). На фоне проводимого лечения удалось добиться клинического улучшения (уровень сознания 15 баллов по Глазго, стабилизация показателей «красной крови» – гемоглобин 84–90 г/л, эритроциты $2,81\text{--}2,85 \times 10^{12}/\text{л}$), повышение концентрации тромбоцитов (до $147 \times 10^9/\text{л}$). Однако в биохимическом анализе крови отмечалось нарастание гипербилирубинемии (билирубин общий 58,8 мкмоль/л, непрямого 49,3 мкмоль/л), ЛДГ (1473 ЕД/л).

На 15-е сутки от начала госпитализации у больного внезапно развился эпизод клонико-тонических судорог, сопровождавшихся психомоторным возбуждением. Медикаментозно купирован. В связи с нарушением сознания проведена интубация трахеи, начата ИВЛ. Клинически обращали на себя внимание проявления геморрагического синдрома (кровоточивость из мест уколов, носовые, желудочные кровотечения). При РКТ головного мозга: данных за очаговое поражение головного мозга (зоны ишемии и кровотечения) не выявлено. В общем анализе крови: выраженная анемия (гемоглобин 66 г/л, эритроциты $2,05 \times 10^{12}/\text{л}$), тромбоцитопения ($11 \times 10^9/\text{л}$). В биохимическом анализе крови: гипербилирубинемия (билирубин общий 98,5 мкмоль/л, непрямого 82,1 мкмоль/л), умеренная уремия (мочевина 11,3 ммоль/л, креатинин 111 мкмоль/л), ЛДГ 2569 ЕД/л. В коагулограмме: нормокоагуляционные показатели тестов оценки плазменного гемостаза; гипофибриногенемия; антикоагулянтная активность повышена. Маркеры активации гемостаза (D-димеры) и поражения эндотелия сосудов (FW, антиген) значительно повышены. На момент исследования лабораторных признаков ДВС-синдрома не получено.

Для подтверждения диагноза тромбоцитопенической тромбоцитарной пурпуры исследован уровень активности металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме крови – менее 4%. Начата пульс-терапия циклофосфаном (по 1 г в неделю, всего 6 г). Продолжены сеансы обменных плазмаферезов (ежедневно, в объеме 3,4–3,5 л, что соответствует дозе 45–47 мл/кг) с замещением донорской плазмы, 5% раствором альбумина. Интенсивную терапию проводили в соответствии с международными клиническими рекомендациями [4]. Трансфузии эритроцитов проводили по клиническим показаниям, с целью поддержания концентрации гемоглобина выше 70 г/л. Проведено 28 сеансов плазмообмена ежедневно, затем 10 сеансов с интервалами в 48 ч и 5 сеансов дважды в неделю, на фоне чего удалось добиться выраженного клинического улучшения (отсутствие клинических признаков геморрагического синдрома, подъем показателей тромбоцитов выше $50 \times 10^9/\text{л}$, повышения активности ADAMTS-13 до 63% от уровня, регистрируемого в плазме здоровых доноров). ИВЛ прекращена на 26-е сутки.

Выписан в удовлетворительном состоянии на 84-е сутки. При дальнейшем наблюдении в течение 4 лет рецидивов заболевания не отмечено.

Обсуждение

Описываемые клинические случаи имеют как ряд общих черт, так и существенные различия. В обеих ситуациях ТТП развилась у мужчин, что, согласно данным литературы [2–4, 11], не является типичным для данного заболевания и, соответственно, явилось затрудняющим диагностику фактором. Провоцирующим фактором в обеих ситуациях, вероятно, явилась ОРВИ, что соответствует публикуемому в литературе данным [2–4, 11]. Клиническая картина, не была в начале заболевания достаточно

специфичной у обоих пациентов, однако постепенно прогрессировала в течение 1–1,5 мес, что выражалось в появлении большинства из известных классических симптомов ТТП (микроангиопатическая гемолитическая анемия, выраженная тромбоцитопения, неврологические нарушения, геморрагический синдром, лихорадка). Проявления нефропатии были выявлены только в клиническом наблюдении №2, что также вполне укладывается в картину заболевания. Однако решающим диагностическим фактором в обоих случаях стало определение активности металлопротеиназы ADAMTS-13, значительное снижение которой, в соответствии с рекомендациями [4, 7, 25–28], позволило верифицировать диагноз. При этом значительная активность ингибитора металлопротеиназы ADAMTS-13, выявленная в первом случае, подтверждает гипотезу о приобретенном характере гемолитической анемии [4, 25–28]. Во втором случае (по техническим причинам) исследование не проводили. Исследование показателей активности ADAMTS-13 у больного Г., проведенное спустя полгода после клинического выздоровления, демонстрирует лишь незначительное превышение нижней границы нормы для данного фермента, что вполне согласуется с рядом описанных в литературе наблюдений о значительном риске развития приобретенной ТТП у людей с изначально невысоким уровнем активности ADAMTS-13 [34].

Существенное различие описываемых клинических ситуаций состоит во времени, потребовавшемся на установление диагноза и, соответственно, сроках начала патогенетически обоснованной терапии в достаточных дозировках и режимах. В первом случае специфическая терапия с использованием не только иммуносупрессоров, но и экстракорпоральной гемокоррекции (плазмообменов в дозах 40–45 мл/кг) была начата в кратчайшие сроки, что способствовало уменьшению сроков выздоровления больного. Несмотря на значительные начальные проявления геморрагического синдрома, в том числе очаги кровоизлияний в тканях головного мозга и легких, а также тяжесть состояния больного, на протяжении всего периода лечения удалось избежать развития профузных кровотечений (желудочно-кишечных, носовых и др., в том числе ассоциированных с инвазивными лечебными процедурами). Кроме того, удалось добиться не только полного регресса неврологической симптоматики, но и выраженных морфологических улучшений в органах-мишенях.

Второй описанный случай иллюстрирует трудности диагностики и необходимость проведения сложного диагностического поиска, в том числе направленного на исключение заболеваний аутоиммунного характера. Терапия плазмообменами, патогенетически оправданная в обоих случаях, позволила добиться определенного клинического эффекта, однако лечение ТТП требует не только высоких доз плазмообмена, но и высокой кратности применения методики, а также достаточно долгого его использования, что согласуется с данными литературы [29–32, 35]. Прекращение лечения плазмообменами возможно лишь при достижении эффекта, оцениваемого не только по клиническим, но и по лабораторным маркерам. Нормализация показателей активности ADAMTS-13 и снижение активности ингибитора убедительно свидетельствует об эффективности терапии.

Таким образом, несмотря на то, что ТТП является тяжелым и, в отсутствие специфического лечения, высоколетальным заболеванием, при правильной диагностике и своевременно начатой терапии вполне возможно добиться не только клинического излечения, но и длительной ремиссии.

Благодарности. Авторы выражают благодарность проф. П.В.Авдонину, проф. Е.И.Прокопенко, кандидату мед. наук О.И.Перову, врачам К.В.Седову, Л.В.Смыгалиной, Е.М.Строительной, В.Ю.Бабушкину, Д.В.Воробьеву, В.В.Базарнову, В.А.Веберу, Г.А.Шалопу за помощь в осуществлении работы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Войцеховский В.В., Филатов Л.Б., Пивник А.В., Авдонин П.В., Есенина Т.В., Судakov А.Г. Особенности диагностики и лечения тромботической тромбоцитопенической пурпуры, развившейся во время беременности: обзор литературы и собственное наблюдение. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2014; 4(7): 587–98.
- Филатов Л.Б. Тромботические микроангиопатии. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2008; 1(4): 366–76.
- Иванова Е.С. Томила Н.А. Подкорытова О.Л. Артюхина Л.Ю. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура: случай успешного лечения. *Нефрология и диализ*. 2012; 14(2): 114–22.
- Чеснокова Н.П., Невважай Т.А., Моррисон В.В., Бизенкова М.Н. Лекция 6. Приобретенные гемолитические анемии. Этиология и патогенез, гематологическая характеристика. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; 6-1: 167–71.
- Калинина И.И., Сталина О.В., Рыжко В.В., Цветаева Н.В., Васильев С.А., Петрова В.И. Болезнь Мошковиц, хроническое рецидивирующее течение. *Терапевтический архив*. 2008; 80(7): 65–7.

Остальные источники литературы см. в References.

REFERENCES

- Moschcowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries, an undescribed disease. *Arch. Intern. Med.* 1925; 36: 89–93.
- Voytsekhovskiy V.V., Filatov L.B., Pivnik A.V., Avdonin P.V., Eсенина Т.В., Судakov А.Г. Diagnosis and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura developed during gestation: literature review and case report. *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice. Russian Journal (Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika)*. 2014; 4(7): 587–98. (in Russian)
- Filatov L.B. Thrombotic microangiopathies. *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice. Russian Journal (Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika)*. 2008; 1(4): 366–76. (in Russian)
- Scully M., Hunt B.J., Benjamin S., Liesner R., Rose P., Peyvandi F., et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br. J. Haematol.* 2012; 158(3): 323–35.
- Singer K., Bornstein F.P., Wile S.A. Thrombotic thrombocytopenic purpura: hemorrhagic diathesis with generalized platelet thromboses. *Blood*. 1947; 2(6): 542–54.
- Noris M., Remuzzi G. Genetics and genetic testing in hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin. Nephrol.* 2010; 30(4): 395–408. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.06.006.
- George J.N., Vesely S.K., Terrell D.R., Deford C.C., Reese J.A., Al-Nouri Z.L., et al. The Oklahoma Thrombotic Thrombocytopenic Purpura – haemolytic Uraemic Syndrome Registry. A model for clinical research, education and patient care. *Hamostaseologie*. 2013; 33(2): 105–12. doi: 10.5482/HAMO-12-10-0016.
- Amorosi E.L., Ultmann J.E. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1966; 45(2): 39–59.
- Bell W.R., Braine H.G., Ness P.M., Kickler T.S. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura – hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325(6): 398–403.

10. Ivanova E.S., Tomilina N.A., Podkorytova O.L., Artyukhina L.Y. Thrombotic thrombocytopenic purpura; the case of successful treatment. *Nephrology and dialysis. Russian Journal (Nefrologiya i dializ)*. 2012; 14(2): 114–22. (in Russian)
11. Chesnokova N.P., Nevvazhay T.A., Morrison V.V., Bizenkova M.N. Lecture 6. Acquired hemolytic anemia. Etiology and pathogenesis, hematological characteristic. *International journal of applied and fundamental research. Russian Journal (Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy)*. 2015; 6-1: 167–71. (in Russian)
12. Allford S.L., Hunt B.J., Rose P., Machin S. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br. J. Haematol.* 2003; 120 (4): 556–73.
13. George J.N. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood*. 2010; 116(20): 4060–9. doi: 10.1182/blood-2010-07-271445.
14. Tsai H.M. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the atypical hemolytic uremic syndrome: an update. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2013; 27(3): 565–84.
15. Zhan H., Streiff M.B., King K.E., Segal J.B. Thrombotic thrombocytopenic purpura at the Johns Hopkins Hospital from 1992 to 2008: clinical outcomes and risk factors for relapse. *Transfusion*. 2010; 50(4): 868–74.
16. Kalinina I.I., Stalina O.V., Ryzhko V.V., Tsvetaeva N.V., Vasiliev S.A., Petrova V.I. A chronic recurrent course of Moschcowitz disease. *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy arkhiv)*. 2008; 80(7): 65–7. (in Russian)
17. Furlan M., Robles R., Galbusera M., Remuzzi G., Kyrle P., Brenner B., et al. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339(22): 1578–84.
18. Furlan M., Robles R., Lammle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood*. 1996; 87(10): 4223–34.
19. Tsai H.M. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood*. 1996; 87(10): 4235–44.
20. Tsai H.M., Lian E.C. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339(22): 1585–94.
21. Bianchi V., Robles R., Alberio L., Furlan M., Lammle B. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in thrombotic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2002; 100(2): 710–3.
22. Fujikawa K., Suzuki H., McMullen B., Chung D. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood*. 2001; 98(6): 1662–6.
23. Lotta L.A. *Pathophysiology of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: the “Two-Hit” paradigm*. Leiden: Leiden University Press; 2012.
24. Zheng X., Chung D., Takayama T.K., Majerus E.M., Sadler J.E., Fujikawa K. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J. Biol. Chem.* 2001; 276(44): 41059–63.
25. Zheng X., Majerus E.M., Sadler J.E. ADAMTS13 and TTP. *Curr. Opin. Hematol.* 2002; 9(5): 389–94.
26. Wyrick-Glatzel J. Thrombotic thrombocytopenic purpura and ADAMTS-13: New insights into pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Lab. Med.* 2004; 35(12): 733–40.
27. George J.N., Terrell D.R., Swisher K.K., Vesely S.K. Lessons learned from the Oklahoma thrombotic thrombocytopenic purpura – hemolytic uremic syndrome registry. *J. Clin. Apher.* 2008; 23(4): 129–37. doi: 10.1002/jca.20169.
28. Studt J.D., Kremer Hovinga J.A., Alberio L., Bianchi V., Lammle B. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) activity in thrombotic microangiopathies: diagnostic experience 2001/2002 of a single research laboratory. *Swiss. Med. Wkly.* 2003; 133(23–24): 325–32.
29. Sarode R., Bandarenko N., Brecher M.E., Kiss J.E., Marques M.B., Szczepiorkowski Z.M., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. *J. Clin. Apher.* 2014; 29(3): 148–67.
30. Coppo P., Bussel A., Charrier S., Adrie C., Galicier L., Boulanger E., et al. High-dose plasma infusion versus plasma exchange as early treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2003; 82(1): 27–38.
31. Nguyen L., Terrell D.R., Duvall D., Vesely S.K., George J.N. Complications of plasma exchange in patients treated for thrombotic thrombocytopenic purpura: An additional study of 43 consecutive patients, 2005–2008. *Transfusion*. 2009; 49(2): 392–4.
32. Smith J.W., Weinstein R., Hillyer K.L. Therapeutic apheresis: a summary of current indication categories endorsed by the AABB and American Society for Apheresis. *Transfusion*. 2003; 43(6): 820–2.
33. Ziman A., Mitri M., Klapper E., Pepkowitz S.H., Goldfinger D. Combination vincristine and plasma exchange as initial therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: one institution’s experience and review of the literature. *Transfusion*. 2005; 45(1): 41–9.
34. Scully M., Yarranton H., Liesner R., Cavenagh J., Hunt B., Benjamin S., et al. Regional UK TTP Registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br. J. Haematol.* 2008; 142(5): 819–26.
35. Kremer Hovinga J.A., Vesely S.K., Terrell D.R., Lammle B., George J.N. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2010; 115(8): 1500–11. doi: 10.1182/blood-2009-09-243790.

Поступила 11.05.17

Принята к печати 29.05.17

Уважаемые авторы и читатели журнала!

Обращаем Ваше внимание на то, что мы обновили сайт нашего журнала, новый адрес сайта:

www.medlit.ru/journalsview/skindisease

Теперь вы можете подписаться через наш сайт на электронную версию журнала или купить отдельные статьи по издательской цене.
Для этого нужно пройти регистрацию на сайте.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017
УДК 616.155.392.8-036.12-06-036.1

Каримов Х.Я., Ассесорова Ю.Ю., Казакбаева Х.М.

СЛУЧАЙ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА С РЕДКОЙ ВТОРИЧНОЙ ТРАНСЛОКАЦИЕЙ Т(3;7)(Q26;Q21)

НИИ гематологии и переливания крови Министерства здравоохранения Республики Узбекистан,
100059, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Появление дополнительных хромосомных аномалий при развитии хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) может указывать на неблагоприятное течение и прогрессирование заболевания. Агрессивное течение гемобластозов миелоидного типа может быть связано с изменением активности вовлеченного в перестройку онкогена *EV11*, локализованного на длинном плече хромосомы 3. Прогноз ХМЛ, при котором обнаружены структурные aberrации, затрагивающие место дислокации данного гена, остается крайне неблагоприятным. Представленный случай наблюдения демонстрирует редко встречаемую при Ph-положительном ХМЛ транслокацию t(3;7)(q26;q21) у больной в стадии бластного криза и указывает на возможность выявления с помощью стандартного цитогенетического исследования дополнительных генетических перестроек, которые могут быть связаны с прогрессированием заболевания.

Ключевые слова: хронический миелоидный лейкоз; цитогенетика; редкая транслокация.

Для цитирования: Каримов Х.Я., Ассесорова Ю.Ю., Казакбаева Х.М. Случай хронического миелоидного лейкоза с редкой вторичной транслокацией t(3;7)(q26;q21). *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(2): DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-2-101-104>

Karimov H.Ya., Assesorova Yu.Yu., Kazakbaeva H.M.

THE CASE REPORT OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA WITH RARE SECONDARY TRANSLOCATION T(3;7)(Q26;Q21)

Scientific Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Tashkent, 100059, Republic of Uzbekistan

Additional chromosome rearrangements in patients with chronic myeloid leukemia (CML) may point to the unfavorable prognosis and the progression of the disease. The aggressive course of the myeloid hematological malignancies may be associated with the change of the activity of *EV11* oncogene located in the long arm of chromosome 3 and involved in the rearrangement. The CML prognosis is very unfavorable, when structural aberrations include position of this gene. The case report shows the rare secondary translocation t(3;7)(q26;q21) in Philadelphia-positive CML patient with blast crisis. The standard cytogenetic research methods could reveal additional chromosome rearrangements associated with disease progression.

Key words: chronic myeloid leukemia; cytogenetic; rare translocation.

For citation: Karimov H.Ya., Assesorova Yu.Yu., Kazakbaeva H.M. The case report of chronic myeloid leukemia with rare secondary translocation t(3;7)(q26;q21). *Hematology and Transfusiology. Russian Journal (Gematologiya i transfusiologiya)*. 2017; 62(2): 101-104. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-2-101-104>

Acknowledgement The authors thank A.K. Mardonov for his help with the clinical data and B.R. Allanazarova, L.K. Mustafina for technical work when writing the article.

Acknowledgments. The study was supported by State Grant of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (ПШН-10 № АДСС 15.14.2).
Conflict of interest The authors declare about financial interest, connected with the medical equipment and method which are described in the article (the Grant financial support).

Received 17 March 2017

Accepted 29 May 2017

Развитие хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) связано с реципрокной транслокацией t(9;22)(q34;q11.2), цитогенетическим проявлением которой является филадельфийская (Ph) хромосома. Помимо t(9;22)(q11;q34), имеющей диагностическую значимость, при ХМЛ могут возникать и другие цитогенетические перестройки. Дополнительные хромосомные аномалии выявляются и в дебюте заболевания, однако чаще всего их появление предшествует прогрессированию и указывает на

неблагоприятное течение ХМЛ [1–3]. Среди наиболее часто встречаемых вторичных цитогенетических изменений при ХМЛ отмечают такие, как дополнительная Ph-хромосома (+der22), изохромосома 17 по длинному плечу i(17q), дополнительные хромосомы +8, +17, +19, +21, потеря хромосом -7, -17, -Y. Переход заболевания в стадию акселерации и бластного криза могут также сопровождать генетические перестройки с вовлечением хромосомы 3. Такие перестройки являются либо

Для корреспонденции:

Ассесорова Юлиана Юрьевна, кандидат биол. наук, младший научный сотрудник Отдела молекулярной медицины и клеточных технологий Научно-исследовательского института гематологии и переливания крови Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, 100059, г. Ташкент, Республика Узбекистан. E-mail: yuliana-as@mail.ru.

For correspondence:

Assesorova Yuliana Yu., MD, PhD, senior researcher of the Department of molecular medicine and cell technology of Scientific Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Tashkent, 100059, Republic of Uzbekistan. E-mail: yuliana-as@mail.ru.

Information about authors:

Karimov H.Ya., <http://orcid.org/0000-0003-0306-4272>; Assesorova Yu.Yu., <http://orcid.org/0000-0003-2345-100X>;
Kazakbaeva H.M., <http://orcid.org/0000-0001-9642-6847>.



Рис. 1. Метафазная пластинка больной ХМЛ.
Кариотип 46,XX,(Ph+).

Стрелкой указан дериват хромосомы 22 (Ph-хромосома).
Метод окрашивания рутинный с использованием красителя Гимзы.
Ув. 1000.

инверсиями, либо транслокационными обментами с другими хромосомами [4].

Как правило, повреждение хромосомы 3 происходит в локусе 3q26.2, где расположен онкоген *EVII* (*ecotropic virus integration site-1*), увеличение экспрессии которого ассоциировано с прогрессированием миелоидных гемобластозов. Ген *EVII* кодирует ДНК-связывающий протеин цинковых пальцев, локализующийся в ядре, действующий как фактор транскрипции и не экспрессирующийся в нормальных гемопоэтических клетках. Увеличение транскрипции *EVII* происходит в результате перемещения регуляторных последовательностей энхансера на другие гены, вовлеченные в перестройку. Точная роль *EVII* неизвестна, однако предполагается, что его экспрессия в гемопоэтических клетках нарушает регуляцию пролиферации, тормозит дифференцировку клеток и индуцирует клеточную трансформацию [4–6]. Отмечается, что клинические перестройки, затрагивающие 3q26.2/*EVII*, коррелируют с агрессивным течением заболевания и неблагоприятным прогнозом [5].

Среди транслокаций, включающих *EVII*, известны $t(2;3)(p13;q26)$, $t(2;3)(q23;q26)$, $t(3;3)(q21;q26)$, $t(3;6)(q26;q25)$, $t(3;7)(q26;q21)$, $t(3;13)(q26;q13-14)$, $t(3;17)(q26;q22)$, $t(3;21)(q26;q22)$, большинство которых выявляется при миелодиспластическом синдроме и остром миелоидном лейкозе [5, 7, 8]. Встречаемость транслокаций, затрагивающих 3q26.2/*EVII*, при ХМЛ значительно реже. В частности, транслокация $t(3;7)(q26;q21)$ была описана в связи с ХМЛ лишь несколькими исследователями [9–11], и во всех случаях она была обнаружена у пациентов в стадии бластного криза.

Приводим клиническое наблюдение.

Больная К., 65 лет, в январе 2015 г. в НИИ гематологии и переливания крови Минздрава РУз (НИИГ и ПК, Ташкент) был диагностирован ХМЛ. До обращения в специализированное медицинское учреждение отдельные симптомы заболевания ощущались больной на протяжении нескольких лет. Общий анализ крови пациентки при поступлении в гематологическое отделение института: гемоглобин 101 г/л, эритроциты $2,2 \times 10^{12}/л$,

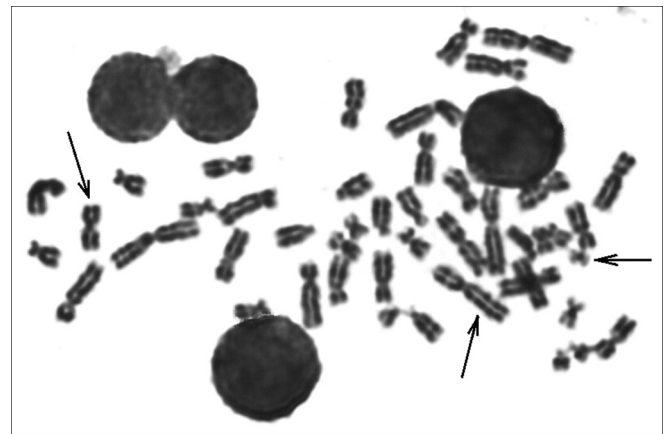


Рис. 2. Метафазная пластинка больной ХМЛ.
Кариотип 46,XX,(Ph+), $t(3;7)(q26;q21)$.

Стрелками (слева направо) указаны дериваты хромосомы 7, 3 и 22 (Ph-хромосома).

Здесь и на рис. 3: метод окрашивания – GTG-бендинг с использованием красителя Гимзы и предварительной обработкой трипсином.
Ув. 1000.

цветной показатель 0,8, тромбоциты $134,2 \times 10^9/л$, л. $351,4 \times 10^9/л$, миелобласты 32%, метамиелобласты 12%, палочкоядерные 5%, сегментоядерные 31%, эозинофилы 10%, базофилы 1%, лимфоциты 3%, моноциты 1%; СОЭ 25 мм/ч. При поступлении: жалобы на общую слабость, головные боли, одышку, сердцебиение, боли в костях, тошноту, отсутствие аппетита, тяжесть и боль в абдоминальной области. Пациентке была назначена терапия, включавшая гидроксимочевину, аллопуринол, нистатин, спазмалин, милдронат, рибоксин и водно-солевую нагрузку. После стабилизации состояния больная была выписана для прохождения лечения по месту жительства.

Ухудшение состояния отмечено в июле 2016 г. В связи со снижением концентрации гемоглобина до 28 г/л больной была проведена инфузионная терапия, заместительная гемокомпонентная терапия (эритроцитарной массой), после чего больную в тяжелом состоянии доставили в НИИГ и ПК (Ташкент) для дальнейшего лечения. Физикальное обследование выявило бледность видимых слизистых оболочек, кожно-геморрагический синдром конечностей, увеличение периферических лимфатических узлов до 2 см, спленомегалию, гепатомегалию. Общий анализ крови: гемоглобин 70 г/л, эритроциты $3,0 \times 10^{12}/л$, цветной показатель 0,7, тромбоциты $6,0 \times 10^9/л$, л. $225,4 \times 10^9/л$, бластные клетки 9%, промиелобласты 7%, миелобласты 17%, метамиелобласты 14%, палочкоядерные 11%, сегментоядерные 40%, эозинофилы 1%, базофилы 0%, лимфоциты 0%, моноциты 0%; СОЭ 4 мм/ч. Цитохимическая реакция бластных клеток на миелопероксидазу была положительной. Изучение цитологического состава костного мозга выявило наличие бластных клеток (15%), угнетение эритрона, гипертрофию нейтрофильного ростка, отсутствие мегакариоцитов, концентрацию лимфоцитов 4,9%. На основании данных клинико-лабораторных исследований у больной было констатировано наличие бластного криза по миелоидному типу. До назначения химиотерапии больной выполнили кариотипирование костного мозга.

Хромосомный анализ проводили методом стандартного цитогенетического исследования (СЦИ) с рутинным окрашиванием красителем Гимзы и GTG-бендингом. Для комплексной оценки кариотипа с целью выявления хромосомных изменений, ассоциированных с ХМЛ, а также поиска неслучайных дополнительных aberrаций, определяющих клональную эволюцию, анализировали метафазные пластинки, полученные из костного мозга больной. Ядерные клетки костного мозга культивировали в краткосрочной культуре (24 ч) при температуре 37 °C на питательной среде, содержащей RPMI-1640 с глутамином и 20% телячьей эмбриональной сыворотки. Остановку клеточного деления в стадии метафазы производили с помощью колхицина (0,01%), который вносили в среду в количестве 4 мкл при посадке.

Гипотонизацию клеток раствором хлорида калия (0,55%) выполняли в течение 25 мин при температуре 37 °С. Фиксацию клеток осуществляли трехкратным проведением через охлажденный до -4 °С фиксатор (этанол/ледяная уксусная кислота – 2,5:1). Хромосомные препараты готовили раскапыванием суспензии ядерных фрагментов клеток на влажные охлажденные предметные стекла. Полученные препараты высушивали при температуре 25 °С, окрашивали по Гимзе с предварительной обработкой 0,25% раствором трипсина и микроскопировали (микроскоп AXIO Scope A1, “Zeiss”). Поиск метафаз осуществляли при ув. 200 (окуляр PI 10×/23, “Zeiss”, объектив EC Plan-Neofluar 20×/05 Ph2 ∞/0,17), анализ метафазных пластинок – при ув. 1000 (окуляр PI 10×/23, “Zeiss”, объектив C Plan-Neofluar 100×/1,3 Oil ∞/0,17). Было проанализировано 34 метафазные пластинки. Хромосомы идентифицировали в соответствии с международной системой цитогенетической номенклатуры ISCN 2009 [12].

Цитогенетический анализ показал, что Ph-хромосома присутствовала в кариотипе в 100% [34/34] клеток костного мозга больной ХМЛ (рис. 1). Кроме того, при анализе метафазных пластинок в 61% [21/34] случаев «отсутствовала» одна из хромосомы 3 и одна из хромосомы 7. При этом выявлены 2 дериватные хромосомы, одна из которых была идентифицирована как der(3) с добавочным фрагментом по q-плечу, а другая – как der(7) с отсутствием фрагмента на q-плече хромосомы (рис. 2).

Относительная длина p- и q-плечей дериватов хромосом 3 и 7 и их гомологов, не затронутых перестройкой, размер транслоцированного фрагмента, а также расположение бендов позволили ориентировочно определить регион разрыва. Место поломки на 3-й хромосоме 3 располагалось в области крупного темноокрашенного бенда на длинном плече, идентифицируемого по системе ISCN 2009 как локус q26. На хромосоме 7 точка разрыва лежала в области q21. Анализ метафазных пластинок с помощью программы Видео Тест-Карио 3.1 подтвердил наличие цитогенетической перестройки с вовлечением хромосом 3 и 7 (рис. 3).

Таким образом, кариотипирование методом СЦИ костного мозга больной ХМЛ в стадии бластного криза позволило выявить два клона клеток: с кариотипами 46,XX,t(9;22)(q34;q11) и 46,XX,t(9;22)(q34;q11),t(3;7)(q26;q21).

Первопричиной ХМЛ является транслокационный обмен фрагментами между длинными плечами хромосом 9 и 22 (у 90–95% больных ХМЛ). Иногда (5–8%) в перестройку вовлечены и другие хромосомы (вариантная транслокация), но во всех случаях перестроек с участием хромосом 9 и 22 происходит формирование химерного гена *BCR-ABL*, кодирующего белок с повышенной тирозинкиназной активностью, который играет ключевую роль в патогенезе ХМЛ.

В результате нестабильности генома онкотрансформированных клеток при ХМЛ часто наблюдается возникновение вторичных хромосомных перестроек, которые вносят дополнительный дисбаланс в функционирование генов и, как правило, усиливают злокачественные свойства опухолевых клеток. Это выражается в интенсификации передачи опухолевым клеткам сигналов к пролиферации, подавлении апоптоза, приобретении резистентности к противоопухолевым препаратам и других проявлениях, и, по-видимому, объясняет то, что возникновение дополнительных хромосомных перестроек предшествует прогрессированию заболевания.

К настоящему времени были получены достаточно убедительные доказательства того, что активация онкогена *EVI1*, расположенного в локусе 3q26, связана с

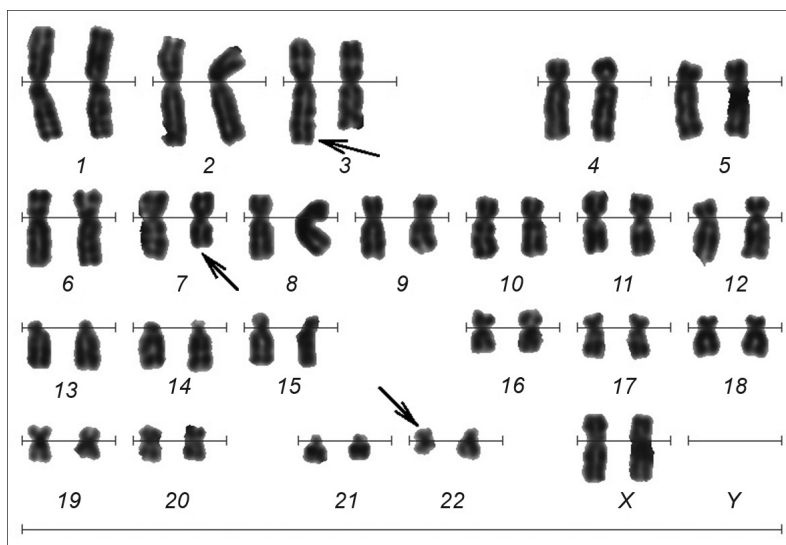


Рис. 3. Анализ метафазной пластинки с помощью программы Видео Тест-Карио 3.1. Кариотип 46,XX,(Ph+), t(3;7)(q26;q21).

Стрелками указаны дериваты хромосомы 3, 7 и Ph-хромосома. Ув. 1000.

прогрессией миелоидного гемобластоза и плохим прогнозом заболевания [4, 6, 8]. При этом было показано, что причиной изменения экспрессии *EVI1* может быть ряд транслокаций, затрагивающих локус q26 на хромосоме 3 и встречающихся с различной частотой [4, 7, 8]. Одной из наиболее редких хромосомных перестроек с участием хромосомы 3 является транслокация t(3;7)(q26;q21). У больных ХМЛ она была описана всего четырьмя исследователями [5, 9, 11, 13], при этом во всех заявленных случаях данная перестройка обнаружена у больных ХМЛ, находящихся в стадии бластного криза. Цитогенетический анализ показал, что t(3;7)(q26;q21) была вторичной аберрацией и сочеталась с присутствием Ph-хромосомы.

В описываемом нами случае перестройка с участием хромосом 3 и 7 также была выявлена у больной ХМЛ в стадии бластного криза на фоне гиперлейкоцитоза, высокого содержания бластных клеток, низкой концентрации лимфоцитов, угнетения эритронов, гипертрофии нейтрофильного ростка и отсутствия мегакариоцитов в костном мозге. Транслокация t(3;7)(q26;q21) была обнаружена только в 61% исследованных метафаз, тогда как Ph-хромосома выявлена в 100% метафазных пластинок. Это, вероятнее всего, свидетельствует о вторичности появления клеточного клона с t(3;7)(q26;q21) и его стремлении как более жизнеспособного к замещению клона, содержащего только Ph-хромосому.

Клинический случай представляет интерес по следующим аспектам:

- описана редко встречающееся при ХМЛ дополнительная транслокация с вовлечением хромосом 3 и 7;
- описанная хромосомная перестройка выявлена у больной ХМЛ в стадии бластного криза, что согласуется с данными других исследователей;
- проведение СЦИ в динамике гемобластоза позволяет выявлять редкие вторичные аберрации, которые могут быть связаны с прогрессированием заболевания.

Благодарности. Авторы выражают благодарность за помощь в подготовке материалов статьи А.К. Мардонову, Б.Р. Алланазаровой, Л.К. Мустафиной.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Государственного гранта Минздрава Республики Узбекистан (ППИ-10 № АДСС 15.14.2).

Конфликт интересов. Авторы заявляют о финансовом интересе, связанном с описываемыми в статье оборудованием и методом (финансовая поддержка гранта).

ЛИТЕРАТУРА

1. Куцев С.И. Эволюция мониторинга лечения хронического миелоидного лейкоза. *Гематология и трансфузиология*. 2009; 54(4): 37–44.
2. Андреева С.В., Дроздова В.Д., Кавардакова Н.В. Феномен эволюции клональных хромосомных аномалий при остром миелоидном лейкозе в детском возрасте. *Цитология и генетика*. 2010; 3: 41–52.

Остальные источники литературы см. в References.

REFERENCES

1. Kutsev S.I. Evolution of therapy monitoring of chronic myeloid leukemia. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i Transfusiology)*. 2009; 54(4): 37–44. (in Russian)
2. Andreeva S.V., Drozdova V.D., Kavardakova N.V. Phenomenon of the evolution of clonal chromosome aberrations in childhood acute myeloid leukemia. *Cytology and genetic*. 2010; 3: 41–52. (на англ. Springer)
3. Asif M., Hussain A., Rasool M. A rare case of a three way complex variant positive Philadelphia translocation involving chromosome (9;11;22)(q34;p15;q11) in chronic myeloid leukemia: A case report. *Oncol. Lett.* 2016; 12(3): 1986–8.
4. Madrigal I., Carrio A., Go'mez C., Rozman M., Esteve J., Nomdedeu B., et al. Fluorescence in situ hybridization studies using BAC clones of the *EVII* locus in hematological malignancies with 3q rearrangements. *Cancer Genet Cytogenet.* 2006; 170(2): 115–20.
5. Bobadilla D., Enriquez E.L., Alvarez G., Gaytan P., Smith D., Slovak M.L. An interphase fluorescence in situ hybridisation assay for the detection of 3q26.2/*EVII* rearrangements in myeloid malignancies. *Br. J. Haematol.* 2007; 136(6): 806–13.
6. Haeflrich C., Bacher U., Grossmann V., Schindela S., Zenger M., Kohlmann A., et al. Three novel cytogenetically cryptic *EVII* rearrangements associated with increased *EVII* expression and poor prognosis identified in 27 acute myeloid leukemia cases. *Genes Chromosomes Cancer*. 2012; 51(12): 1079–85. doi: 10.1002/gcc.21992.
7. Poppe B., Dastugue N., Vandesompele J., Cauwelier B., De Smet B., Yigit N., et al. *EVII* is consistently expressed as principal transcript in common and rare recurrent 3q26 rearrangements. *Genes Chromosomes Cancer*. 2006; 45(4): 349–56.
8. De Braekeleer M., Le Bris M.J., De Braekeleer E., Basinko A., Morel F., Douet-Guilbert N. 3q26/*EVII* rearrangements in myeloid hemopathies: a cytogenetic review. *Future Oncol.* 2015; 11(11): 1675–86. doi: 10.2217/fon.15.64.
9. Henzan H., Yoshimoto G., Okeda A., Nagasaki Y., Hirano G., Takase K., et al. Myeloid/natural killer cell blast crisis representing an additional translocation, t(3;7)(q26;q21) in Philadelphia-positive chronic myelogenous leukemia. *Ann. Hematol.* 2004; 83(12): 784–8.
10. Storlazzi C.T., Anelli L., Albano F., Zagaria A., Ventura M., Rocchi M., et al. A novel chromosomal translocation t(3;7)(q26;q21) in myeloid leukemia resulting in overexpression of *EVII*. *Ann. Hematol.* 2004; 83(2): 78–83.
11. Storlazzi C.T., Albano F. t(3;7)(q26;q21). *Atlas Genet. Cytogenet. Oncol. Haematol.* 2006; 10(1): 14–5.
12. Shaffer L.G., Slovak M.L., Campbell L.J., Karger S., eds. *ISCN, 2009. An international system for human cytogenetic nomenclature*. Basel; 2009.
13. Tien H.F., Chuang S.M., Wang C.H., Lee F.Y., Chien S.H., Chen Y.C., et al. Chromosomal characteristics of Ph-positive chronic myelogenous leukemia in transformation. A study of 23 Chinese patients in Taiwan. *Cancer Genet. Cytogenet.* 1989; 39(1): 89–97.

Поступила 17.03.17

Принята к печати 29.05.17

Министерство Российской Федерации
ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России
ФГБУ «Федеральный Научно-клинический центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России
НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГЕМАТОЛОГОВ И ОНКОЛОГОВ
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОГЕМАТОЛОГОВ

проводят

12–14 апреля 2018 г. в Москве

IV Конгресс гематологов России

Конгресс будет проходить по адресу:
Москва, Кутузовский пр., 2/1, стр. 1 (Конгресс – Парк гостиницы Украина)

В Конгрессе примут участие ведущие российские и зарубежные ученые в области гематологии, трансплантации костного мозга, реаниматологии, клинической микробиологии, трансфузиологии, клинических исследований, фундаментальных исследований и других направлений.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017
УДК 618.3-06:616.155.392.8]-036.1

Никитин Е.Н.¹, Миклин Д.Н.², Корняева Е.П.²

УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО ОСТРОГО ПРОМИЕЛОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА У БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ

¹ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, 426034, г. Ижевск, Россия;

²БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница» Минздрава Удмуртской Республики, 426039, г. Ижевск, Россия

Рассмотрен клинический случай впервые выявленного острого промиелоцитарного лейкоза у 22-летней беременной женщины при сроке 24–25 нед. До родов ей проведены 2 курса химиотерапии по схеме «7 + 3 + ATRA» (цитарабин 100 мг/м² внутривенно 2 раза в сут, 7 дней; даунорубин 45 мг/м² внутривенно 1 раз в день, 3 дня; ATRA 45 мг/м² внутрь ежедневно). Ремиссия молекулярная достигнута после 1-го курса индукционной терапии. Через 1 мес после 2-го курса консолидации при сроке беременности 36 нед проведено родоразрешение с помощью операции кесарева сечения с извлечением живого недоношенного плода. После родов проведены еще два курса консолидации ремиссии по схеме «7 + 3» с даунорубицином (60 мг/м²) и поддерживающее лечение в течение 2,5 года по «ротационной» программе: 15 курсов 5-дневного введения цитарабина (100 мг/м² внутривенно 2 раза в сут) и ATRA (45 мг/м²) с поочередным добавлением к их сочетанию 6-меркаптопурина (60 мг/м² внутрь в 1–5-й дни) или циклофосфана (по 650 мг/м² внутривенно в 1-й день). Пациентка снята с программной терапии, находится в состоянии ремиссии 4 года. Ребенок растет и развивается нормально.

Ключевые слова: острый промиелоцитарный лейкоз; беременность; химиотерапия; ремиссия; родоразрешение.

Для цитирования: Никитин Е.Н., Миклин Д.Н., Корняева Е.П. Успешное лечение впервые выявленного острого промиелоцитарного лейкоза у беременной женщины. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(2): 105-108. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-2-105-108>

Nikitin E.N.¹, Miklin D.N.², Kornyaeva E.P.²

SUCCESSFUL TREATMENT OF NEWLY DIAGNOSED ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA IN A PREGNANT WOMAN

¹Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, 426034, Russian Federation;

²First Republican Clinical Hospital, Izhevsk, 426039, Russian Federation

The case of *de novo* acute promyelocyte leukemia in a 22 year old pregnant woman (gestation age 24–25 weeks) is described. Two courses of “7 + 3 + ATRA” chemotherapy were performed. Molecular remission was achieved after the first induction chemotherapy. A month after the second consolidation chemotherapy at gestation age 36 weeks a living premature fetus was delivered by means of Cesarean delivery. After the delivery two more consolidation courses and supportive chemotherapy were performed. The chemotherapy was finished, the woman for 4 years has been on remission. The child is growing up and shows normal development.

Key words: acute promyelocyte leukemia; pregnancy; chemotherapy; remission; delivery.

For citation: Nikitin E.N., Miklin D.N., Kornyaeva E.P. Successful treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia in a pregnant woman. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2017; 62(2): 105-108. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-2-105-108>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 18 May 2017

Accepted 29 May 2017

Острый лейкоз (ОЛ), развившийся во время беременности, встречается редко, в 1 случае на 75–100 тыс. беременностей. При этом 2/3 всех ОЛ составляет острый миелобластный лейкоз (ОМЛ). ОЛ без проведения адекватной химиотерапии (ХТ) приводит к смерти в течение нескольких недель от момента диагностики [1–5]. В лите-

ратуре опубликовано более 500 описаний случаев сочетания лейкоза и беременности, сообщения касаются как единичных наблюдений [6, 7], так и результатов многолетнего опыта крупных исследовательских центров [1, 2, 8–10]. Лечение ОЛ во время беременности представляет очень трудную задачу и имеет своей целью спасти сразу

Для корреспонденции:

Никитин Евгений Николаевич, доктор мед. наук, профессор, проф. кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, 426034, г. Ижевск, Россия. E-mail: nikitinen@list.ru.

For correspondence:

Nikitin Evgeniy N., Prof., MD, PhD, DSc., Professor of the Department of the Intermediate Level Therapy with Courses of Endocrinology and Haematology of Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, 426034, Russian Federation. E-mail: nikitinen@list.ru.

Information about author:

Nikitin E.N.: <http://orcid.org/0000-0001-8903-5549>.

две жизни. Основным методом лечения ОЛ является ХТ. Сопроводительная терапия включает заместительную трансфузионную поддержку компонентами крови, применение антибиотиков, противовирусных и противогрибковых препаратов при развитии инфекционных осложнений [1, 2, 4, 5, 8–10]. Терапевтические эффекты противоопухолевых препаратов (ретиноиды, идарубицин и др.) проявляются преимущественно (до 85% случаев) в I триместре беременности [4, 5]. При цитостатической терапии во II и III триместрах риск пороков развития плода не превышает такового в популяции (3%). Неблагоприятные эффекты ХТ чаще всего являются причиной задержки внутриутробного развития и гипотрофии плода, преждевременных родов, аномалий нервной и сердечно-сосудистой систем и других осложнений, которые иногда приводят к антенатальной гибели плода [1, 4, 8–10].

Особую значимость во время беременности имеет острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) в связи с высокой частотой развития коагулопатии, а также синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [3, 4, 11]. Для лечения ОПЛ со II или III триместра беременности применяют ХТ по схеме «7 + 3» (цитарабин плюс даунорубин) в сочетании с полностью трансретиноевой кислотой (all-trans retinoic acid – ATRA) [1, 4, 5, 9, 10] или монотерапию (идарубицин) с ATRA (протокол AIDA) [11]. Индукция ремиссии ОПЛ с помощью ATRA значительно уменьшает риск кровотечения, вызванного коагулопатией и часто приводящего к летальному исходу [4, 5, 11]. Результаты отечественных и зарубежных исследований позволили выработать определенные подходы к ведению больных ОМЛ на фоне беременности [1, 2, 8–10]. Лечение ОЛ должны проводить совместно гематолог, акушер-гинеколог и неонатолог. Прерывание беременности в I триместре выполняют по медицинским показаниям по решению консилиума врачей, поскольку ХТ ассоциирована с высоким риском внутриутробных пороков развития. При отказе женщины от прерывания беременности должна быть начата ХТ. Во II и III триместрах (до 34 нед беременности) возможно и необходимо проведение полноценной ХТ с последующим родоразрешением в III триместре (оптимально на сроке 35–37 нед) на фоне полной ремиссии ОЛ вне цитопении. ХТ во II и III триместрах ассоциирована с высоким риском самопроизвольного аборта и преждевременных родов. Оперативное родоразрешение (кесарево сечение) проводят только после достижения гематологической ремиссии перед следующим курсом ХТ для избежания миелосупрессии у новорожденного. При выявлении ОМЛ на сроке беременности более 34 нед целесообразно выполнить родоразрешение с последующим (через 2–3 нед) проведением индукционной ХТ [1, 2, 8–10]. Беременность не влияет на течение ОЛ, однако отсрочка лечения до послеродового периода связана с высокой частотой материнской смертности [2, 8]. Около 70–75% женщин достигают полной ремиссии ОЛ во время беременности [2, 3, 5, 8]. После программной ХТ у больных ОМЛ 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет 70–80% в группе низкого риска, 40–50% – промежуточного риска, 0–10% – высокого риска. Около 10–15% пациенток полностью рефрактерны к лечению и имеют неблагоприятный прогноз. Прогноз при ОПЛ хороший, 5-летняя ОВ составляет 75% и более. При Т-клеточных острых лимфобластных лейкозах (Т-ОЛЛ) 5-летняя ОВ наблюдается у 60% больных, при В-клеточных острых лимфобластных лейкозах (В-ОЛЛ) из клеток-предшественников – у 30%, при Ph-положительных острых лимфобластных лейкозах (Ph⁺-ОЛЛ) – у 0–10% [3].

Российская исследовательская группа [1] обладает очень большим опытом по лечению ОЛ в период беременности – пролечена 31 женщина. Всем 5 больным с дебютом ОЛ в I триместре беременность прервана на сроке 3–14 нед, после чего проведена ХТ с учетом варианта ОЛ, 20 больным проведена ХТ на фоне беременности на сроках 14–34 нед с последующим родоразрешением, 6 женщинам на сроках беременности 36–39 нед сначала выполнено родоразрешение, а затем ХТ. Родились 24 здоровых ребенка, у 2 женщин химиотерапия ОЛ сопровождалась антенатальной гибелью плода на сроках 30 и 33 нед. Врожденных аномалий развития у новорожденных не выявлено. Все дети живы, большинство из них здоровы и нормально развиваются (за исключением одного ребенка, у которого с рождения наблюдается гидроцефалия). Полная ремиссия достигнута у 73,3% больных ОМЛ, ранняя летальность составила 13,3%, ОВ в течение 3 лет вне беременности – 55,1%, а у больных ОЛЛ – 62,5; 12,5 и 25,3% соответственно. Опыт лечения Российской исследовательской группой 9 беременных женщин с ОПЛ показал эффективность применения протокола AIDA (5 больных) и программы «7 + 3» с ATRA (1 больная). Ремиссия ОПЛ достигнута у всех больных после 1-го индукционного курса ХТ. Самостоятельные срочные роды в условиях акушерского стационара произошли у 2 больных. У 4 из 6 больных выполняли кесарево сечение. Все дети живы, здоровы, без отклонений в развитии. В настоящее время живы 4 из 9 больных. Поздние рецидивы возникли у 3 (33%) больных. Медиана общей продолжительности жизни равнялась 26 (0,25–128) мес, медиана безрецидивной продолжительности жизни – 17,5 (0–127) мес [11].

Представляем описание клинического случая ОПЛ, выявленного у женщины с первой беременностью на сроке гестации 24–25 нед (II триместр беременности).

Больная Б., 22 года, поступила 27.02.12 в гематологическое отделение 1-й Республиканской клинической больницы Минздрава Удмуртской Республики (I РКБ) с жалобами на выраженную общую слабость и утомляемость, сердцебиение и одышку, кровоизлияния на коже конечностей, слизистые выделения из носа с прожилками крови. Заболела в начале января (срок гестации 16–17 нед), когда появились общая слабость и утомляемость. 9 февраля выявлена анемия (гемоглобин 86 г/л, эритроциты $2,37 \times 10^{12}/л$, тромбоциты $339 \times 10^9/л$, лейкоциты $10,6 \times 10^9/л$), в связи с чем обследована в роддоме Центральной районной больницы, назначены препараты железа. Эффекта от лечения не отмечено, состояние ухудшалось, изменения в анализах крови отмечено появление глубокой панцитопении. После консультации гематолога госпитализирована в I РКБ. Состояние при поступлении было средней степени тяжести. Отмечались бледность кожи, кровоизлияния на наружной поверхности плеч и локтевых изгибов. Лимфатические узлы в правой подмышечной области до 1 см в диаметре, мягко-эластической консистенции, безболезненные. Выслушивалось везикулярное дыхание, частота дыхания 16 в 1 мин. Тоны сердца ритмичные, пульс 72 уд/мин. АД 115/70 мм рт. ст. Язык был обложен белым налетом, живот увеличен в размерах за счет беременной матки, при пальпации – напряжен. Печень и селезенка не пальпировались. Общий анализ крови (от 28.02.12): гемоглобин 62 г/л, эритроциты $1,63 \times 10^{12}/л$, тромбоциты $32 \times 10^9/л$, лейкоциты $0,8 \times 10^9/л$, бластные клетки 20%, лимфоциты 50%, нейтрофилы: палочкоядерные 5%, сегментоядерные 25%; СОЭ 55 мм/ч. Коагулограмма (от 28.02.12): активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) 37,8 с, протромбиновое время (ПВ) 12,4 с, тромбиновое время (ТВ) 12,5 с, фибриноген 5,22 г/л, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) 19 мг%, D-димеры 1,1 мг/л (норма 0–0,3 мг/л). Коагулограмма (от 03.03.12): АПТВ 50 с, ПВ 11,4 с, ТВ 16,1 с, фибриноген 0,96 г/л, антитромбин III (АТIII) 61,2%, D-димеры 5,91 мг/л. При исследовании динамики были выявлены маркеры активации свертывающей системы крови

(укорочение ПВ, повышение уровня РФМК) и фибринолиза (увеличение содержания продуктов деградации фибрина – D-димеров), с одной стороны, снижение антитромботического потенциала (АТП), потребление факторов свертывания крови и гипокоагуляция (выраженная гипофибриногенемия, резкое удлинение времени свертывания крови в АЧТВ-тесте), с другой. Эти изменения в сочетании с тромбоцитопенией до $32 \times 10^9/\text{л}$ представляли высокий риск развития коагулопатического кровотечения. Для их профилактики и лечения применили трансфузии концентратов тромбоцитов и свежзамороженной плазмы для поддержания содержания тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ и фибриногена выше 1,5–2 г/л.

Миелограмма аспирата грудины: костный мозг клеточный, полиморфный; бластные клетки 63%, нейтрофильные элементы 9,5%, лимфоциты 2%, плазмциты 2,5%, мегакарициты 12 – неядельные, эритроидные элементы 23%. В бластных клетках выражен полиморфизм ядер (складчатые и дольчатые). Цитохимический анализ выявил положительные реакции на миелопероксидазу в 96% бластных клеток, на липиды в 95%, на гликоген в мелкогранулярной форме в 100%. Иммунофенотип бластных клеток костного мозга был представлен выраженной экспрессией миелоидных маркеров CD33 в 98,2%, CD13 в 27,2%, суМРО в 90,5%, CD15 в 50,2%, CD117 в 94,9%, CD38 в 80%, отсутствием или слабой экспрессией CD34 в 5,3%, CD14 в 7,5%, HLA-DR в 14,1%, CD7 в 13,5%. Молекулярно-генетический анализ бластных клеток методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени обнаружил химерный транскрипт PML-RAR- α (изоформу BCR-3) в 17,5%.

На основании проведенного обследования у беременной на гестационном сроке 24–25 нед диагностирован ОПЛ. Больной до родов проведено два курса индукционно-консолидационной ХТ с интервалом между курсами 31 день по схеме «7 + 3 + АТРА» (цитарабин 100 мг/м² внутривенно 2 раза в сут, 7 дней, даунорубин 45 мг/м² внутривенно 1 раз в день, 3 дня, АТРА 45 мг/м² внутрь ежедневно). Лечение весаноидом (АТРА) начато с момента диагностики ОПЛ за 3 дня до начала индукционной ХТ и продолжалось 35 дней до достижения полной клинико-гематологической и молекулярной ремиссии. В курсе консолидации ремиссии АТРА назначали в течение 15 дней. При подозрении на появление признаков ретиноидного синдрома (фебрильная температура без признаков инфекции, выраженная головная боль, артериальная гипотензия) дважды проводили купирование и профилактику его дальнейшего развития кратковременным (2–3 дня) внутривенным введением дексаметазона в дозе 10 мг/м². Молекулярная ремиссия подтверждена исследованием костного мозга грудины: бластных клеток 3,5% при нормальном соотношении всех ростков кроветворения и отсутствии исходно определявшихся методом ПЦР молекулярных маркеров ОПЛ (изоформы BCR-3 химерного транскрипта PML-RAR α). Спинно-мозговая пункция: ликвор – бесцветный, прозрачный, белок 0,265 г/л, цитоз $1 \times 10^9/\text{л}$ (лимфоциты).

Индукционная и консолидационная ХТ сопровождалась миелотоксическим агранулоцитозом со снижением числа лейкоцитов до $0,6 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов – до $0 \times 10^9/\text{л}$, анемией (гемоглобин 65–81 г/л, эритроциты $1,95\text{--}2,56 \times 10^{12}/\text{л}$) и тромбоцитопенией $35\text{--}92 \times 10^9/\text{л}$, причем нейтропения менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ в периоде индукционной ХТ продолжалась 19 дней, а в периоде консолидации ремиссии – 11 дней, на фоне которых наблюдалось повышение температуры тела до 37,5–38 °С продолжительностью до 2–5 дней. Фебрильная нейтропения сочеталась с мукозитами (с микробной обсемененностью в диагностически значимых количествах мазков из слизистой оболочки ротоглотки *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*), а также инфекцией мочевыводящих путей (лейкоцитурия, умеренная протеинурия, диагностически значимая бактериурия *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*). Дважды выявляли в крови положительный результат теста на антиген грибов рода *Aspergillus galactomannan*, однократно – рост в гемокультуре *Acinetobacter baumannii/haemolyticus*. С-реактивный белок в крови колебался в пределах 384–3072 нг/мл. Эмпирическую терапию и профилактику инфекционных осложнений с последующей модификацией антимикробной терапии проводили внутривенным введе-

нием антибиотиков в монорежиме или в комбинации с учетом их чувствительности и безопасности для беременных (цефепим 2 г 2 раза в сут, ванкомицин 1 г 2 раза в сутки, меропенем 1 г 3 раза в сут, метронидазол 0,5 г 3 раза в сутки) и противогрибкового препарата вориконазола (вифенд 0,2 г 2 раза в сут). Антимикробную терапию прекращали при нормализации температуры тела в течение 5 дней, повышении числа лейкоцитов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$, отсутствии очагов инфекции.

В периоде индукционной ХТ наблюдалось также обострение хронического рефлюкс-эзофагита (изжога, отрыжка воздухом, тяжесть в эпигастрии). Признаки рефлюкс-эзофагита через 3 дня были устранены назначением диеты и фосфалюгеля. На сроке беременности 27–28 нед (через 9 дней после завершения введения цитостатиков индукционного курса) появилась угроза преждевременных родов на фоне плацентарной недостаточности (боли внизу живота тянущего характера, в поясничной области, напряжение матки, локальные боли по правому ребру матки, головные боли, общая слабость). Угрозу преждевременных родов через 1,5 нед акушеры-гинекологи купировали назначением гинипрала, сульфата магния, папаверина. Через 8 дней после окончания 2-го курса ХТ на высоте проявлений гематологической токсичности (гемоглобин 76 г/л, лейкопения $0,9 \times 10^9/\text{л}$, нейтропения $0,05 \times 10^9/\text{л}$) у больной наблюдалась кратковременная транзиторная токсическая полинейропатия в виде полиневральных чувствительных нарушений, а также токсическая энцефалопатия в виде легкого псевдобульбарного синдрома и двусторонней пирамидной недостаточности. В результате терапии тиоктовой кислотой, сульфатом магния и глицином эти явления в течение одних суток также были устранены. Неврологическая токсичность явилась, на наш взгляд, индивидуальным проявлением у больной побочного действия цитостатиков. В инструкциях по применению цитарабина в качестве побочных эффектов указаны нарушения со стороны центральной нервной системы, периферическая нейропатия, хотя ссылки на нейротоксичность цитарабина в литературе отсутствуют. Курсы индукции/консолидации ремиссии сопровождалась заместительной трансфузией компонентов крови: 73 дозы концентрата тромбоцитов, 10 доз свежзамороженной плазмы, 7 доз эритроцитов (эритроцитарная масса, обедненная лейкоцитами и тромбоцитами, – ЭМОЛТ), причем $\frac{2}{3}$ этих объемов компонентов крови перелито в процессе индукции ремиссии.

Через 26 дней после завершения 2-го курса ХТ в периоде полной ремиссии ОПЛ на сроке беременности 36 нед в перинатальном центре 1 РКБ проведено досрочное родоразрешение с помощью операции кесарева сечения. Показаниями к оперативному родоразрешению явились хроническая фетоплацентарная недостаточность, внутриутробная гипоксия плода, сужение таза 1-й степени. Осложнений во время операции не было, кровопотеря составила 800 мл. Родилась девочка с массой тела 2550 г и ростом 47 см, недоношенная, 6–7 баллов по шкале Апгар. Течение послеоперационного (послеродового) периода шло без осложнений.

Через 2 нед после родоразрешения в условиях гематологического отделения проведены еще два курса консолидации ремиссии по схеме «7 + 3» (цитарабин 100 мг/м², даунорубин 60 мг/м²) без АТРА с интервалом 8 нед. Основной курс профилактики нейтролейкемии методом 5 интратекальных введений трех препаратов (метотрексат, цитарабин, дексаметазон) выполнен на этапах индукции/консолидации ремиссии. Первая люмбальная пункция с интратекальным вливанием указанных препаратов выполнена на фоне беременности в рамках установления полной ремиссии ОПЛ после окончания курса индукционной терапии. Применение метотрексата и других указанных лекарств со II триместра беременности не оказывает тератогенного действия на плод [1]. Последующие 4 интратекальных введения препаратов осуществлены в процессе постремиссионной ХТ в послеродовом периоде.

Поддерживающее лечение по «ротационной» программе состояло из 15 курсов (с интервалами между курсами 4–6 нед) 5-дневного введения цитарабина в дозе 100 мг/м² внутривенно 2 раза в сут в сочетании с АТРА (45 мг/м² внутрь в 1–5-й дни) с последующим добавлением к их сочетанию 6-меркаптопурина (по 60 мг/м² в сут в 2 приема внутрь в 1–5-й дни) или циклофосфана

(по 650 мг/м² внутривенно в 1-й день). Поддерживающее лечение было начато через 1 мес после последнего курса консолидации и продолжалось в течение 2,5 лет. Контрольные стерильные пункции после каждого курса констатировали сохранение ремиссии (бластных клеток менее 5%). Гистологический анализ трепанобиоптата подвздошной кости (от 03.04.15) после окончания программного лечения показал картину нормального костного мозга. В стерильном пунктате (от 26.05.15) 3% бластных клеток при нормальном соотношении всех ростков кроветворения. Молекулярный контроль PML-RAR-α-позитивных бластных клеток методом ПЦР (от 26.05.15) показал отрицательный результат. Пациентка снята с программного лечения, находится под наблюдением гематолога. В настоящее время у пациентки в течение 4 лет сохраняется полная ремиссия. Ребенок развивается в соответствии с возрастом.

Таким образом, каждый случай ОЛ на фоне беременности представляет большой практический интерес, так как такое сочетание встречается редко. Наше наблюдение подтверждает возможность достижения полной ремиссии ОПЛ на фоне беременности и рождения здорового ребенка [11]. Благодаря совместным усилиям гематологов и акушеров-гинекологов удалось спасти жизнь женщине и ее ребенку. Беременность и роды не ухудшают прогноз ОПЛ при условии проведения больным стандартной химиотерапии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виноградова М.А., Паровичникова Е.Н., Кохно А.В., Троицкая В.В. Острые лейкозы и беременность. В кн.: Сухих Г.Т., Давыдов М.И., Савченко В.Г., ред. *Репродуктивное здоровье женщин с онкогематологическими заболеваниями*. М.: Боргес; 2012: 129–61.
6. Михайлова И.А., Сологуб Г.Н., Ручина Н.Н. Описание случая острого нелимфобластного лейкоза (M0) во время III триместра беременности и обзор литературы. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2009; 4: 74–7.
7. Петренко Ю.В., Гиршова Л.Л., Алексеева Ю.А., Романова Е.Г., Иванов В.В., Федосеева Т.А. и др. Клинический случай проведения стандартного индукционного курса полихимиотерапии в течение III триместра беременности с достижением клинико-гематологической ремиссии и благополучным родоразрешением. *Проблемы женского здоровья*. 2012; 7(3): 80–7.
8. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Афанасьев Б.В., Грицаев С.В., Семочкин С.В., Бондаренко С.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению острых миелоидных лейкозов взрослых. *Гематология и трансфузиология*. 2014; 59(1, Прил. 2): 1–28.
11. Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Соколов А.Н., Кохно А.В.,

Махиня С.А., Галстян Г.М. и др. Лечение острого промиелоцитарного лейкоза на фоне беременности. *Терапевтический архив*. 2013; 10: 56–63.

Остальные источники литературы см. в References.

REFERENCES

1. Vinogradova M.A., Parovichnikova E.N., Kokhno A.V., Troitskaya V.V. Acute Leukemia and Pregnancy. In: Sukhikh G.T., Davydov M.I., Savchenko V.G., eds. *Reproductive Health of Women with Oncohematological Diseases*. Moscow: Borges; 2012: 129–61. (in Russian)
2. Greenlund L.J., Letendre L., Tefferi A. Acute leukemia during pregnancy: a single institutional experience with 17 cases. *Leuk. Lymphoma*. 2001; 41(5–6): 571–7.
3. Fey M.F., Surbek D. Leukemia and Pregnancy. *Recent Results Cancer Res*. 2008; 178: 97–110.
4. Shapira T., Pereg D., Lisher M. How I treat acute and chronic leukemia in pregnancy. *Blood Rev*. 2008; 22(5): 247–59.
5. Brenner B., Avivi I., Lishner M. Haematological cancers in pregnancy. *Lancet*. 2012; 379(9815): 580–7.
6. Mikhailova I.A., Sologub G.N., Ruchina N.N. Description of a case of acute nonlymphoid leukemia (M0) during third trimester of pregnancy and review of literature. *New St. Petersburg Medical Bulletin. Russian journal (Noviye Sankt-Petersburgskie vrachebnye vedomosti)*. 2009; 4: 74–7. (in Russian)
7. Petrenko Yu.V., Girshova L.L., Alekseeva Yu.A., Romanova E.G., Ivanov V.V., Fedoseeva T.A., et al. Clinical and hematological remission and delivery after standard induction course of chemotherapy during III trimester of pregnancy: clinical case. *Problems of Women's Health. Russian Journal (Problemy zhenskogo zdoroviya)*. 2012; 7(3): 80–7. (in Russian)
8. Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Afanasiev B.V., Gritsayev S.V., Semochkin S.V., Bondarenko S.N., et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of acute myeloid leukemia in adults. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i Transfusiologiya)*. 2014; 59(1, Suppl. 2): 1–28. (in Russian)
9. Dohner H., Estey E.H., Amadori S., Appelbaum F.R., Buchner T., Burnett A.K., et al. European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net. *Blood*. 2010; 115(3): 453–74.
10. British Committee for Standards in Haematology; Milligan D.W., Grimwade D., Cullis J.O., Bond L., Swirsky D., Craddock C., et al. Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. *Br. J. Haematol*. 2006; 135(4): 450–74.
11. Troitskaya V.V., Parovichnikova E.N., Sokolov A.N., Kokhno A.V., Makhinya S.A., Galstyan G.M., et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia in the background of pregnancy. *Therapeutic Archive. Russian Journal (Terapevticheskiy arkhiv)*. 2013; 10: 56–63. (in Russian)

Поступила 18.05.17

Принята к печати 29.05.17

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

© АНДРЮКОВ Б.Г., 2017

УДК 616.15:614.2:355

Андрюков Б.Г.

КАРТАШЕВСКИЙ Н.Г. НА ТИХООКЕАНСКОМ ФЛОТЕ: ПЕРВЫЙ ОПЫТ СЛУЖБЫ КРОВИ ВО ВРЕМЯ БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЙ

ФГКУ «1477 Военно-морской клинический госпиталь» Минобороны России, г. Владивосток, Россия

Николай Георгиевич Карташевский всего 6 лет (1933–1939) прослужил во Владивостокском военно-морском госпитале. Однако за эти годы он сумел создать новое направление в медицинском обеспечении Тихоокеанского флота, ставшее прообразом военной трансфузиологии и сыгравшее решающую роль в успешном лечении раненых в период Хасанского приграничного конфликта. Первый успешный опыт службы крови во время боевых действий показал ее высокую эффективность при острых кровопотерях, шоковых состояниях, в случаях осложнения раневого процесса анаэробной инфекцией. Боевой опыт службы крови Владивостокского военно-морского госпиталя был использован при создании и организации работы подобных служб во всех военных госпиталях Вооруженных сил страны, впоследствии полностью подтвердивших свою жизнеспособность.

Ключевые слова: Карташевский Н.Г.; Владивостокский военно-морской госпиталь; служба крови; боевые действия на озере Хасан.

Для цитирования: Андрюков Б.Г. Карташевский Н.Г. на Тихоокеанском флоте: первый опыт службы крови во время боевых действий. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(2): 109–112. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-2-109-112>

Andryukov B.G.

KARTASHEVSKIY N.G. IN THE PACIFIC FLEET: THE FIRST EXPERIENCE OF SERVICE BLOOD DURING THE FIGHTING

1477 Naval Clinical Hospital of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Vladivostok

N.G. Kartashevskiy served in the Vladivostok naval hospital only 6 years (1933–1939). However, during these years, he managed to create a new direction in medical support of the Pacific Fleet, which became the prototype of the military transfusion and played a crucial role in the successful treatment of the wounded cases during the Khasan border conflict. The first successful experience of the Blood Service during the fighting showed its high efficacy in acute blood loss cases, shock conditions, in the case of healing complications of wound due to anaerobic infection. The combat experience of Blood Service of the Vladivostok Naval Hospital was used in the creation and organization of the work of such services in all military hospitals of the Armed Forces, later fully confirmed its viability.

Key words: Kartashevskiy N.G.; Vladivostok naval hospital; the blood service; the fighting at Lake Khasan.

For citation: Andryukov B.G. Kartashevskiy N.G. in the Pacific fleet: the first experience of service blood during the fighting. *Hematology and Transfusiology. Russian Journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2017; 62(2): 109–112. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-2-109-112>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 13 February 2017

Accepted 29 May 2017

*К 85-летию основания Российского НИИ гематологии и трансфузиологии,
к 85-летию метода разделения и фракционирования крови,
к 145-летию Владивостокского военно-морского
клинического госпиталя Тихоокеанского флота Минобороны России*

В 2017 г. исполняется 145 лет старейшему на Дальнем Востоке страны лечебному учреждению – Владивостокскому военно-морскому клиническому госпиталю Тихоокеанского флота (ТОФ). В истории этого славного учреж-

дения значительное место принадлежит людям, которые в разное время работали в нем и стали лидерами целого направления в возникновении и развитии медицинского обеспечения Вооруженных сил страны [1].

Для корреспонденции:

Андрюков Борис Георгиевич, заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, заведующий лабораторным отделением ФГКУ «1477 Военно-морской клинический госпиталь» МО России. 690005, г. Владивосток, Россия. E-mail: andryukov_bg@mail.ru.

For correspondence:

Boris G. Andryukov, MD, PhD, DSci., 1477 Naval Clinical Hospital of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 690087, Vladivostok, Russia. E-mail: andryukov_bg@mail.ru.

Information about author:

Andryukov B.G., <http://orcid.org/0000-0003-4456-808X>.



Рис. 1. Нештатный базовый пункт переливания крови при Владивостокском военно-морском госпитале – первое подразделение службы крови Вооруженных сил России (1934 г.).

Возникновение и становление любого нового направления в медицине, как правило, непосредственно связано с деятельностью энтузиастов, людей высокообразованных и одаренных, обладающих повышенным чувством нового, высокой гражданской ответственностью. Такими качествами в полной мере обладал один из основоположников отечественной военной трансфузиологии Николай Георгиевич Карташевский (1905–1982).

Это имя связывает нас с еще одной юбилейной датой – 85-летием основания Ленинградского института переливания крови (ныне Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии). В стенах этого известного научного учреждения проходило становление Н.Г. Карташевского как клинициста и ученого-трансфузиолога [2].

Этот период относится к началу 1930-х годов, когда он принял участие в организации первой в Ленинграде станции переливания крови, на базе которой в 1932 г. был создан Институт переливания крови (ныне Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии). Научный интерес Николая Георгиевича в этот период определялся вопросами организации работы учреждений служб крови, консервирования крови и приготовления ее компонентов [1, 2].

В 1932 г. Н.Г. Карташевский совместно с А.Н. Филатовым (будущим акад. РАМН, лауреатом Сталинской премии) предложил метод разделения (фракционирования) крови с целью получения ее компонентов (эритроцитной массы и плазмы), положивший начало поиску путей оптимального использования консервированной крови, а также дифференцированному применению компонентов крови. Предложенный метод фракционирования дал начало новому, современному направлению трансфузио-

логии – использованию для переливания отдельных компонентов и фракций крови [1–3].

В 1933 г. Николая Георгиевича призвали на военную службу и назначили хирургом-ординатором Владивостокского морского госпиталя ТОФ. Высокая эрудиция, пылкий ум и талант организатора позволили ему своевременно понять роль, место и значение переливания крови в комплексном лечении заболеваний, особенно боевых ранений [1, 4].

Н.Г. Карташевскому была поставлена новая для Вооруженных сил страны задача найти и обосновать оптимальные для того времени организационные формы внедрения переливания крови в практику военных медицинских учреждений не только на ТОФ, но и во всем Дальневосточном регионе. На основе его предложений по организации новой службы крови с учетом важнейшего принципа автономности в 1934 г. во Владивостокском военно-морском госпитале был организован первый в Вооруженных силах СССР нештатный пункт переливания крови [1, 5].

2 июня 1934 г. приказом начальника медико-санитарного отдела ТОФ при Владивостокском морском госпитале был впервые создан нештатный базовый пункт переливания крови – первое подразделение службы крови Вооруженных сил России (рис. 1).

Николай Георгиевич, являясь первым начальником этого пункта, разработал и внедрил в практику методы комплектования доноров и заготовки крови для обеспечения текущих потребностей госпиталя. Он лично проводил разъяснительную работу среди военнослужащих и обучал медицинский персонал методам заготовки и переливания крови, выполнил впервые в нашем госпитале гемотрансфузию [1].

Была успешно решена и самая трудная проблема того времени – донорские кадры. После обобщения мирового опыта широкого применения гемотрансфузий врачи госпиталя всех специальностей обучаются

технике переливания крови. Служба крови Владивостокского морского госпиталя ТОФ с честью выдержала нелегкие испытания, связанные с военными событиями у озера Хасан в 1938 г. [5, 6].

Со времен хасанских событий прошло уже 79 лет. Интересные и ранее недоступные документальные материалы дают возможность оценить уроки и истинное значение этих событий. Действия на озере Хасан в череде провокаций и вооруженных конфликтов на советско-китайской границе в 1930-е годы выделяются не только своей масштабностью, но и политической оценкой, которую они получили в те годы. Владивостокскому морскому госпиталю предстояло стать основной базой для лечения раненых и больных воинов-хасанцев (рис. 2).

Санитарные потери появились уже с первых минут агрессии. Медицинской службе ТОФ было приказано организовать эвакуацию морем раненых бойцов, число которых вначале составляло около 100, а в последующие дни выросло в 10 раз [4, 5, 7].

Базовый пункт переливания крови под руководством Н.Г. Карташевского в условиях боевых действий сразу же приступил к заготовке консервированной крови и обеспечивал ею госпиталь и весь войсковой район. Всего в госпиталь в период боев у озера Хасан в августе 1938 г. поступило 1033 раненых, из них более 50 раненых бойцов и командиров получили более 80 трансфузий, во время которых было перелито более 50 л крови [4, 8].

Подведение итогов медицинского обеспечения приграничного конфликта на озере Хасан на госпитальном этапе показало резкое увеличение в процентном отношении количества артиллерийских ранений в сравнении с пулевыми (55:37). Эти ранения, как правило, сопровождались массивными кровопотерями, что позволило сделать следующий вывод: современная война отличается от предыдущих военных конфликтов резкой насыщенностью артиллерийского огня. Маневренный характер военных действий изменил и структуру ранений: стало больше ранений в грудную клетку, чем в голову. Ранения грудной стенки часто сопровождались повреждением кровеносных сосудов, легких и органов средостения, в результате чего возникали наружные и внутренние (в полость плевры) кровотечения [3, 4].

Кроме того, значительные кровопотери ассоциировались с длительной транспортировкой раненых, в ходе которой качество перевязок и правильное наложение жгутов, как правило, зависели от квалификации санитаров [7].

Выводы и опыт медицинского обеспечения хасанской операции легли в основу учебников и наставлений по военно-полевой хирургии и подтвердились в период Великой Отечественной войны.

Таким образом, военные медики-дальневосточники и тихоокеанцы не только успешно выдержали трудный экзамен во время событий на озере Хасан,



Рис. 2. Военврач 2-го ранга Николай Георгиевич Карташевский (стоит) в период хасанских событий. Владивостокский военноморской госпиталь, 1938 г.

но и обогатили военную медицину бесценным опытом работы в условиях боевых действий [4, 7]. Многолетний опыт работы пункта переливания крови во Владивостокском госпитале способствовал тому, что к началу Великой Отечественной войны организация службы крови на ТОФ была лучшей в Военноморском флоте (ВМФ).

Опыт применения гемотрансфузий при лечении в период хасанских событий показал их высокую эффективность при острых кровопотерях, шоковых состояниях, в случаях осложнения раневого процесса анаэробной инфекцией. Работа пункта переливания в период боевых действий позволила сделать ряд важнейших для того времени практических выводов. Применение переливания крови при кровотечениях с целью гемостаза и при больших кровопотерях с замещающей целью значительно сокращает смертность, а иногда возвращает жизнь агонирующему больному; переливание крови на первых этапах эвакуации должно проводиться в будущем в гораздо более широких масштабах [7].

На опыте нештатного пункта переливания крови при Владивостокском военноморском госпитале изучались и отрабатывались вопросы организации и функционирования служб крови применительно ко всем госпиталям Вооруженных сил страны, впоследствии полностью подтвердившие свою жизнеспособность. В частности, принцип автономности, положенный Н.Г. Карташевским в основу организации переливания крови на флоте, полностью оправдался в 1938 г. в период боевых действий у озера Хасан. Обеспечение раненых донорской кровью, заготавливаемой силами и

средствами Владивостокского госпиталя, оказалось более эффективным, чем централизованные поставки ее из отдаленных районов страны [3, 5, 7].

Основываясь на опыте организации переливания крови при оказании помощи и лечении раненых в период хасанских событий, Николай Георгиевич обосновал предложение о создании штатных пунктов переливания крови при главных госпиталях флотов страны. Это предложение было одобрено Наркоматом ВМФ, и в 1939–1940 гг. в Ленинграде, Кронштадте, Владивостоке (15 мая 1940 г.) и Севастополе были организованы штатные пункты переливания крови.

В 1939 г. Н.Г. Карташевского назначили преподавателем в хирургической клинике Военно-морской медицинской академии, фактически он стал штатным Главным специалистом ВМФ по переливанию крови.

Результаты своего опыта по переливанию крови в лечебных учреждениях и на кораблях ВМФ Н.Г. Карташевский блестяще обобщил в своих диссертациях (кандидатской и докторской) и диссертациях его учеников – флотских хирургов-трансфузиологов.

Благодарности. Автор выражает благодарность сотрудникам Центрального государственного архива ВМФ (Санкт-Петербург), Государственного военно-медицинского музея МО РФ (Санкт-Петербург), Научно-исследовательского института военной истории МО РФ (Москва), Центрального военно-морского архива (г. Гатчина Ленинградской обл.), Российского государственного исторического архива Дальнего Востока, Государственного архива Приморского края, библиотеки и архива Общества изучения Амурского края, библиотеки Владивостокского Дома офицеров Тихоокеанского флота, Приморского государственного объединенного музея им. В.К. Арсеньева, краевой научной библиотеки, краевой медицинской библиотеки и лично М.М. Щербакову, Л.А. Ермоленко, Д.В. Горбунову, Б.Д. Лищинскому, Н.Г. Мизь, О.Б. Стратиевскому, Н.И. Любецкой, А.П. Яковец, а также всем добровольным помощникам из числа участников Хасанских событий за оказанную ими помощь в работе над статьей.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрюков Б.Г. У истоков милосердия. 135 лет Владивостокскому военно-морскому госпиталю Тихоокеанского флота. Владивосток: Дальнаука; 2007.
2. Андрюков Б.Г., Голишевский Д.В. 13 дней Хасана: вклад Владивостокского морского госпиталя в медицинское обеспечение Хасанского приграничного конфликта. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2015; 61(3): 60–71.
3. Антонова Н.Н., Антонов А.Н. Медико-санитарное обеспечение советских войск в районе озера Хасан. http://voenoboz.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=114%3A...&limitstart=4 (дата обращения: 05.11.16).
4. Государственный архив Приморского края. Ф. 1588, д. ПУ-3663, т. 1, л. 111; т. 3, л. 66.
5. Российский государственный архив Военно-морского флота. Ф. 406, оп. 3, д. 1191, л. 1000–6.
6. Российский государственный архив Военно-морского флота. Ф. Р-1701; оп.1; д. 82; л. 21.
7. Российский государственный исторический архив Дальнего Востока. Ф. 28, оп. 1, д. 65, 598, л. 22; д. 51, л. 39.
8. Иванов А.И., Лисицын М.С., ред. Санитарная служба Тихоокеанского флота в Хасанской операции. Л.: ВММедА; 1941.

REFERENCES

1. Andryukov B.G. At the source of mercy. 135 years Vladivostok Naval Hospital Pacific Fleet. Vladivostok: Far Eastern Science; 2007. (in Russian)
2. Andryukov B.G., Golishevskiy D.V. Khasan's 13 days: the contribution of the Vladivostok Maritime Hospital in medical care of the Khasan's border conflict. *Health. Medical Ecology. Science. Russian Journal. (Zdorovie. Medicinskaya ekologiya. Nauka)*. 2015; 61(3): 60–71. (in Russian)
3. Antonova N.N., Antonov A.N. Medical-sanitary maintenance of Soviet troops in the area of Lake Khasan. (in Russian) Available at: http://voenoboz.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=114%3A...&limitstart=4 (access: 05.11.16).
4. State archive of Primorsky Territory. F 1588, d PU-3663, vol. 1, p. 111; vol. 3, p. 66. (in Russian)
5. Russian State Archive of the Russian Navy. F 406, op. 3, d. 1191, p. 1000–6. (in Russian)
6. Russian State Archive of the Russian Navy. F R-1701; op.1; d. 82; p. 21. (in Russian)
7. Russian State Historical Archive of the Far East. F 28, op. 1, d. 65, 598, p. 22; d. 51, p. 39. (in Russian)
8. Ivanov A.I., Lisitsyn M.S., eds. Sanitary Service of the Pacific Fleet in the Khasan operations. Leningrad: Naval medical Academy; 1941. (in Russian)

Поступила 13.02.17

Принята к печати 29.05.17