

Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии

2011 • том 10 • № 1

Н а у ч н о - п р а к т и ч е с к и й ж у р н а л

В номере:

- Первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз:
результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
- Фотохимическая обработка и γ -облучение тромбоконцентрата
- Изменение иммунофенотипа бластных клеток в результате терапии
острого лимфобластного лейкоза
- Внутривенные иммуноглобулины в онкологии
- Выбор препарата для лечения железодефицитной анемии
- Помощь больным с ингибиторной формой гемофилии

On-line версия журнала
<http://www.phdynasty.ru>

Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии

Научно-практический журнал

Главный редактор

А.Г.Румянцев

Заместитель главного редактора

В.М.Чернов

Ответственный секретарь и научный редактор

И.С.Тарасова

Редколлегия

О.В.Алейникова	О.Г.Желудкова	А.А.Масчан	В.В.Птушкин	А.Г.Талалаев
Б.В.Афанасьев	А.И.Карачунский	Е.Ф.Морщакова	С.А.Румянцев	А.М.Тимаков
С.Р.Варфоломеева	И.Г.Козлов	Н.В.Мякова	В.Г.Савченко	Н.Н.Тупицин
Н.Н.Володин	И.В.Кондратенко	Г.А.Новичкова	Е.В.Самочатова	Л.А.Щеплягина
В.М.Делягин	И.А.Лисуков	Е.Д.Пашанов	Н.С.Сметанина	А.Ю.Щербина
	О.А.Майорова	А.П.Продеус	А.А.Соколов	

Редакционный совет

Е.И.Алексеева (Москва)	М.Казачкин (Париж, Франция)	В.Б.Пономарев (Нью-Йорк, США)
А.А.Баранов (Москва)	Г.Касперс (Амстердам, Нидерланды)	И.Б.Резник (Иерусалим, Израиль)
А.Ю.Барышников (Москва)	Л.Г.Ковалева (Москва)	Р.Рибейро (Мемфис, США)
В.Г.Бибешко (Киев, Украина)	Л.В.Ковальчук (Москва)	К.Родригес-Галиндо (Бостон, США)
М.Б.Белогурова (Санкт-Петербург)	В.А.Козлов (Новосибирск)	Ш.Славин (Иерусалим, Израиль)
В.И.Борисов (Москва)	О.И.Крыжановский (Сан-Франциско, США)	Ю.Н.Токарев (Москва)
Н.Н.Ваганов (Москва)	Дж.Липтон (Нью-Йорк, США)	Л.Г.Фечина (Екатеринбург)
К.Вельте (Ганновер, Германия)	Л.А.Махонова (Москва)	А.Фишер (Париж, Франция)
Е.Б.Владимирская (Тель-Авив, США)	Г.Л.Менткевич (Москва)	Д.Хармс (Киль, Германия)
Э.К.Возный (Москва)	Л.М.Минкина (Владивосток)	Г.Хенце (Берлин, Германия)
Г.Гаднер (Вена, Австрия)	М.Минков (Вена, Австрия)	А.В.Шамардина (Н.Новгород)
М.М.Дубровин (Москва)	А.Накагавара (Чиба, Япония)	Р.З.Шаммасов (Казань)
Л.М.Казакова (Кемерово)	Г.Окс (Сиэтл, США)	А.А.Ярилин (Москва)
	Р.О'Рейли (Нью-Йорк, США)	

Учредители

ООО «Издательство «Династия»,
Федеральное государственное учреждение
«Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии» Минздравсоцразвития России

С 2010 г. журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Адрес редакции:
117997, Москва, Ленинский проспект, 117
ФГУ «Федеральный научно-клинический
центр детской гематологии, онкологии
и иммунологии»

Минздравсоцразвития России

Редакция журнала
«Вопросы гематологии/онкологии
и иммунопатологии в педиатрии»

Тел.: (495) 936-90-76, факс: (495) 935-55-10

E-mail: journal@niidg.ru; info@niidg.ru

Отдел рекламы:

Тел.: (495) 517-70-55, Тел./факс: (495) 660-60-04

E-mail: reklama@mm-agency.ru



Журнал зарегистрирован
Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охране культурного наследия

Регистрационный номер
ПИ №ФС77-28982

Журнал основан в 2002 году.

Журнал «Вопросы
гематологии/онкологии и
иммунопатологии в педиатрии»
является рецензируемым изданием.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Тираж 3000 экз.

Цена свободная.

Подписные индексы по каталогу

«Роспечать»:

для индивидуальных подписчиков – 85142

для предприятий и организаций – 85143

Юбилей

Юрий Николаевич Токарев (к 85-летию со дня рождения)	5
--	---

Гематология

Результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при первичном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе у детей <i>М.А.Масчан, Н.В.Полтавец, Ю.В.Скворцова, Д.А.Шашелева, П.Е.Трахтман, Д.Н.Балашов, Е.В.Скоробогатова, Е.В.Сунцова, Г.А.Новичкова, А.А.Масчан</i>	6
Влияние фотохимической обработки и γ -облучения на экспрессию маркеров активации и апоптоза тромбоцитов <i>М.Д.Огородникова, Т.Н.Заботина, А.А.Борунова, Н.Ю.Очеева, З.Г.Кадагидзе, О.А.Рукавицын</i>	15

Острый лейкоз

Изменение иммунофенотипа лейкемических клеток на этапах индукционной терапии острого лимфобластного лейкоза из предшественников В-лимфоцитов у детей <i>Л.В.Мовчан, Т.В.Шман, М.В.Белевцев, В.П.Савицкий, Н.Н.Савва, О.В.Алейникова</i>	21
---	----

Онкология

Внутривенные иммуноглобулины в онкологии <i>Д.Ю.Качанов, Р.Т.Абдуллаев, К.В.Добреньков, С.Р.Варфоломеева</i>	27
---	----

Клиническая фармакология и фармакотерапия

Принципы выбора препарата для лечения железодефицитной анемии у детей <i>И.С.Тарасова, В.М.Чернов</i>	32
--	----

Информация

Медицинская помощь больным с ингибиторными формами гемофилии <i>Национальный семинар, Москва, 10–12 ноября 2010 г.</i>	39
Указатель статей, опубликованных в журнале в 2010 году	46
Правила для авторов	47

Pediatric
**Haematology/ Oncology
and Immunopathology**
Scientific and Practical Journal

Editor-in-Chief

A.G.Rumyantzev

Deputy Editor-in-Chief

V.M.Chernov

Secretary and Associate Editor

I.S.Tarasova

Editorial Board

B.V.Afanasiev	I.G.Kozlov	G.A.Novichkova	V.G.Savchenko	A.M.Timakov
O.V.Aleynikova	I.A.Lisukov	E.D.Pashanov	A.Yu.Shcherbina	N.N.Tupitsyn
V.M.Delyagin	A.A.Maschan	A.P.Prodeus	L.A.Shcheplyagina	S.R.Varfolomeeva
A.I.Karachunskiy	O.A.Mayorova	V.V.Ptushkin	N.S.Smetanina	N.N.Volodin
I.V.Kondratenko	E.F.Morshchakova	S.A.Rumyantzev	A.A.Sokolov	O.G.Zheludkova
	N.V.Myakova	E.V.Samochatova	A.G.Talalaev	

Editorial Council

E.I.Alekseeva (Moscow)	L.M.Kazakova (Kemerovo)	V.B.Ponomarev (New-York, USA)
A.A.Baranov (Moscow)	M.Kazatchkin (Paris, France)	I.B.Resnik (Jerusalem, Israel)
A.Yu.Baryshnikov (Moscow)	L.G.Kovaleva (Moscow)	R.Ribeiro (Memphis, USA)
V.G.Bebeshko (Kiev, Ukraine)	L.V.Kovalchuk (Moscow)	C.Rodriguez-Galindo (Boston, USA)
M.B.Belogurova (St. Petersburg)	V.A.Kozlov (Novosibirsk)	A.V.Shamardina (N.Novgorod)
V.I.Borisov (Moscow)	O.I.Kryzhanovskiy (San-Francisco, USA)	R.Z.Shammasov (Kazan)
M.M.Dubrovin (Moscow)	J.Lipton (New-York, USA)	Sh.Slavin (Jerusalem, Israel)
L.G.Fechina (Ekaterinburg)	L.A.Makhonova (Moscow)	Yu.N.Tokarev (Moscow)
A.Fisher (Paris, France)	G.L.Mentkevich (Moscow)	N.N.Vaganov (Moscow)
H.Gadner (Vienna, Austria)	L.M.Minkina (Vladivostok)	E.B.Vladimirskaia (Tel-Aviv, Israel)
D.Harms (Kiel, Germany)	M.Minkov (Vienna, Austria)	E.K.Vozniy (Moscow)
G.Henze (Berlin, Germany)	A.Nakagawara (Chiba, Japan)	K.Welte (Hannover, Germany)
G.Kaspers (Amsterdam, Netherlands)	G.Oks (Seattle, USA)	A.A.Yarilin (Moscow)
	R.O'Reilly (New-York, USA)	

Founder and Publisher

© «Dynasty» Publishing House

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology

Editorial Office:
Federal Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology
Leninskiy prospekt, 117
Moscow, Russia, 117997
Phone: +7 495 936 90 76
Fax: +7 495 935 55 10
E-mail: journal@niidg.ru; info@niidg.ru



«Dynasty» Publishing House
p/o box 229, Moscow, Russia, 119019
Phone: +7 495 660 60 04
Fax: +7 495 660 60 04
E-mail: red@mm-agency.ru

Advertising Department:
Phone: +7 495 517 70 55
E-mail: reklama@mm-agency.ru

Jubilee

To the 85 th anniversary of Yu.N.Tokarev	5
---	---

Hematology

Results of hematopoietic stem cell transplantation in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis <i>M.A.Maschan, N.V.Poltavets, Yu.V.Skvortsova, D.A.Shasheleva, P.E.Trakhtman, D.N.Balashov, E.V.Skorobogatova, E.V.Suntsova, G.A.Novichkova, A.A.Maschan</i>	6
Effects of photochemical treatment and gamma-irradiation on expression of markers of platelet activation and apoptosis <i>M.D.Ogorodnikova, T.N.Zabotina, A.A.Borunova, N.Yu.Ocheeva, Z.G.Kadagidze, O.A.Rukavitsyn</i>	15

Acute Leukemia

Immunophenotypic modulation of the leukemic cells during induction therapy in children with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia <i>L.V.Movchan, T.V.Shman, M.V.Belevtsev, V.P.Savitsky, N.N.Savva, O.V.Aleinikova</i>	21
---	----

Oncology

Intravenous immunoglobulin in oncology <i>D.Yu.Kachanov, R.T.Abdullaev, K.V.Dobrenkov, S.R.Varfolomeeva</i>	27
--	----

Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy

Drug choice for the treatment of iron deficiency anemia in childhood <i>I.S.Tarasova, V.M.Chernov</i>	32
--	----

Information

Medical care of hemophilic patients with inhibitors <i>National Workshop, Moscow, November 10–12, 2010</i>	39
List of articles published in 2010	46
Instruction for Authors	47

Юрий Николаевич Токарев (к 85-летию со дня рождения)

28 февраля 2011 г. исполнилось 85 лет видному деятелю отечественной гематологии и терапии проф. Юрию Николаевичу Токареву.

Ю.Н.Токарев родился в Харькове. В 1943 г. он окончил среднюю школу и поступил в Военно-морскую медицинскую академию. В 1948 г. после окончания академии Юрий Николаевич служил врачом на Тихоокеанском флоте. Через 7 лет Ю.Н.Токарев поступил на факультет усовершенствования врачей в Военно-медицинскую академию им. С.М.Кирова, в которой не только повысил свои знания, но и защитил кандидатскую диссертацию (1959 г.), выполненную на стыке двух специальностей – гематологии и фармакологии. В течение нескольких лет Юрий Николаевич работал терапевтом в Кронштадтском военно-морском госпитале, но вскоре был переведен в Москву, где занимался научными разработками в области авиакосмической медицины.

С 1963 по 1965 г. Ю.Н.Токарев работал в Республике Гана, где, кроме лечения больных, изучал тропические болезни, анемии и гемоглобинопатии. Деятельность Юрия Николаевича была высоко оценена, он получил золотую медаль президента Республики Гана. После возвращения из командировки Ю.Н.Токарев подготовил и успешно защитил докторскую диссертацию. В 1968–1971 гг. Ю.Н.Токарев преподавал гематологию и терапию на военно-медицинском факультете Центрального ордена Ленина института усовершенствования врачей.

После демобилизации из Вооруженных сил полковник медицинской службы Юрий Николаевич был назначен заместителем директора по научной работе Центрального НИИ гематологии и переливания крови Минздрава СССР. Одновременно Ю.Н.Токарев выполнял функцию главного внештатного гематолога Минздрава СССР. Юрий Николаевич создал в институте отдел патологии эритрона и обмена железа, которым руководил в течение 20 лет. В лабораторную практику начали внедряться новые биохимические и генетические методы обследования больных. Сотрудниками отдела было проведено более 20 научных экспедиций в различные регионы России. В сотрудничестве с республиканскими институтами гематологии и специалистами Закавказья, Средней Азии, Чувашии, Якутии была выполнена программа АМН СССР «Распространенность и гетерогенность важнейших гемоглобинопатий и энзимопатий эритроцитов». В процессе работы было исследовано 60 000 образцов крови, открыты несколько вариантов аномальных гемоглобинов и 6 вариантов фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. За годы научной работы сотрудниками Ю.Н.Токарева были описаны новые синдромы – первичная наследственная полицитемия, адаптационный эритроцитопенический синдром у космонавтов, выявлен очаг наследственной энзимопатической метгемоглобинемии в Якутии, впервые в стране выявлена и описана группа больных наследственным гемохроматозом.

Большое внимание Юрий Николаевич всегда уделял научной печати и издательской деятельности: в течение длительного времени он являлся главным редактором журнала «Гематология и трансфузиология», научным редактором и переводчиком ряда монографий, составителем «Русско-английского медицинского словаря». Ю.Н.Токарев – автор более 450 научных работ, широкую известность получили и написанные им монографии.

Научную и административную работу Юрий Николаевич успешно сочетал с преподавательской деятельностью. Ю.Н.Токарев внес большой вклад в подготовку врачей-гематологов в нашей стране. Под его руководством и при его научном консультировании защищено более 50 кандидатских и 10 докторских диссертаций.

Значительная часть работы Ю.Н.Токарева была посвящена международной деятельности и научным связям. Юрий Николаевич работал экспертом ВОЗ по медицинской генетике, был директором сотрудничающего с ВОЗ центра по методам диагностики, профилактики и лечения анемий.

С 1991 по 2001 г. Ю.Н.Токарев руководил лабораторией патологии эритрона и обмена железа в НИИ детской гематологии. Диагностика анемий различного генеза, современные методы их лечения, болезни перегрузки железом, последствия экологических катастроф явились основными направлениями деятельности Юрия Николаевича.

Деятельность Юрия Николаевича высоко оценена в нашей стране и за рубежом. Ю.Н.Токарев является заслуженным деятелем науки, награжден орденом и многочисленными медалями, в том числе иностранными.

Благодаря высокой научной эрудиции, обширным энциклопедическим знаниям, блестящему знанию английского языка Юрий Николаевич признан одним из крупнейших ученых не только нашей страны, но и за ее пределами.

Ю.Н.Токарев по-прежнему полон энергии и стремлений внести вклад в развитие отечественной медицины и гематологии, которой честно и плодотворно служил все эти годы.

Коллеги и ученики Юрия Николаевича Токарева, редколлегия журнала сердечно поздравляют его с юбилейной датой и желают здоровья, оптимизма, исполнения задуманного и плодотворной научной деятельности



Результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при первичном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе у детей

М.А.Масчан¹, Н.В.Полтавец², Ю.В.Скворцова^{1,3}, Д.А.Шашелева¹, П.Е.Трахтман^{1,3}, Д.Н.Балашов^{1,3}, Е.В.Скоробогатова^{1,3}, Е.В.Сунцова¹, Г.А.Новичкова¹, А.А.Масчан¹

¹Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России, Москва;

²Медико-генетический научный центр РАМН, Москва;

³Российская детская клиническая больница Минздравсоцразвития России, Москва

Излечение пациентов с первичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (ПГЛГ) возможно только при выполнении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В Федеральном научно-клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России на базе Российской детской клинической больницы Минздравсоцразвития России (Москва) с 1997 по 2010 г. выполнено 12 ТГСК детям с ПГЛГ, из них 7 трансплантаций от HLA-совместимого неродственного донора, 3 – от HLA-совместимого сиблинга, 2 – от частично совместимого родственного донора (из них одна с Т-клеточной деплецией). Медиана возраста на момент ТГСК составила 35 мес (6–179 мес). В 8 случаях использовано миелоаблативное кондиционирование, в 4 – кондиционирование со сниженной интенсивностью. У 8 пациентов на момент ТГСК сохранялась активность заболевания. Стойкое приживление трансплантата достигнуто у 11 (91,7%) пациентов. Умерли 7 (58,3%) из 12 пациентов, из них 1 пациент от основного заболевания, 6 пациентов от осложнений ТГСК. Кумулятивный риск смерти от причин, связанных с ТГСК, составил $54 \pm 15\%$. 5-Летняя общая выживаемость составила $37 \pm 14\%$. Данные литературы указывают на трансплантационную летальность, как на главную причину неудач при ТГСК у пациентов с ПГЛГ. Обсуждается перспектива использования режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью.

Ключевые слова: дети, первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, трансплантационная летальность, режимы кондиционирования

Results of hematopoietic stem cell transplantation in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis

M.A.Maschan¹, N.V.Poltavets², Yu.V.Skvortsova^{1,3}, D.A.Shasheleva¹, P.E.Trakhtman^{1,3}, D.N.Balashov^{1,3}, E.V.Skorobogatova^{1,3}, E.V.Suntsova¹, G.A.Novichkova¹, A.A.Maschan¹

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Moscow;

²Medical Genetic Center, Moscow;

³Russian Pediatric Clinical Hospital, Moscow

Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) can be cured only with allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (HSCT). Twelve patients with primary HLH received HSCT at Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology/Russian Pediatric Clinical Hospital in 1997–2010. Seven of these patients received cells from matched unrelated donor, 3 from matched sibling donor, 2 from mismatched related donor (one of these with T-depletion). Median age by transplantation was 35 months (6–179 months). Myeloablative conditioning was used in 8 cases, reduced-intensity conditioning in 4 cases. Eight patients were in active disease status at the time of transplantation. Stable engraftment was achieved in 11 (91,7%) patients. Seven (58,3%) of 12 patients died, of these 1 from primary disease and 6 from transplant-related toxicity. Cumulative risk of transplant-related death was $54 \pm 15\%$. Five-year overall survival was $37 \pm 14\%$. According to published data, transplant-related mortality remains the major obstacle to cure in primary HLH patients. Reduced-intensity conditioning regimens should be considered in future.

Key words: children, primary hemophagocytic lymphohistiocytosis, hematopoietic stem cell transplantation, transplant-related mortality, conditioning regimens

Для корреспонденции:

Масчан Михаил Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением гематологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России

Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117

Телефон: (495) 937-5024

E-mail: mmaschan@yandex.ru

Статья поступила 01.02.2011 г., принята к печати 21.03.2011 г.

Первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ПГЛГ) – редкое наследственное нарушение иммунорегуляции, в основе которого лежит дефект механизмов клеточной цитотоксичности. Следствием генетического дефекта является неконтролируемая активация и пролиферация эффекторов клеточного иммунитета – цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов, гиперцитокинемия,

инфильтрация и воспалительное повреждение органов [1–3]. Клиническая картина ПГЛГ складывается из лихорадки, гепатоспленомегалии, полиморфного неврологического дефицита, костномозговой недостаточности и коагулопатии. Диагностика ПГЛГ основывается на международных диагностических критериях, включающих наиболее типичные клинические и лабораторные проявления болезни [4, 5]. Диагноз устанавливается при наличии 5 из 8 следующих критериев:

- лихорадка 38,5°C и выше в течение более 7 дней;
- спленомегалия (селезенка выступает из-под края реберной дуги на 3 см и более);
- цитопения с вовлечением 2 ростков и более (концентрация гемоглобина менее 90 г/л, количество тромбоцитов менее $100,0 \times 10^9/\text{л}$, количество нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$);
- гипертриглицеридемия (концентрация триглицеридов крови 2 ммоль/л и более или на 3 и более стандартных отклонения превышает нормальное значение) и/или гипофибриногенемия (фибриноген 1,5 г/л и менее);
- концентрация ферритина сыворотки 500 мкг/л и более;
- sCD25 (растворимая форма рецептора к интерлейкину-2) 2500 ЕД/л и более;
- снижение активности NK-клеток;
- гемофагоцитоз в костном мозге, лимфатических узлах или селезенке.

Описано 5 генетических вариантов ПГЛГ, для 4 из них идентифицированы гены и описан спектр мутаций и клинико-генетические корреляции [6].

Современные методы лечения ПГЛГ включают иммуносупрессивную терапию (ИСТ), направленную на подавление избыточной активации иммунной системы, и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), целью которой является замещение дефектной иммунной системы реципиента. Без ТГСК заболевание неизбежно приводит к смертельному исходу [5, 7].

В статье приводятся результаты ТГСК при ПГЛГ у детей в Федеральном научно-клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России (Москва) на базе Российской детской клинической больницы (РДКБ) Минздравсоцразвития России (Москва) и анализ данных международных публикаций.

Пациенты и методы

В отделении общей гематологии РДКБ за период с 1997 по 2010 г. диагноз ПГЛГ был установлен 32 пациентам (25 – очно, 7 – заочно). Диагноз ПГЛГ устанавливали в соответствии с критериями Международного общества по лечению гистиоцитоза (Histiocyte Society), указанными выше [4, 5]. Из 32 пациентов 29 получали ИСТ в соответствии с протоколом HLH-94 или HLH-04.

ТГСК в отделении трансплантации костного мозга РДКБ за указанный период была проведена 12 (9 мальчикам и 3 девочкам) из 32 детей с ПГЛГ. Характеристика детей с ПГЛГ, которым была выполнена ТГСК, приведена в табл. 1. Медиана возраста детей на момент манифестации заболевания составила 9,4 мес (0,7–116,6 мес). У 8 пациентов отмечалось поражение центральной нервной системы (ЦНС) – неврологическая симптоматика и/или мононуклеарный плеоцитоз в дебюте заболевания или во время реактивации.

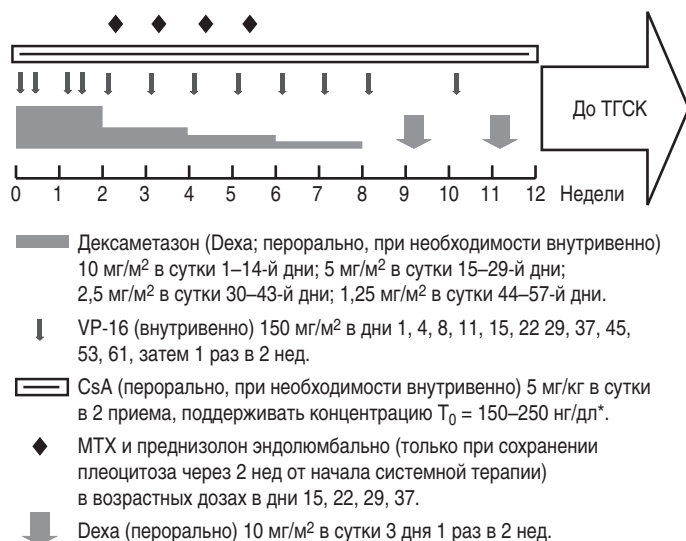
У 7 больных диагноз был верифицирован ретроспективно на основании молекулярно-генетического исследования. У 6 пациентов были выявлены биаллельные мутации в гене *UNC13D*, у 1 пациента – гомозиготная мутация в гене *STX*. У 5 детей установлена семейная форма заболевания (сиблинг умер от аналогичного заболевания).

Медиана длительности наблюдения от даты ТГСК составила 4,8 мес (0,9–162,6 мес).

Предшествующая терапия и статус на момент ТГСК.

Перед выполнением ТГСК все пациенты получали ИСТ в соответствии с протоколом HLH-94 или HLH-04 (рис. 1). У 10 пациентов проводили повторные курсы ИСТ (см. табл. 1) в связи с рефрактерностью к стандартной терапии либо в связи с реактивацией заболевания. У 8 пациентов зарегистрированы множественные эпизоды реактивации заболевания, в том числе с поражением ЦНС (5 пациентов). За проявления активности заболевания принимали наличие следующих признаков: сохранение лихорадки выше 38°C, выраженной гепатоспленомегалии, количества тромбоцитов менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$, количества нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, потребности в трансфузиях эритроцитной массы. Частичный ответ (ЧО) определяли как отсутствие лихорадки, незначительная гепатоспленомегалия (печень выступает из-под края реберной дуги менее чем на 3 см, селезенка – менее чем на 5 см), количество тромбоцитов более $50,0 \times 10^9/\text{л}$, количество нейтрофилов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$, отсутствие потребности в трансфузиях эритроцитной массы. За полный ответ (ПО) принимали отсутствие всех клинических и лабораторных признаков заболевания (за исключением дефекта клеточной цитотоксичности). На момент выполнения ТГСК у 8 пациентов сохранялись признаки активности заболевания, у 4 пациентов был ПО (табл. 2). Медиана длительности интервала с момента установления диагноза до ТГСК составил 14,6 мес (4,4–109 мес). Медиана возраста на момент проведения ТГСК составила 35 мес (6–179 мес; см. табл. 2). При анализе отдаленных результатов ТГСК в качестве группы сравнения использовали группу пациентов ($n = 20$) с ПГЛГ, которым ТГСК не проводили.

ТГСК. У 8 пациентов проводили миелоаблативное кондиционирование с использованием бусульфана (Bu) в



*В протоколе HLH-94 начало терапии CsA с 8-й недели.

Рис. 1. Схема протокола HLH-04.

качестве базового препарата, 4 пациента получили кондиционирование со сниженной интенсивностью на основе мелфалана (Mel; $n = 2$), тиофосфамида (ТТ; $n = 2$) или Bu ($n = 1$). Все пациенты получили антиtimoцитарный глобулин (АТГ): тимоглобулин (Thymo, $n = 2$; АТГАМ, $n = 9$; АТГ-Фрезениус, $n = 1$); 10 пациентов – циклофосфамид (СР), 10 пациентов – флударабин (Flu; см. табл. 2). Этопозид (VP-16) в кондиционировании не использовали.

У 3 пациентов ТГСК выполнена от HLA-совместимого сиблинга (matched sibling donor – MSD), у 7 пациентов – от HLA-совместимого неродственного донора (matched unrelated donor – MUD), у 2 пациентов – от частично совместимого (гаплоидентичного) родственного донора (mismatched related donor – MMRD). В качестве источника гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) использовали костный мозг (КМ, $n = 4$), стволовые клетки периферической крови (СКПК, $n = 6$, из них в 1 случае проводили селекцию CD34⁺-клеток), пуповинную кровь (ПК, $n = 2$; см. табл. 2). Медиана дозы ядросодержащих клеток составила $8,3 (0,8–23,0) \times 10^8/\text{кг}$ (см. табл. 2).

Профилактику реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) проводили циклоспорином А (CsA) в дозе 3 мг/кг в сутки (внутривенно до дня +30, затем перорально) в виде монотерапии ($n = 3$) либо в комбинации с метотрексатом (MTX) в дозе 15 мг/м² в день +3, 10 мг/м² в дни +6, +11 ($n = 2$) или мофетила микрофенолятом (MMF) в дозе 20 мг/кг в сутки

($n = 3$), либо такролимусом (Tas) в дозе 0,03 мг/кг в сутки (внутривенно до дня +30, затем перорально) в комбинации с MTX ($n = 1$) или MMF в указанных дозах ($n = 4$). У 1 пациента ингибиторы кальциневрина (CsA или Tas) не назначали в связи с нефротоксичностью, профилактику РТПХ проводили MTX и MMF в указанных дозах. У 1 пациента (наблюдение №5), которому ТГСК проводили от гаплоидентичного донора, для профилактики РТПХ выполнили Т-деплецию методом иммуномагнитной селекции CD34⁺-клеток на приборе CliniMacs («Miltenyi Biotec», Германия; см. табл. 2).

Все пациенты находились в боксах с ламинарным потоком воздуха и оснащенных НЕРА-фильтрами. С целью профилактики инфекционных осложнений пациенты получали ципрофлоксацин, флуконазол и ацикловир. С целью контроля цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ-инфекции) ежедневно определяли ДНК вируса в крови методом полимеразной цепной реакции, при однократном (MUD или MMRD) либо двухкратном (MSD) выявлении ДНК вируса назначали упреждающую терапию ганцикловиром. Профилактику венноокклюзионной болезни (ВОБ) печени проводили гепарином в дозе 100 ЕД/кг в сутки, геморрагического цистита – меркаптоэтан сульфонатом (Уромитексан®).

За день приживления трансплантата принимали 1-й из 3 последовательных дней с количеством лейкоцитов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$. Диагностику и клиническое стадирование острой

Таблица 1. Характеристика детей с ПГЛГ, которым была выполнена ТГСК

№ наблюдения	Пол	Возраст клинической манифестации, мес	Поражение ЦНС	Семейный анамнез	Ген	1-я линия терапии	Ответ на терапию 1-й линии	Длительность интервала от начала терапии до реактивации, мес	2-я линия терапии	Комментарий
1	Ж	3,7	+	–	UNC13D	HLH-94	ЧО	6*	Не проводили	Интервал между постановкой диагноза и началом терапии 8 мес
2	М	14,3	–	–	Н.д.	HLH-94	ПО	15	HLH-94	3 эпизода реактивации
3	М	0,7	+	+	Н.д.	HLH-94	ЧО	4,5*	Flu 150 мг/м ² , CP 500 мг/м ² , Vcr 1,5 мг/м ²	3 эпизода реактивации
4	М	116,6	+	–	UNC13D	HLH-94	ЧО	3,5*	CP 500 мг/м ² , Flu 150 мг/м ² , ATTAM 160 мг/кг	Длительное течение энцефалита, тяжелый неврологический дефицит
5	М	4,5	+	–	Н.д.	HLH-94	Нет ответа	1*	CP 500 мг/м ² , Vcr 1,5 мг/м ²	Рефрактерное течение
6	М	1,8	+	+	UNC13D	HLH-04	ЧО	5*	HLH-04	2 эпизода реактивации, ЭБВ-виремия перед ТГСК
7	М	104,4	+	+	STX	HLH-94	ЧО	10*	HLH-04	Более 4 эпизодов реактивации, гипогаммаглобулинемия, синусит
8	Ж	4,2	–	+	UNC13D	HLH-94	ПО	15	HLH-04	–
9	М	24,3	–	–	Н.д.	CsA, ВВИГ	ЧО	18	HLH-94	Более 4 эпизодов реактивации, иммунный гемолиз, пневмонит, вирусный гепатит В, цирроз печени
10	Ж	1,0	+	–	UNC13D	HLH-04	Нет ответа	1,5*	TT 2 мг/кг, Flu 150 мг/м ² , Vcr 1,5 мг/м ² , Dexa 10 мг/м ²	Рефрактерное течение, пневмонит, БЦЖит
11	М	19,9	+	+	UNC13D	HLH-94	ПО	1,5*	TT 2 мг/кг, Flu 150 мг/м ² , Vcr 1,5 мг/м ² , Dexa 10 мг/м ²	–
12	М	48,7	–	–	Н.д.	HLH-94	ЧО	–	Не проводили	–

Здесь и в табл. 2: М – мужской; Ж – женский; «+» – да; «–» – нет; н.д. – нет данных; * – рецидив во время терапии; Vcr – винкристин; Dexa – дексаметазон; ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин.

Таблица 2. Характеристика и результаты ТГСК у пациентов с ПЛГГ

№ наблюдения	Возраст на момент ТГСК, мес	Длительность интервала от даты постановки диагноза до ТГСК, мес	Признаки активности заболевания на момент ТГСК	Донор, совместимость, источник ГСК	Количество ядросодержащих клеток, $\times 10^5/\text{кг}$	Кондиционирование	Профилактика РТПХ	Медиана интервала времени до приживления трансплантата, дни	Степень острей РТПХ	Исход (время жизни, мес)	Причина смерти
1	20	16,4	+	MMRD (8/10) КМ	8,4	Mei 180 мг/м ² , TT 10 мг/кг, Flu 150 мг/м ² , ATTAM 90 мг/кг	Tac, MMF	11	III	Жив, 1,9	–
2	62	45,0	+	MUD (10/10) КМ	4,1	Bu 16 мг/кг, CP 120 мг/кг, Flu 90 мг/м ² , ATTAM 90 мг/кг	MTX, MMF	22	IV	Умер, 2,8	РТПХ, инвазивный микоз
3	13	12,8	+	MUD (8/8) КМ	8	Bu 20 мг/кг, CP 200 мг/кг, ATTAM 160 мг/кг	CsA, MTX, преднизолон	12	II	Жив, 157,7	–
4	152	4,4	+	MSD СКПК	18	TT 15 мг/кг, CP 500 мг/м ² , Flu 90 мг/м ² , ATTAM 90 мг/кг	CsA	17	Не оценивали	Умер, 0,9	Острое повреждение легких (диффузное альвеолярное кровоизлияние)
5	13	7,5	+	MMRD (4/6) СКПК (селекция CD34 ⁺ -клеток)	8	Bu 16 мг/кг, CP 200 мг/кг, Flu 90 мг/м ² , ATTAM 90 мг/кг	CsA	27	Не оценивали	Умер, 7,0	Раннее отторжение трансплантата, ПЛГГ, ЦМВ-инфекция
6	19	17,0	+	MUD (8/10) ПК	0,8	Bu 19 мг/кг, CP 120 мг/кг, Flu 100 мг/м ² , ATTAM 90 мг/кг	Tac, MMF	28	II	Умер, 3,5	ЭБВ-инфекция, посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание
7	179	73,3	–	MSD СКПК	8,2	Bu 16 мг/кг, CP 120 мг/кг, Flu 90 мг/м ² , ATTAM 90 мг/кг	CsA, MMF	17	I	Умер, 1,9	Сепсис, септический шок
8	42	36,3	–	MUD (10/10) СКПК	12	Bu 20 мг/кг, CP 120 мг/кг, Flu 100 мг/м ² , Thymo 10 мг/кг	Tac, MMF	16	III	Жив, 39,0	–
9	143	109	–	MUD (10/10) СКПК	23	Bu 8 мг/кг, CP 120 мг/кг, Flu 150 мг/м ² , ATT –фрезениус 40 мг/кг	CsA, MTX, MMF	13	II	Умер, 6,1	Печеночная недостаточность, вирусный гепатит В
10	6	2,9	+	MUD (8/10) ПК	3,4	Mei 180 мг/м ² , Flu 150 мг/м ² , Thymo 10 мг/кг	Tac, MMF, MTX	21	II	Умер, 3,4	Идиопатический пневмонит
11	28	7,9	–	MUD (10/10) СКПК	22	Bu 20 мг/кг, CP 120 мг/кг, Flu 100 мг/м ² , ATTAM 90 мг/кг	CsA, MMF	13	I	Жив, 79,4	–
12	90	4,8	+	MSD КМ	Н.д.	Bu 16 мг/кг, CP 200 мг/кг, ATTAM 90 мг/кг	CsA	17	I	Жив, 162,6	–

и хронической РТПХ проводили на основании международных критериев. Оценка частоты развития острой РТПХ проведена у 10 пациентов, 2 пациента не подлежали оценке, из них у 1 пациента (наблюдение №5) наблюдалось раннее отторжение трансплантата, 1 пациент (наблюдение №4) умер до дня +30 (см. табл. 2). Частоту развития хронической РТПХ оценивали у 5 пациентов, продолжительность жизни которых после ТГСК составила более 4 мес.

Определение доли собственных клеток реципиента в крови после ТГСК проводили с использованием коммерческого набора для определения донорского химеризма производства ООО «Центр медицинской генетики» (Россия). Полный донорский химеризм констатировали при выявлении более 98% донорских клеток в образце.

У 11 пациентов были доступны данные вирусологического мониторинга в отношении ЦМВ и у 8 пациентов – в отношении вируса Эпштейна–Барр (ЭБВ).

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 7.0, StatSoft и InStat, GraphPad. Результаты ТГСК анализировали путем оценки общей выживаемости (overall survival – OS), частоты прогрессии, количества смертей, связанных с трансплантацией (TRM – treatment related mortality), кумулятивного риска (cumulative risk – CumR) смерти от причин, связанных с трансплантацией. Под TRM понимали смерть от причин, не связанных с основным заболеванием. OS оценивали путем построения кривых с помощью метода Каплана–Майера, сравнение кривых выживаемости проводили с помощью log-rank теста. Для сравнения пропорций (долей) использовали точный тест Фишера, для сравнения медиан – тест Манна–Уитни. Анализ результатов ТГСК проведен на 01.12.2010. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Приживление и химеризм

Приживление трансплантата зарегистрировано у всех пациентов. Медиана интервала времени до приживления трансплантата составила 17 дней (11–28 дней). У 1 пациента (наблюдение №5) произошло раннее отторжение трансплантата с аутореконституцией гемопоэза. Таким образом, стойкое первичное приживление трансплантата достигнуто у 11 (91,2%) из 12 пациентов. Анализ гемопоэтического химеризма выполнен у 10 из 12 пациентов, из них у 9 (90%) пациентов констатирован стойкий полный донорский химеризм, у 1 (10%) пациента после немиелоаблативного кондиционирования – стабильный смешанный химеризм (10% собственных клеток реципиента).

Реактивация гемофагоцитарного синдрома

У 2 (16,7%) пациентов зарегистрирована реактивация гемофагоцитарного синдрома после ТГСК, из них у 1 пациента (наблюдение №5) с отторжением трансплантата и у 1 пациента (наблюдение №1) при сохранении полного донорского химеризма в лейкоцитах периферической крови. Терапия реактивации включала повторную гаплоидентичную ТГСК (наблюдение №5), VP-16 и спленэктомия (наблюдение №1) и была успешна у 1 пациента (наблюдение №1).

Инфекционные осложнения и висцеральная токсичность

ЦМВ-виремия была выявлена у 8 (72,7%) из 11 пациентов, упреждающая терапия реактивации ЦМВ-инфекции ганцикловиром была эффективна у 7 пациентов. ЭБВ-виремия была выявлена у 1 (12,5%) из 8 пациентов, терапия ритуксимабом (4 введения по 375 мг/м²) оказалась неэффективной; случаев ВОБ печени не наблюдалось.

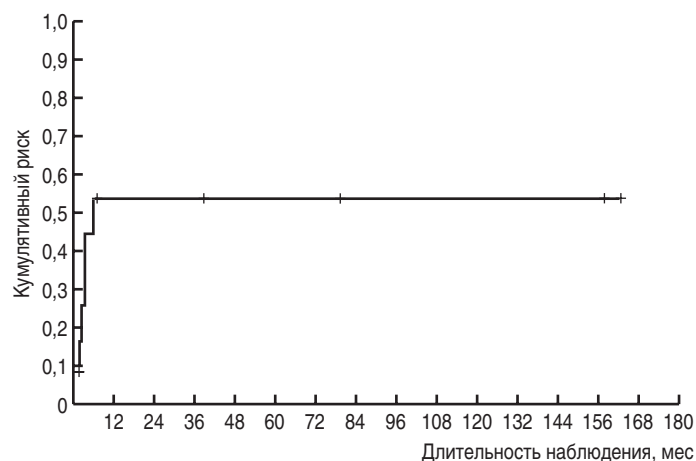
РТПХ

Острая РТПХ II–IV степени была зарегистрирована у 7 (70%) из 10 пациентов, III–IV степени – у 3 (30%) пациентов (см. табл. 2). Хроническая экстенсивная РТПХ развилась у 1 пациента, лимитированная – у 2 пациентов.

Анализ летальности

В посттрансплантационном периоде из 12 пациентов умерли 7 (58,3%), из них 3 (42,9%) пациента в первые 100 дней после ТГСК. При использовании режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью умерли 3 (75%) из 4 пациентов. Медиана интервала от ТГСК до смерти составила 3,4 мес (0,9–7,0 мес). Причиной смерти 1 пациента (наблюдение №5) явилась ЦМВ-инфекция после повторной неудачной ТГСК от MMRD, т.е. фактически пациент умер от основного заболевания; 6 пациентов умерли от токсичности, ассоциированной с процедурой ТГСК, из них 1 пациент (наблюдение №2) от РТПХ и инвазивного микоза, 1 пациент (наблюдение №4) от острого повреждения легких, 1 пациент (наблюдение №6) от ЭБВ-ассоциированного посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания, 1 пациент (наблюдение №7) от септического шока, 1 пациент (наблюдение №9) от острой печеночной недостаточности, обусловленной реактивацией вирусного гепатита В на фоне цирроза печени, 1 пациент (наблюдение №10) от идиопатического пневмонита. Таким образом, TRM зафиксирована у 6 (85,7%) из 7 пациентов, смерть, связанная с болезнью, – у 1 (14,3%) из 7.

CumR смерти от причин, связанных с ТГСК, составил $54 \pm 15\%$ (рис. 2).



$n = 12$, умерли 6, CumR = $0,54 \pm 0,15$

Рис. 2. Кумулятивный риск смерти от причин, связанных с трансплантацией, у пациентов с ПГЛГ после ТГСК.

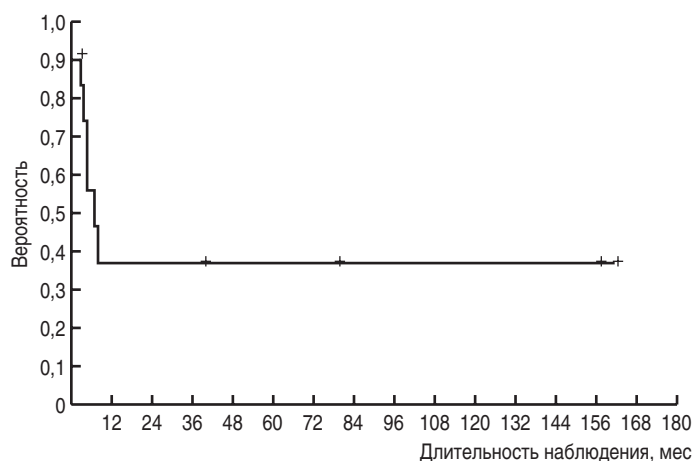
Оценка OS

На момент анализа данных 5 пациентов живы и находятся в ремиссии при длительности наблюдения от 1,9 до 162,6 мес (медиана 79,2 мес). 5-Летняя OS составила $37 \pm 14\%$ (рис. 3). OS пациентов, которым была выполнена ТГСК, оказалась статистически значимо лучше, чем аналогичный показатель пациентов, которым ТГСК не проводили (10-летняя OS $31 \pm 16\%$ против 5-летней OS $0 \pm 0\%$; $p = 0,0017$; рис. 4). Различие показателей OS изолированно в группе пациентов, которым была выполнена ТГСК, и при сравнении показателей OS в зависимости от вида терапии (с ТГСК и без нее) обусловлено тем, что в первом случае начало наблюдения устанавливается в день ТГСК, а при сравнении показателей OS в зависимости от вида терапии – в день начала ИСТ.

Без ИСТ продолжительность жизни пациентов с ПГЛГ составляет 1–2 мес [8]. ИСТ с использованием глюкокортикоидов и производных эпиподофиллотоксина либо АТГ и CsA позволяет достигать клинко-лабораторных ремиссий, продолжительность которых, как правило, невелика. 5-Летняя OS пациентов, которым не проводили ТГСК, не превышает 5% [8]. Таким образом, на сегодняшний день ПГЛГ может быть излечен только с помощью ТГСК и диагноз семейного/генетически детерминированного ПГЛГ является абсолютным показанием к проведению аллогенной ТГСК [1, 9].

Первые успешные ТГСК при ПГЛГ были выполнены в клинике Necker Enfants Malades (Париж, Франция) под руководством проф. A.Fischer в начале 80-х годов XX века [10]. ИСТ, предшествующая ТГСК, включала VP-16 и глюкокортикоиды. Режим кондиционирования был основан на применении Bu в дозе 16 мг/кг, CP в дозе 200 мг/кг и VP-16 в дозе 900 мг/м². В качестве доноров были использованы MSD и MMRD. Профилактика РТПХ включала CsA и MTX при ТГСК от MSD и дополнительно деплецию Т-клеток при ТГСК от MMRD. Анализ результатов первых ТГСК показал, что трансплантации от MSD, выполненные в ремиссии заболевания, являются эффективным и относительно безопасным методом терапии. Напротив, ТГСК от MMRD, выполненные у пациентов с активным течением ПГЛГ, ассоциированы с крайне высоким риском неприживления трансплантата и смерти от прогрессии заболевания [11]. Комбинация Bu, CP и VP-16 на два десятилетия стала «стандартом» кондиционирования при ПГЛГ, используемым в большинстве центров, за исключением единичных центров, в которых VP-16 был заменен на кроличий АТГ с начала 90-х годов XX века [12].

Опыт ТГСК у небольших групп пациентов с ПГЛГ в 90-х годах XX века подтвердил эффективность аллогенных ТГСК и позволил расширить донорскую базу за счет использования ГСК от неродственных доноров – MUD и частично-совместимых неродственных доноров (mismatched unrelated donor – MMUD), от MMRD, а также неродственной ПК [13–16]. По данным исследования K.Baker и соавт. [13], выживаемость при ТГСК от MUD составила 44% и была идентична результатам ТГСК от MSD. В работе N.Jabado и соавт. [15] выживаемость пациентов после ТГСК от MMRD составила около 50%, несмотря на высокую частоту неприживления трансплантата. ТГСК от MMRD выполняли с Т-клеточной деплецией и дополнительной профилактикой

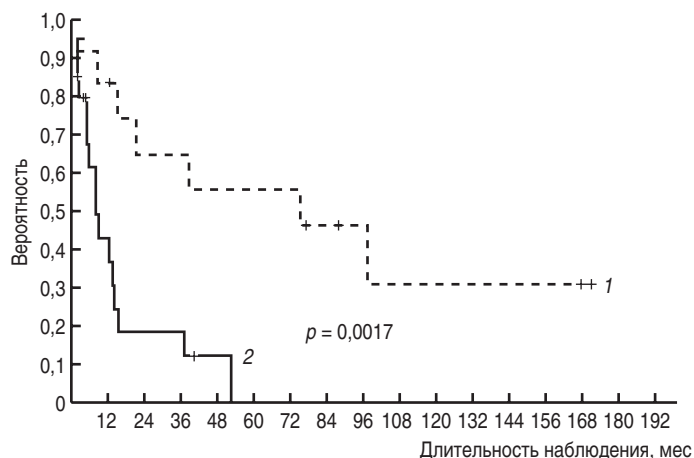


$n = 12$, живы 5, OS = $0,37 \pm 0,14$

Рис. 3. Общая выживаемость пациентов с ПГЛГ после ТГСК.

отторжения трансплантата с помощью антител к молекулам адгезии – CD2 и LFA1. В этой работе было еще раз подтверждено неблагоприятное влияние высокой активности заболевания на результаты ТГСК. Важным наблюдением, имеющим ряд теоретических и практических последствий, стало сообщение о сохранении длительной ремиссии заболевания у пациентов со стабильным смешанным химеризмом [15]. Это наблюдение явилось основанием для применения режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью, при использовании которых часто формируется смешанный химеризм. В работе M.Durken и соавт. [14] также было показано, что достижение хороших результатов ТГСК от MUD возможно при использовании более низкой дозы CP (120 мг/кг) в сочетании с высокой дозой кроличьего АТГ (АТГ-Фрезениус).

Начиная с 2000 г. ряд относительно крупных исследований позволил более полно охарактеризовать основные особенности и проблемы ТГСК при ПГЛГ. В исследовании J.Henter [17] подведены итоги основного международного многоцентрового исследования HLH-94: 3-летняя OS пациентов с ПГЛГ ($n = 113$) составила 55%, а пациентов, которым была выполнена ТГСК ($n = 64$), – 62%. Выполненный позже



1 – с ТГСК, $n = 12$, живы 5, OS = $0,31 \pm 0,16$;

2 – без ТГСК, $n = 20$, жив 1, потеряны из-под наблюдения 3, OS = $0,0 \pm 0,0$.

Рис. 4. Общая выживаемость пациентов с ПГЛГ в зависимости от вида терапии.

более подробный анализ результатов ТГСК у 86 пациентов в рамках протокола HLH-94 показал, что 3-летняя OS составила 64%. Результаты ТГСК от MSD и MUD не отличались: 3-летняя OS составила 71 и 70% соответственно. Результаты ТГСК от MMUD и MMRD также были сопоставимы между собой (3-летняя OS составила 54 и 50% соответственно), но были статистически значимо ($p < 0,05$) хуже, чем при использовании ГСК от HLA-совместимого донора (MSD/MUD). В многофакторном анализе неблагоприятное влияние на исход ТГСК оказывал только один фактор – активность болезни через 2 мес от начала ИСТ. Большая часть неудач была связана с TRM, обусловленной различными инфекциями, идиопатическим поражением легких и ВОБ печени [18]. В работе K.Baker и соавт. [19] проведен ретроспективный анализ результатов ТГСК от MUD. 5-Летняя OS 91 пациента составила 45%, TRM до дня +100 составила 35% и была обусловлена инфекциями, идиопатическим интерстициальным пневмонитом и РТПХ. Было показано, что 5-летняя OS при ТГСК у пациентов с активным ПГЛГ не превышает 20%, кондиционирование с использованием Bu, CP и VP-16 имеет преимущество по сравнению с другими режимами. Однако к этим данным следует относиться с осторожностью, принимая во внимание ретроспективный характер исследования и отсутствие указаний на причины использования «альтернативных» режимов. В ходе исследования K.Baker и соавт. [19] также были получены хорошие (6 из 9 пациентов живы в продолжительной ремиссии) результаты ТГСК при использовании в качестве источника ГСК неродственной ПК.

В исследовании M.Ouachee-Chardin и соавт. [12] подведен итог 48 первичных ТГСК у пациентов с ПГЛГ, выполнявшихся в клинике Necker Enfants Malades (Париж, Франция) в течение двух десятилетий. Исследование показало, что результаты гаплоидентичных трансплантаций (MMRD) практически эквивалентны результатам ТГСК от HLA-совместимых доноров (MSD и MUD), при условии, что трансплантация выполняется пациентам в ремиссии ПГЛГ. 5-Летняя OS составила 58%. В большинстве случаев неудачи были обусловлены прогрессией заболевания у пациентов, у которых на момент ТГСК не был достигнут ПО, в остальных случаях – органной токсичностью, в первую очередь синдромами эндотелиального повреждения [12]. Неудачи гаплоидентичных трансплантаций (MMRD) в активной фазе заболевания обусловлены, очевидно, Т-клеточной деплецией, так как данные экспериментальных исследований и клинических наблюдений указывают на принципиальную роль функции Т-клеток в контроле патологической активации иммунной системы при ПГЛГ [3].

В ретроспективном исследовании S.Cesaro и соавт. [20] в 57% случаях ТГСК пациентам с ПГЛГ была выполнена от MUD. 5-Летняя OS составила 58%, TRM – 25%, причем более половины смертей были обусловлены ВОБ печени.

Альтернативой стандартным режимам кондиционирования являются режимы со сниженной интенсивностью, примененные N.Cooper и соавт. [21, 22] в университетской клинике Цинциннати (США). Режим кондиционирования при ТГСК от MSD и MUD включал алемтузумаб в курсовой дозе 1 мг/кг, Mel 140 мг/м² и Flu 150 мг/м². OS составила 88% при медиане наблюдения 14 мес и оказалась значительно выше аналогичного показателя, полученного в

более ранних исследованиях с использованием миелоаблативного режима кондиционирования. R.Marsh и соавт. [23] было показано преимущество режима со сниженной интенсивностью по сравнению с традиционным режимом кондиционирования (Bu + CP + VP-16 ± АТГ): OS составила 92% при медиане длительности наблюдения 2 года и 43% при медиане длительности наблюдения 6 лет соответственно, различия оказались статистически значимыми ($p < 0,05$). Важной особенностью ТГСК с использованием режимов со сниженной интенсивностью оказалась высокая частота (30–65%) смешанного химеризма и необходимость иммунологических вмешательств, таких как отмена профилактической иммуносупрессии и инфузии донорских лимфоцитов для сохранения стабильного химеризма и ремиссии заболевания. С точки зрения авторов, успех нового режима кондиционирования, возможно, связан с применением алемтузумаба – моноклонального антитела к CD52, эффективно элиминирующего не только Т-лимфоциты, но и, возможно, активированные макрофаги. Еще одной мерой, потенциально облегчающей контроль ПГЛГ после ТГСК, стало использование глюкокортикостероидов для профилактики РТПХ. В целом результаты этих работ являются весьма обнадеживающими, а режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью заслуживают внедрения в практику, если не в качестве стандарта, то в качестве альтернативы традиционному режиму кондиционирования при ТГСК у пациентов с ПГЛГ [21–23].

Результаты проведенного нами исследования, включавшего небольшую группу пациентов с ПГЛГ, подтверждают положение о том, что излечение пациентов с данной патологией возможно только при выполнении аллогенной ТГСК. Клинические и лабораторные характеристики пациентов, включенных в исследование, не отличались от таковых пациентов с ПГЛГ, описанных в литературе. Технические параметры ТГСК также были достаточно традиционны, за исключением режима кондиционирования, в состав которого не входил VP-16, рекомендованный стандартными международными протоколами HLH-94 и HLH-04. Выбранные режимы кондиционирования обеспечили стойкое приживление трансплантата у большинства пациентов, за исключением больного (наблюдение №5) с рефрактерным течением заболевания, которому ТГСК была выполнена от MMRD с Т-деплецией трансплантата. Как указано выше, данная ситуация является абсолютно неблагоприятной в отношении приживления трансплантата. Наиболее существенным и печальным результатом является исключительно высокая TRM, составившая 85,7%. При использовании режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью ($n = 4$) TRM явилась причиной смерти всех 3 умерших пациентов. Для миелоаблативных режимов кондиционирования при ПГЛГ TRM традиционно является основной проблемой. Это обусловлено, по-видимому, предшествующим воспалительным повреждением органов, особенно у пациентов с высокой активностью болезни на момент ТГСК. Тем не менее в большинстве опубликованных работ TRM составляет 25–30% [12, 17–20]. Отличия полученных нами результатов от данных литературы отчасти могут объясняться длительным течением заболевания до ТГСК, множественными реактивациями гемофагоцитарного синдрома, высокой ку-

мулятивной иммуносупрессией и ассоциированными инфекционными проблемами. Косвенным подтверждением этому является длительность интервала с момента установления диагноза до момента ТГСК, составившая в проведенном нами исследовании 14,6 мес, в отличие от аналогичного показателя в зарубежных публикациях, составлявшего от 3,5 до 9 мес [12, 14, 18, 20, 22]. Причиной этого промедления является в первую очередь то обстоятельство, что для российских пациентов ограничена доступность ТГСК как метода терапии и, в частности, ТГСК от неродственного донора (MUD/MMRD). Об этом говорит и тот факт, что только 12 (37,5%) из 32 пациентов с установленным при жизни диагнозом ПГЛГ была выполнена ТГСК. Неудача ТГСК с использованием немиелоаблативных режимов кондиционирования (умерли 3 из 4 пациентов) может быть объяснена крайне плохим соматическим статусом пациентов, а также отказом от использования алемтузумаба, применение которого постулируется как принципиально важный элемент контроля гиперактивации иммунной системы [22, 23].

Наш опыт и анализ литературы [9, 24] позволяют сформулировать основные проблемы, связанные с ТГСК при ПГЛГ:

- у большинства пациентов отсутствует MSD, кроме того, угроза реактивации заболевания и развития необратимого инвалидизирующего поражения ЦНС существенно сокращает время, доступное для поиска MUD;
- у большинства пациентов ТГСК должна быть выполнена в максимально сжатые сроки;
- предпочтительно выполнение ТГСК в состоянии ремиссии, особенно при ТГСК от гаплоидентичного донора (MMRD), однако отказ от проведения ТГСК на основании сохранения активности заболевания и продление неэффективной ИСТ не обоснованы;
- стандартным (но не идеальным) режимом кондиционирования является режим Bu + CP + VP-16 ± АТГ;
- для успешного контроля заболевания после трансплантации достаточно стабильного смешанного химеризма;
- использование миелоаблативных режимов кондиционирования при ПГЛГ ассоциировано с высоким риском смертельной висцеральной токсичности, в первую очередь ВОБ печени, неинфекционного поражения легких и других форм эндотелиального повреждения;
- внедрение режимов кондиционирования на основе алемтузумаба и Flt является, очевидно, следующим шагом в развитии ТГСК при ПГЛГ;
- рецидивы гемофагоцитарного синдрома после ТГСК могут развиваться при полном донорском химеризме и требуют дополнительной ИСТ.

Таким образом, ТГСК – метод терапии, способный излечивать пациентов с ПГЛГ. Увеличить число вылеченных пациентов с ПГЛГ можно за счет своевременной клинической и генетической диагностики, эффективной ИСТ и раннего выполнения аллогенной ТГСК.

Литература

1. Janka G.E. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev* 2007; 21(5): 245–53.
2. Henter J.I., Arico M., Elinder G., et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin N Am* 1998; 12(2): 417–33.

3. Filipovich A.H. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and other hemophagocytic disorders. *Immunol Allergy Clin N Am* 2008; 28(2): 293–313.
4. Henter J.I., Elinder G., Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncol* 1991; 18(1): 29–33.
5. Henter J.I., Horne A., Arico M., et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48(2): 124–31.
6. Filipovich A.H. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2009: 127–31.
7. Henter J.I., Arico M., Egeler R.M., et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH Study Group of the Histiocyte Society, *Med Pediatr Oncol* 1997; 28(5): 342–7.
8. Janka G.E. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 1983; 140(3): 221–30.
9. Jordan M.B., Filipovich A.H. Hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis: a journey of a thousand miles begins with a single (big) step. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42(7): 433–7.
10. Fischer A., Cerf-Bensussan N., Blanche S., et al. Allogeneic bone marrow transplantation for erythrophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr* 1986; 108(2): 267–70.
11. Blanche S., Caniglia M., Girault D., et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with chemotherapy and bone marrow transplantation: a single-center study of 22 cases. *Blood* 1991; 78(1): 51–4.
12. Ouachee-Charadin M., Elie C., de Saint B.G., et al. Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center report of 48 patients. *Pediatrics* 2006; 117(4): 743–50.
13. Baker K.S., DeLaat C.A., Steinbuch M., et al. Successful correction of hemophagocytic lymphohistiocytosis with related or unrelated bone marrow transplantation. *Blood* 1997; 89(10): 3857–63.
14. Durken M., Horstmann M., Bieling P., et al. Improved outcome in haemophagocytic lymphohistiocytosis after bone marrow transplantation from related and unrelated donors: a single-centre experience of 12 patients. *Br J Haematol* 1999; 106(4): 1052–8.
15. Jabbado N., de Graeff-Meeder E.R., Cavazzana-Calvo M., et al. Treatment of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with bone marrow transplantation from HLA genetically nonidentical donors. *Blood* 1997; 90(12): 4743–8.
16. Schwinger W., Urban C., Lackner H., et al. Unrelated 5/6-locus matched umbilical cord blood transplantation in a 23-month-old child with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22(4): 393–6.
17. Henter J.I., Samuelsson-Horne A., Arico M., et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002; 100(7): 2367–73.
18. Horne A., Janka G., Maarten E.R., et al. Hematopoietic stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2005; 129(5): 622–30.
19. Baker K.S., Filipovich A.H., Gross T.G., et al. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42(3): 175–80.
20. Cesaro S., Locatelli F., Lanino E., et al. Hematopoietic stem cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis: a retrospective analysis of data from the Italian Association of Pediatric Hematology Oncology (AIEOP). *Haematologica* 2008; 93(11): 1694–701.
21. Cooper N., Rao K., Gilmour K., et al. Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2006; 107(3): 1233–6.
22. Cooper N., Rao K., Goulden N., et al. The use of reduced-intensity stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis and Langerhans cell histiocytosis. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42(suppl 2): S47–50.

23. Marsh R.A., Vaughn, G., Kim M.O., et al. Reduced-intensity conditioning significantly improves survival of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2010; 116(26): 5824–31.
24. Filipovich A.H. Life-threatening hemophagocytic syndromes: current outcomes with hematopoietic stem cell transplantation *Pediatr Transplant* 2005; 9(suppl 7): 87–91.

Информация о соавторах:

Полтавец Наталья Викторовна, старший научный сотрудник
Медико-генетического научного центра РАМН
Адрес: 115478, Москва, ул. Москворечье, 1
Телефон: (495) 324-8772
E-mail: Poltavets69@yandex.ru

Скворцова Юлия Валериевна, кандидат медицинских наук,
научный сотрудник отделения трансплантации костного мозга
с лабораторией типирования Федерального научно-клинического центра
детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития
России, врач отделения трансплантации
костного мозга Российской детской клинической больницы
Минздравсоцразвития России
Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117
Телефон: (495) 936-9023
E-mail: yuscvo@mail.ru

Шашелева Дарья Александровна, врач-педиатр отделения трансплантации
гемопоэтических стволовых клеток №1
Федерального научно-клинического центра детской гематологии,
онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России
Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117
Телефон: (495) 936-9023
E-mail: shasheleva@mail.ru

Трахтман Павел Евгеньевич, кандидат медицинских наук,
заведующий отделением заготовки компонентов крови
и стволовых клеток с криобанком Федерального научно-клинического
центра детской гематологии, онкологии и иммунологии
Минздравсоцразвития России, врач отделения трансплантации
костного мозга Российской детской клинической больницы
Минздравсоцразвития России
Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117
Телефон: (495) 936-9023
E-mail: traktman@mail.ru

Балашов Дмитрий Николаевич, кандидат медицинских наук,
заведующий отделением трансплантации гемопоэтических
стволовых клеток №2 Федерального научно-клинического
центра детской гематологии, онкологии и иммунологии
Минздравсоцразвития России, врач отделения трансплантации
костного мозга Российской детской клинической
больницы Минздравсоцразвития России
Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117
Телефон: (495) 936-9023
E-mail: bala8@yandex.ru

Скоробогатова Елена Владимировна, доктор медицинских наук,
заведующая отделением трансплантации костного мозга Российской
детской клинической больницы Минздравсоцразвития России,
заведующая отделением трансплантации костного мозга
с лабораторией типирования Федерального научно-клинического
центра детской гематологии, онкологии и иммунологии
Минздравсоцразвития России
Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117
Телефон: (495) 936-9023
E-mail: skorobog.e@mail.ru

Сунцова Елена Викторовна, врач-гематолог отделения общей гематологии
и депрессии кроветворения Федерального научно-клинического
центра детской гематологии, онкологии и иммунологии
Минздравсоцразвития России
Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117
Телефон: (495) 937-5024
E-mail: evsuntsova@rambler.ru

Новичкова Галина Анатольевна, доктор медицинских наук,
заместитель директора по лечебной работе Федерального
научно-клинического центра детской гематологии,
онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России
Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117
Телефон: (499) 792-8413
E-mail: gnovichkova@yandex.ru

Масчан Алексей Александрович, доктор медицинских наук,
профессор, заместитель директора Федерального
научно-клинического центра детской гематологии,
онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России
Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117
Телефон: (495) 936-9169
Факс: (495) 936-9169
E-mail: amaschan@mail.ru

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при семейном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе и гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе, ассоциированном с вирусом Эпштейна–Барр, в Японии

В исследование включены 57 пациентов с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (ГЛГ), из них 43 пациента с семейной формой заболевания и 14 пациентов с ГЛГ, ассоциированным с вирусом Эпштейна–Барр (ЭБВ). За период с 1995 по 2005 г. 57 пациентам была выполнена 61 трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), включая 4 повторных. У 53 (93%) пациентов выполнены аллогенные ТГСК, у 1 пациента – ТГСК от HLA-совместимого сиблинга, у 3 пациентов – аутологичные ТГСК. В качестве источника гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) пуповинная кровь (ПК) от неродственного донора использована у 21 пациента с семейным ГЛГ и у 7 пациентов с ЭБВ-ассоциированным ГЛГ. В 26% случаев использовали режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью. 10-Летняя общая выживаемость пациентов с семейным ГЛГ составила $65,0 \pm 7,9\%$, пациентов с ЭБВ-ассоциированным ГЛГ – $85,7 \pm 9,4\%$. При использовании ПК от неродственного донора выживаемость составила более 65%, как пациентов с семейным ГЛГ, так и пациентов с ЭБВ-ассоциированным ГЛГ. У 3 из 4 пациентов, которым была выполнена повторная ТГСК с использованием ПК от неродственного донора, зарегистрировано приживление трансплантата и они живы. Результаты ТГСК у пациентов с семейным ГЛГ оказались статистически значимо ($p = 0,02$) хуже, чем у пациентов с ЭБВ-ассоциированным ГЛГ за счет высокой трансплантационной летальности (в первые 100 дней после ТГСК умерли 7 пациентов) и большой частоты осложнений. Риск смерти пациентов с семейным ГЛГ был выше при ТГСК от неродственного донора, чем при ТГСК от родственного донора ($p = 0,05$) и при ТГСК с использованием ПК от неродственного донора ($p = 0,07$). Таким образом, результаты ТГСК у пациентов с ЭБВ-ассоциированным ГЛГ оказались лучше, чем у пациентов с семейной формой заболевания. ПК от неродственного донора может быть альтернативным источником ГСК при трансплантации у пациентов с ГЛГ, хотя оптимальный режим кондиционирования еще не разработан.

Ohga S., Kudo K., Ishii E., Honjo S., Morimoto A., Osugi Y., Sawada A.,
Inoue M., Tabuchi K., Suzuki N., Ishida Y., Imashuku S., Kato S., Hara T.

Hematopoietic stem cell transplantation for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan

Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan.

ohgas@pediatr.med.kyushu-u.ac.jp
Pediatr Blood Cancer 2010; 54(2): 299–306

Влияние фотохимической обработки и γ -облучения на экспрессию маркеров активации и апоптоза тромбоцитов

М.Д.Огородникова¹, Т.Н.Заботина², А.А.Борунова², Н.Ю.Очеева², З.Г.Кадагидзе², О.А.Рукавицын¹

¹Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н.Бурденко, Москва;

²Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

В службе крови применяется ряд методов заготовки и обработки тромбоконцентратов (ТК) с целью минимизации посттрансфузионных рисков. При этом важно сохранить функциональные свойства ТК. Проведено исследование экспрессии маркеров активации (Р-селектина) и апоптоза (фосфатидилсерина) на поверхности тромбоцитов как предикторов их функциональной состоятельности. На основании определения доли Р-селектин- и фосфатидилсеринпозитивных тромбоцитов периферической крови доноров, ТК, полученных методом тромбоцитафереза, ТК, подвергнутых фотохимической обработке и γ -облучению, было выявлено, что процедура тромбоцитафереза приводит к статистически значимому ($p < 0,001$) увеличению количества активированных тромбоцитов, а также количества вошедших в апоптоз тромбоцитов, последующая фотохимическая обработка и γ -облучение ТК не влияют на активацию и апоптоз тромбоцитов, что позволяет прогнозировать их клиническую эффективность.

Ключевые слова: тромбоконцентрат, Р-селектин, фосфатидилсерин, γ -облучение, фотохимическая обработка

Effects of photochemical treatment and gamma-irradiation on expression of markers of platelet activation and apoptosis

M.D.Ogorodnikova¹, T.N.Zabotina², A.A.Borunova², N.Yu.Ocheeva², Z.G.Kadagidze², O.A.Rukavitsyn¹

¹N.N.Burdenko Military Clinical Hospital, Moscow;

²N.N.Blokhin Russian Oncological Center, Moscow

Special methods for collection and treatment of platelet concentrates (PCs) are used in blood service for minimization of posttransfusion risks. It is essential to save the functional characteristics of PCs. We evaluated the expression of markers of platelet activation (P-selectin) and apoptosis (phosphatidylserine) on cell surface as predictors of the functional competence of these cells. Evaluation of the percentage of P-selectin- and phosphatidylserine-positive platelets in donor peripheral blood, in apheresis-derived PCs, and in PCs subjected to photochemical treatment and gamma-irradiation has shown that thrombocytaferesis led to a statistically significant ($p < 0.001$) increase in the percentage of activated platelets and in the percentage of cells starting apoptosis. Subsequent photochemical treatment and gamma-exposure of PCs were inessential for platelet activation and apoptosis, which suggested the clinical efficiency of these cells.

Key words: platelet concentrates, P-selectin, phosphatidylserine, gamma-irradiation, photochemical treatment

Совершенствование системы обеспечения безопасности компонентов крови является важной задачей трансфузионной медицины. Существует ряд рисков, связанных с трансфузией компонентов крови. Актуальными являются вопросы микробной (вирусной, бактериальной, протозойной) контаминации компонентов крови [1–3]. Особого внимания заслуживают трансфузионные осложнения, обусловленные присутствием в компонентах крови жизнеспособных аллогенных лейкоцитов. Иммунологичес-

кими лейкоцитассоциированными осложнениями являются фебрильные негемолитические реакции, HLA-аллоиммунизация и формирование рефрактерности к трансфузиям тромбоцитов, реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), ассоциированная с трансфузиями, обусловленное трансфузией острое повреждение легких, отторжение трансплантата и иммуномодуляция, играющая роль в повышении восприимчивости к инфекциям и рецидивировании опухолей [4, 5]. Также с наличием лейкоцитов в компонентах крови связана передача внутриклеточных лимфотропных вирусов (цитомегаловируса, Эпштейна–Барр вируса, вируса Т-клеточной лимфомы человека 1-го типа) [4].

Существует ряд методов физико-химической обработки компонентов крови, направленных на минимизацию рисков, связанных с гемотрансфузиями, – лейкоредукция, γ -облу-

Для корреспонденции:

Огородникова Мария Дмитриевна, врач-трансфузиолог, заведующая лабораторией плазмацитафереза центра крови Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н.Бурденко

Адрес: 105229, Москва, Госпитальная площадь, 3

Телефон: (499) 263-5690

E-mail: mashaogorodnikova@gmail.com

Статья поступила 02.11.2010 г., принята к печати 21.03.2011 г.

чение компонентов крови, обработка плазмы с применением метиленового синего, фотохимическая обработка (ФХО) плазмы и тромбоконцентратов (ТК) с использованием амотосалена или рибофлавина.

γ -Облучение компонентов крови, в том числе ТК, применяется с 70-х годов XX века для инактивации аллогенных Т-лимфоцитов с целью профилактики РТПХ, ассоциированной с гемотрансфузией, у пациентов группы риска развития данного осложнения, к которым относятся реципиенты гемопоэтических стволовых клеток периферической крови (ПК) и костного мозга, пациенты, получающие терапию пуриновыми аналогами, пациенты с болезнью Ходжкина, больные с врожденными и приобретенными иммунодефицитами, реципиенты, получающие трансфузию от ближайших родственников или HLA-идентичного или гомозиготного донора, а также недоношенные дети и др. [6, 7]. В России принятой дозой γ -облучения компонентов крови является 25 Гр [8]. Инактивация Т-лимфоцитов осуществляется за счет прямого повреждающего влияния ионизирующего излучения на ядерную ДНК, а также в результате действия на нее образовавшихся ионов и свободных радикалов [9].

Относительно новым является метод ФХО ТК и донорской плазмы с использованием фотосенсибилизатора амотосалена и длинноволнового ультрафиолета А (УФА) на аппарате INTERCEPT Blood System (“Cerus Corporation”, США; аппарат получил одобрение Европейского Союза по безопасности продукции для тромбоцитов в 2002 г., для плазмы – в 2006 г., зарегистрирован в РФ в 2004 г.). Целью ФХО является инактивация патогенных микроорганизмов и аллогенных лейкоцитов [10–12]. В России данный метод применяется лишь в нескольких центрах. Технология инактивации патогенных микроорганизмов и лейкоцитов с помощью амотосалена и УФА носит название “Helinx” и заключается в следующем: молекулы амотосалена неспецифически обратимо встраиваются в ДНК и РНК патогенных микроорганизмов и лейкоцитов, активируются под действием УФА, в результате чего происходит образование прочных ковалентных связей между пиримидиновыми основаниями двух цепочек ДНК и внутри цепочек РНК, таким образом, репликация генома патогенных микроорганизмов и лейкоцитов становится невозможной [13, 14].

Наряду с эффективностью и безопасностью важным требованием, предъявляемым к методам обработки компонентов крови, является сохранение их функциональных свойств. Поскольку тромбоциты очень чувствительны к микроокружению, физико-химическое воздействие на ТК может привести к их повреждению на клеточном и биохимическом уровнях и оказать влияние на посттрансфузионную жизнеспособность и функцию тромбоцитов [15, 16]. Результатом физико-химического воздействия на тромбоциты могут быть дегрануляция α -гранул и выход их мембранного протеина Р-селектина (CD62P) на поверхность клетки [15–17]. Кроме того, при физико-химическом воздействии на ТК может наблюдаться экспрессия фосфатидилсерина (phosphatidylserine – PS) на поверхности тромбоцитов. В интактных тромбоцитах, не подвергшихся действию повреждающих факторов, анионный фосфолипид – PS – асимметрично распределен во внутреннем слое мем-

браны. Повреждение тромбоцитов в результате обработки приводит к повышению содержания внутрицитозольного кальция и переходу PS из внутреннего слоя мембраны во внешний слой (экстернализация PS). Экстернализация PS (определяется связыванием Annexin V – белка, обладающего высокой аффинностью к PS) является признаком запуска апоптоза – запрограммированной клеточной гибели.

Цель исследования – изучить изменение экспрессии маркеров апоптоза (связывание Annexin V) и активации тромбоцитов (CD62P) в результате физико-химического воздействия (ФХО и γ -облучение) и оценить функциональную состоятельность ТК, полученных с помощью тромбоцитафереза.

Пациенты и методы

ТК получали от здоровых доноров с помощью сепаратора клеток Amicus (“Fenwal Inc.”, США). При заготовке ТК для ФХО соблюдали ряд условий (определенный объем ТК, определенное содержание тромбоцитов и остаточных лейкоцитов в ТК и др.), предусмотренных методикой, с целью обеспечения эффективности ФХО. Количество тромбоцитов в ТК для ФХО варьировало в допустимом технологией диапазоне и составляло $2,5\text{--}6,0 \times 10^{11}$, объем ТК для обработки в среднем составлял 320 ± 5 мл. Подсчет тромбоцитов в ТК проводили через 2 ч после сбора с помощью фазово-контрастной микроскопии. Подсчет остаточных лейкоцитов выполняли также с помощью фазово-контрастной микроскопии в камере Nageotte (“Biotrans GmbH”, Германия). Все ТК, предназначенные для ФХО, были лейкоредуцированными, содержание лейкоцитов в терапевтической дозе не превышало $1,0 \times 10^6$.

Сбор тромбоцитов для последующей ФХО проводили с автоматизированным добавлением (в рамках процедуры тромбоцитафереза) раствора для обработки и хранения тромбоцитов – InterSol (“Fenwal Inc.”, США; состав: Na_3 -цитрат $2\text{H}_2\text{O}$ 318 мг, Na-ацетат $3\text{H}_2\text{O}$ 442 мг, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 105 мг, NaH_2PO_4 305 мг и NaCl 452 мг) – 65% от общего объема конечного продукта, доля аутологичной плазмы составляла 35%. После сбора период покоя для ТК составлял 1 ч, период помешивания 1–2 ч. Процесс ФХО начинали через 2–3 ч после тромбоцитафереза.

ФХО выполняли на аппарате INTERCEPT Blood System с применением раствора фотосенсибилизатора – амотосалена, состоящего из 101 мг амотосалена гидрохлорида, 924 мг натрия хлорида и воды для инъекций до 100 мл, и УФА с длиной волны 320–400 нм. ФХО подвергали 1 или 2 терапевтические дозы тромбоцитов (количество тромбоцитов в дозе $2,5\text{--}3,5 \times 10^{11}$) в рамках одной процедуры обработки.

Перед облучением к ТК добавляли амотосален, содержание которого в дозе ТК для облучения составляло 150 мкмоль. Облучение УФА осуществляли в дозе 3,6 Дж/см². После облучения проводили удаление остаточного амотосалена и продуктов фотодеградации с помощью комбинированного адсорбционного устройства в течение 4–5 ч. Все этапы ФХО выполняли на основании инструкций фирмы-изготовителя аппарата для инактивации патогенных микроорганизмов и аллогенных тромбоцитов.

γ -Облучение ТК выполняли на установке Beobeam 8000 (“BEBIG Isotopen-und Medizintechnik GmbH”, Германия) с

Таблица. Экспрессия Р-селектина (CD62P) и PS (Annexin V) тромбоцитами ПК здоровых доноров и ТК после тромбоцитафереза и физико-химического воздействия

Маркер	Количество тромбоцитов (в %), экспрессирующих маркер ПК	ТК		
		после тромбоцитафереза	после ФХО	после γ -облучения
CD62P	$3,4 \pm 2,6$	$19,9 \pm 7,0^*$	$21,1 \pm 6,0$	$21,3 \pm 6,4$
Annexin V	$5,6 \pm 4,2$	$12,3 \pm 5,3^*$	$12,6 \pm 4,9$	$13,6 \pm 4,6$

*Статистически значимые различия по сравнению с ПК; $p < 0,001$.

радиоактивным источником ^{137}Cs в дозе 25 Гр на все участки объема ТК, через 24 ч после тромбоцитафереза.

Экспрессию маркеров активации (Р-селектина или CD62P) и апоптоза (PS или связывание Annexin V) тромбоцитов исследовали в 4 видах образцов: ПК здоровых доноров перед процедурой тромбоцитафереза; образцах ТК до физико-химической обработки (через 2–3 ч после окончания процедуры тромбоцитафереза); образцах ТК после ФХО (пробы брали непосредственно после окончания этапа адсорбции остаточного амотосалена и продуктов фотодегградации); образцах ТК, подвергнутых γ -облучению в дозе 25 Гр через 24 ч после тромбоцитафереза. Внутри каждой группы были изучены 16 образцов.

Исследование тромбоцитов ПК выполняли непосредственно после получения образцов с целью минимизации влияния на них факторов окружающей среды. Все образцы ТК анализировали одномоментно на 2-й день после тромбоцитафереза. До исследования образцы ТК хранили при температуре $22 \pm 2^\circ\text{C}$ на тромбомиксере с инкубатором ("Helmer", США).

Для исследования экспрессии активационной молекулы Р-селектина на поверхности тромбоцитов использовали моноклональные антитела, конъюгированные с фикоэритрином, – IOTest® CD62P-PE ("Beckman Coulter", США). Изучение экстернализации PS на поверхностной мембране тромбоцитов проводили с помощью тест-набора ANNEXIN V-FITC Kit ("Beckman Coulter", США).

Проточно-цитофлуориметрический анализ проводили на 6-параметровом 2-лазерном проточном цитометре аналитического типа FACSCalibur ("BD Biosciences", США), укомплектованном воздухоохлаждаемым аргоновым лазером (длина волны возбуждения 488 нм) и твердофазным диодным лазером (длина волны возбуждения 635 нм). Сбор и анализ данных проводили с использованием коммерческого программного обеспечения BD CellQuest™ PRO software.

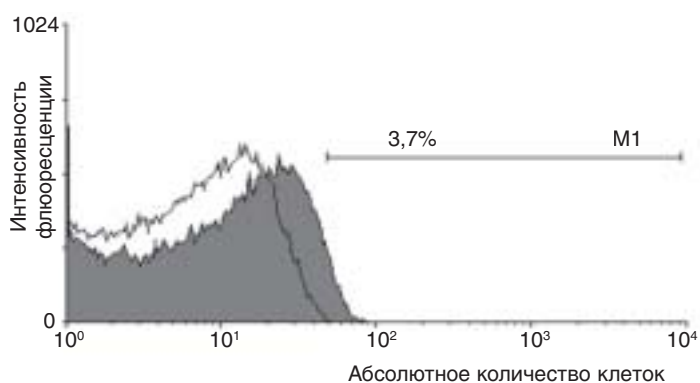


Рис. 1. Экспрессия активационной молекулы CD62P на поверхности тромбоцитов ПК донора.

Анализ гейта тромбоцитов проводили по морфологическим параметрам (FSC vs SSC). В каждом образце оценивали не менее 100 000 событий. В дальнейшем применяли гистограммный анализ интенсивности флуоресценции по каналам FL1 или FL2.

Анализ полученных данных проводили с применением программного пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc). Для выявления статистической значимости различий использовали критерий Вилкоксона. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В ПК доноров количество тромбоцитов, экспрессирующих на своей поверхности Р-селектин, в среднем составило $3,4 \pm 2,6\%$ (см. таблицу). На рис. 1 представлена экспрессия активационной молекулы CD62P на поверхности тромбоцитов ПК одного из доноров перед процедурой тромбоцитафереза.

Анализ образцов ТК, полученных в результате процедуры тромбоцитафереза, до ФХО показал, что в результате тромбоцитафереза происходит статистически значимое увеличение ($p < 0,001$) количества активированных тромбоцитов. Маркер активации тромбоцитов CD62P до ФХО ТК был выявлен на $19,9 \pm 7,0\%$ тромбоцитов (см. таблицу). На рис. 2, а показана экспрессия активационной молекулы CD62P на поверхности тромбоцитов до обработки на примере одного ТК.

После ФХО ТК, полученного методом тромбоцитафереза, на аппарате INTERCEPT Blood System количество CD62P-позитивных тромбоцитов в ТК для трансфузий статистически значимо не изменилось ($p = 0,34$). Доля тромбоцитов, экспрессирующих CD62P, после ФХО составила $21,1 \pm 6,0\%$ (см. таблицу). На рис. 2, б представлена гистограмма, демонстрирующая экспрессию Р-селектина после ФХО ТК.

После γ -облучения ТК в дозе 25 Гр также не было выявлено статистически значимого ($p = 0,18$) изменения экспрессии Р-селектина по сравнению с таковым до обработки. Экспрессия CD62P после γ -облучения была выявлена на $21,3 \pm 6,4\%$ тромбоцитов (см. таблицу). На рис. 2, в представлена гистограмма, демонстрирующая экспрессию Р-селектина после γ -облучения в одном из образцов ТК.

Таким образом, исследование экспрессии маркера активации тромбоцитов (Р-селектина или CD62P) показало низкую активацию тромбоцитов ПК здоровых доноров, значительную активацию тромбоцитов в результате тромбоцитафереза и отсутствие активационного действия ФХО и γ -облучения (см. таблицу).

Следующим этапом работы явилась оценка экспрессии маркера апоптоза (PS или связывание Annexin V) в тех же группах образцов.

Экспрессия PS в ПК здоровых доноров была выявлена на $5,6 \pm 4,2\%$ тромбоцитов. На рис. 3 представлена гистограмма, отражающая экспрессию PS на тромбоцитах в образце ПК одного из доноров.

В ТК после процедуры тромбоцитафереза доля тромбоцитов, связывающих Annexin V, составила $12,3 \pm 5,3\%$ и была статистически значимо ($p < 0,001$) выше аналогичного

показателя ПК. На рис. 4, а представлена гистограмма, демонстрирующая экспрессию PS на поверхности тромбоцитов в одном из образцов ТК, полученного с помощью тромбоцитафереза.

ФХО ТК не приводила к статистически значимому ($p = 0,48$) увеличению связывания Annexin V, и экстернализация PS наблюдалась на $12,6 \pm 4,9\%$ тромбоцитов (см. таблицу). На рис. 4, б представлена гистограмма экспрессии PS в одном из образцов ТК после ФХО.

Оценка апоптоза в ТК, подвергшихся γ -облучению, показала, что данный вид обработки не является триггером запрограммированной клеточной гибели. Количество тромбоцитов, экспрессирующих на своей поверхностной мембране PS, в ТК, подвергшихся γ -облучению, составило $13,6 \pm 4,6\%$ и практически не отличалось от такового до облучения ($p = 0,11$). На рис. 4, в представлена гистограмма экспрессии PS в одном из образцов ТК после γ -облучения.

Таким образом, проведенное нами исследование показало отсутствие индукции апоптотической гибели клеток в ре-

зультате физико-химической обработки (ФХО и γ -облучения) ТК, полученного методом тромбоцитафереза, в то время как сама процедура тромбоцитафереза приводила к повышению количества вошедших в апоптоз тромбоцитов по сравнению с таковым в ПК (см. таблицу).

На сегодняшний день не существует единого мнения о том, какой тест *in vitro* является лучшим для формирования прогноза посттрансфузионной жизнеспособности тромбоцитов [18]. Оценка экспрессии поверхностного Р-селектина является наиболее широко используемым маркером активации тромбоцитов в ТК [19]. S.Murphy предположил, что степень активации тромбоцитов является показателем их качества (посттрансфузионной жизнеспособности), и установил, что экспрессия Р-селектина (CD62P) обратно коррелирует со скорректированным приростом и восстановлением тромбоцитов *in vivo* [20].

Проведенное нами определение количества CD62P-позитивных тромбоцитов продемонстрировало активацию тромбоцитов в ходе процедуры тромбоцитафереза на сепараторе клеток крови в результате физико-химического воздействия процесса заготовки и потери тромбоцитами своего естественного микроокружения. Доля тромбоцитов, экспрессирующих Р-селектин, в ТК, полученных методом тромбоцитафереза, составила $19,9 \pm 7,0\%$. Такое количество активированных тромбоцитов не приводит к снижению их посттрансфузионной эффективности, что подтверждено многолетним опытом применения ТК, полученных методом тромбоцитафереза, в клинической практике. Последующая ФХО для инактивации патогенных микроорганизмов и аллогенных лейкоцитов, а также процедура γ -облучения с целью профилактики посттрансфузионной РТПХ не приводят к дополнительному увеличению количества CD62P-позитивных тромбоцитов, что указывает на отсутствие повреждающего действия этих методов обработки.

В последние годы были получены данные, свидетельствующие о том, что химическая или физическая обработка тромбоцитов приводит к их апоптозу [21]. В тромбоцитах содержатся ферменты, участвующие в апоптозе, такие как каспаза-3, ключевые белки митохондриального пути гибели – цитохром С и Araf-1 и регуляторы апоптоза – белки семейства Bcl-2 [22, 23]. Поскольку тромбоциты не содержат ядра, существует гипотеза, что апоптотический механизм, свойственный ядросодержащим клеткам, программируется содержащими ядро мегакариоцитами, из которых образуются тромбоциты. H.Rinder и соавт. [24] предположили, что экс-

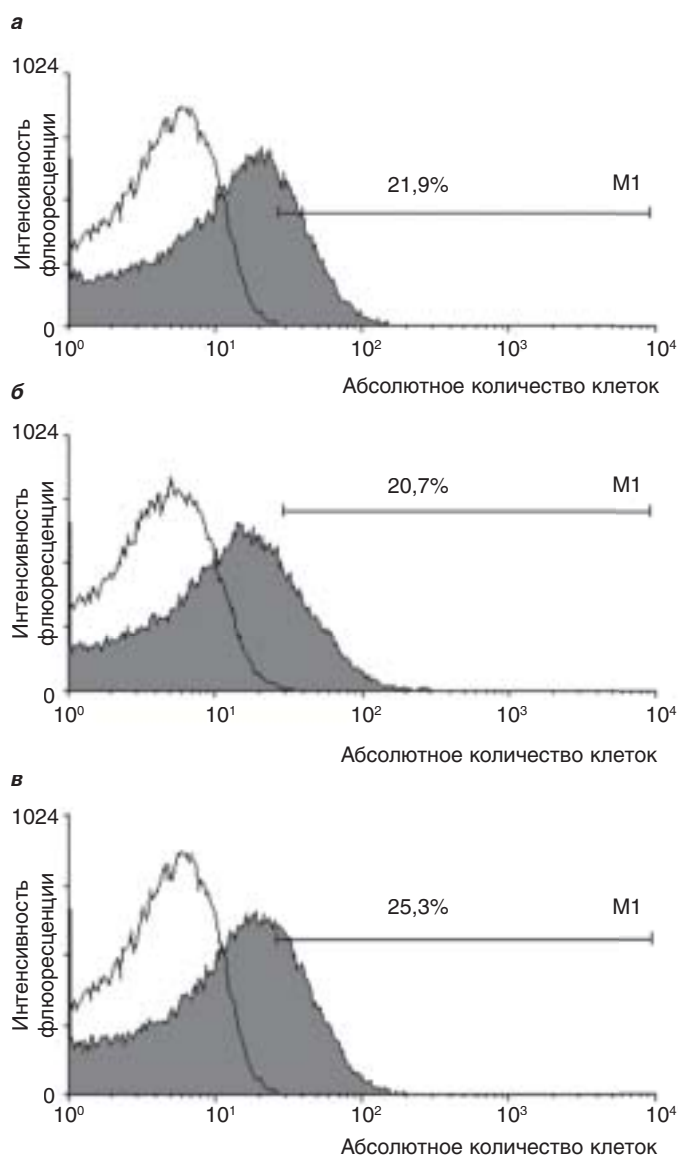


Рис. 2. Экспрессия активационной молекулы CD62P на поверхности тромбоцитов в ТК.

а – после тромбоцитафереза; б – после ФХО; в – после γ -облучения.

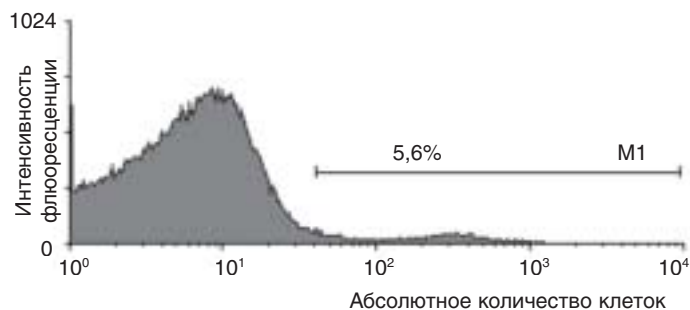


Рис. 3. Экспрессия PS на поверхностной мембране тромбоцитов ПК здорового донора.

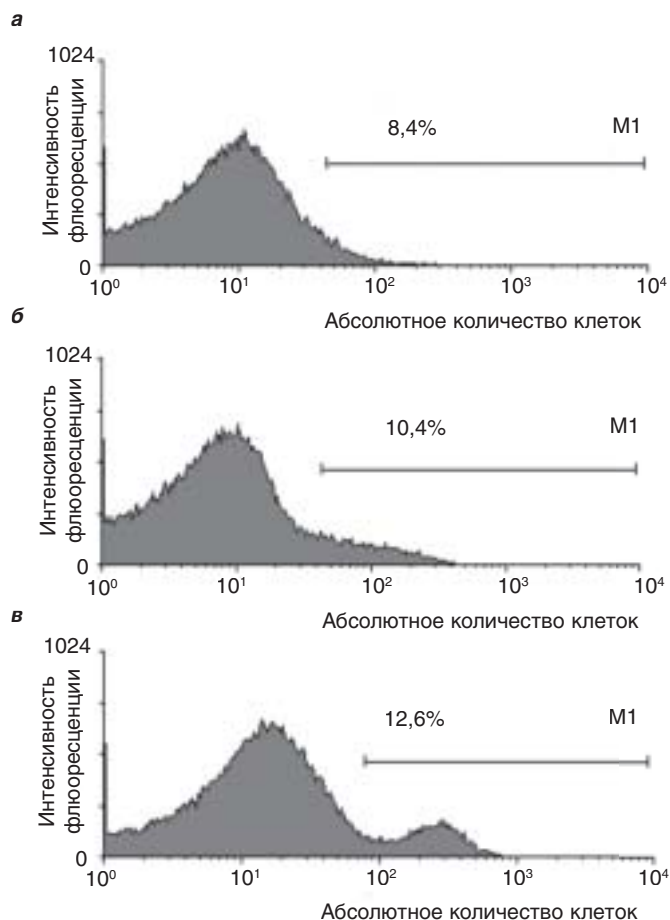


Рис. 4. Экспрессия PS на поверхности тромбоцитов в ТК.
а – после тромбоцитафереза; б – после ФХО; в – после γ -облучения.

тернализация PS на поверхностной мембране тромбоцитов ассоциирована с их необратимыми изменениями и является признаком запуска апоптоза, поэтому его исследование может служить показателем посттрансфузионной жизнеспособности тромбоцитов.

В выполненной нами работе была оценена экспрессия PS на поверхностной мембране тромбоцитов в ТК. После процедуры тромбоцитафереза было выявлено увеличение (по сравнению с ПК) количества тромбоцитов, экспрессирующих на своей наружной мембране PS. Последующая физико-химическая обработка (ФХО и γ -облучение) ТК, полученных методом тромбоцитафереза, не способствовала запуску апоптотической гибели тромбоцитов, что позволяет говорить об отсутствии ее отрицательного воздействия на функциональные свойства ТК при их клиническом использовании.

Выводы

1. Технологический процесс заготовки донорских тромбоцитов с помощью аппаратного тромбоцитафереза ведет к активации тромбоцитов и запуску процессов апоптоза.

2. Применение физико-химической обработки (ФХО и γ -облучения) донорских тромбоцитов с целью минимизации рисков, ассоциированных с их трансфузией, не приводит к повышению экспрессии маркеров активации и апоптоза тромбоцитов как показателей их функциональной состоятельности.

3. Сохранение функциональной состоятельности тромбоцитов, оцененной на основании маркеров их активации и апоптоза, позволяет прогнозировать достаточный прирост и выживаемость тромбоцитов после трансфузии и соответственно рассчитывать на адекватный гемостатический эффект.

Литература

1. AuBuchon J.P. Current status of pathogen inactivation methods. *Vox Sang* 2010; 5(1): 125–33.
2. Kitchen A.D., Barbara J.A.J. Transfusion-transmitted infections. In: *Practical Transfusion Medicine*. Murphy M.F., Pamphilon D.H. (eds.). Oxford: Blackwell Science, 2001; 192–210.
3. Satake M. Bacterial contamination: effect and limit of initial flow diversion. *Vox Sang* 2009; 4(2): 337–41.
4. McCullough J. Complications of transfusion. In: *Transfusion medicine*. McCullough J. 2nd edition. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005; 381–406.
5. Ahrens N. Transfusion-related immune reactions: pathogenesis and preventions. *Vox Sang* 2009; 4(2): 230–5.
6. Norfolk D. Ultraviolet and gamma-irradiated platelets: in vitro and in vivo response. In: *Platelet therapy. Current status and future trends*. Seghatchian J., Snyder E.L., Krailadsiri P. (eds.). Amsterdam: Elsevier Science B.V., 2000; 415–38.
7. Juji T., Nishimura M., Watanabe Y., et al. Transfusion associated graft-versus-host disease. *Vox Sang* 2009; 4(2): 236–40.
8. Облучение компонентов крови при лечении острой лучевой болезни и других цитопенических состояний: Мет. рекомендации. М., 2006.
9. Luban N.L.C. Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease by inactivation of T cells in platelet components. *Semin Hematol* 2001; 38(4): 34–45.
10. Lin L., Dikeman R., Molini B., et al. Photochemical treatment of platelet concentrates with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light inactivates a broad spectrum of pathogenic bacteria. *Transfusion* 2004; 44(10): 1496–504.
11. Lin L., Cook D.N., Wieseahn G.P., et al. Photochemical inactivation of viruses and bacteria in platelet concentrates by use of a novel psoralen and long-wavelength ultraviolet light. *Transfusion* 1997; 37(4): 423–35.
12. Grass J.A., Hey D.J., Metchette K., et al. Inactivation of leukocytes in platelet concentrates by photochemical treatment with psoralen plus UVA. *Blood* 1998; 91(6): 2180–8.
13. Wollowitz S. Fundamentals of psoralen-based HelinxTM technology for inactivation of infectious pathogens and leukocytes in platelets and plasma. *Semin Hematol* 2001; 38(4): 4–11.
14. Eastman R.T., Barrett L.K., Dupuis K., et al. Leishmania inactivation in human pheresis platelets by a psoralen (amotosalen HCl) and long-wavelength ultraviolet irradiation. *Transfusion* 2005; 45(9): 1459–63.
15. Albanyan A-M., Murphy M.F., Rasmussen J.T., et al. Measurement of phosphatidylserine exposure during storage concentrates using the novel probe lactadherin: a comparison study with annexin V. *Transfusion* 2009; 49(1): 99–107.
16. Picker S.M., Oustianskaia L., Schneider V., Gathof B.S. Functional characteristics of apheresis-derived platelets treated with ultraviolet light combined with either amotosalen-HCl (S-59) or riboflavin (vitamin B₂) for pathogen-reduction. *Vox Sang* 2009; 97(1): 26–33.
17. Albanyan A-M., Harrison P., Murphy M.F. Markers of platelet activation and apoptosis during storage of apheresis- and buffy coat-derived platelet concentrates for 7 days. *Transfusion* 2009; 49(1): 108–17.
18. Pietersz R., Engelfriet C., Reesink H., et al. Evaluation of stored platelets. *Vox Sang* 2004; 86(3): 203–23.
19. Perrotta P.L., Snyder L.S. Platelet storage and transfusion. In: *Platelets*. Michelson A.D. (ed.). 2nd edition. San Diego: Elsevier Academic Press, 2007; 1265–95.
20. Murphy S., Rebulla P., Bertolini F., et al. In vitro assessment of the quality of stored platelet concentrates. *Transfus Med Rev* 1994; 8(1): 29–36.

21. Leytin V., Allen D. J., Mykhaylov S., et al. Pathologic high shear stress induces apoptosis events in human platelets. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 320(2): 303–10.
22. Li J., Xia Y., Bertino A. M., et al. The mechanism of apoptosis in human platelets during storage. *Transfusion* 2000; 40(11): 1320–9.
23. Vanags D.M., Orrenius S., Aguilar-Santelises M. Alterations in Bcl-2/Bax protein levels in platelets form part of an ionomycin-induced process that resembles apoptosis. *Br J Haematol.* 1997; 99(4): 824–31.
24. Rinder H.M., Snyder E.L., Tracey J.B., et al. Reversibility of severe metabolic stress in stored platelets after *in vitro* plasma rescue or *in vivo* transfusion: restoration of secretory function and maintenance of platelet survival. *Transfusion* 2003; 43(9): 1230–7.

Информация о соавторах:

Заботина Татьяна Николаевна, доктор биологических наук, руководитель группы проточной цитометрии лаборатории клинической иммунологии опухолей централизованного клиничко-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии Российского онкологического центра им. Н.Н.Блохина РАМН
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24
Телефон: (495) 324-4372
E-mail: Tatzabotina@yandex.ru

Борунова Анна Анатольевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник группы проточной цитометрии лаборатории клинической иммунологии опухолей централизованного клиничко-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии Российского онкологического центра им. Н.Н.Блохина РАМН
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24
Телефон: (495) 324-1714
E-mail: Borunova-a@yandex.ru

Очеева Наталья Юрьевна, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории клинической иммунологии опухолей централизованного клиничко-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии Российского онкологического центра им. Н.Н.Блохина РАМН
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24
Телефон: (495) 324-1714
E-mail: onatmtur@yandex.ru

Кадагидзе Заира Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая централизованным клиничко-лабораторным отделом НИИ клинической онкологии Российского онкологического центра им. Н.Н.Блохина РАМН
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24
Телефон: (495) 324-9474
E-mail: Kad-zaira@yandex.ru

Рукавицын Олег Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, начальник гематологического центра Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н.Бурденко
Адрес: 105229, Москва, Госпитальная площадь, 3
Телефон/факс: (499) 263-0739
E-mail: ngc@list.ru

Издательство «Династия» выпускает научно-практический журнал «Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии»

Главный редактор

академик РАМН **А.Н.Стрижаков**

*заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета
Первого московского медицинского университета им. И.М.Сеченова*

Заместители главного редактора

• профессор **А.И.Давыдов**

*профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета
Первого московского медицинского университета им. И.М.Сеченова*

• академик РАМН **Н.Н.Володин**

*Президент Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины,
ректор Российского государственного медицинского университета*



www.phdynasty.ru

Журнал выпускается с сентября 2002 года и предназначен для акушеров-гинекологов, в том числе узких специальностей (радиология, эндоскопия, химиотерапия), и перинатологов. Тематика журнала: лечение и профилактика внутриутробных инфекций; современные аспекты медикаментозной терапии в акушерстве и гинекологии; гинекологическая эндокринология и онкология; применение неинвазивных и инвазивных методов диагностики состояния плода; новые методы хирургии в акушерстве и гинекологии.

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.

Адрес: 119019, Москва, Г-19, а/я 229, Издательство «Династия», тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: red@mm-agency.ru

По вопросам подписки обращаться: тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: podpiska@mm-agency.ru

Отдел рекламы: тел.: (495) 517-7055, тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: reklama@mm-agency.ru

Изменение иммунофенотипа лейкемических клеток на этапах индукционной терапии острого лимфобластного лейкоза из предшественников В-лимфоцитов у детей

Л.В.Мовчан, Т.В.Шман, М.В.Белевцев, В.П.Савицкий, Н.Н.Савва, О.В.Алейникова

Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии
Минздрава Республики Беларусь, Минск

В работе представлены результаты исследования образцов костного мозга 22 детей в возрасте от 1 года до 18 лет с первичным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) из предшественников В-лимфоцитов, получавших лечение по протоколу ALL-MB-2002 в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии и гематологии (Минск, Республика Беларусь). Анализировали среднюю интенсивность флюоресценции значимых для определения минимальной резидуальной болезни (МРБ) маркеров CD10, CD34, CD20, CD58, CD45RA и CD11a на момент диагностики и на ранних этапах индукционной терапии. Выявлено статистически значимое снижение интенсивности экспрессии маркеров CD10 и CD34 и увеличение экспрессии CD20 на лейкемических клетках на 15-й и 36-й дни терапии по сравнению с аналогичными показателями до начала лечения. Полученные результаты могут быть связаны с применением глюкокортикостероидов, которые обладают выраженными модулирующими свойствами в отношении иммунофенотипа лейкемических клеток, что необходимо учитывать при определении МРБ.

Ключевые слова: дети, острый лимфобластный лейкоз, минимальная резидуальная болезнь, иммунофенотип лейкемических клеток, проточная цитофлюориметрия

Immunophenotypic modulation of the leukemic cells during induction therapy in children with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia

L.V.Movchan, T.V.Shman, M.V.Belevtsev, V.P.Savitsky, N.N.Savva, O.V.Aleinikova

Republican Center of Pediatric Oncology and Hematology, Minsk, Belarus Republic

Bone marrow specimens from 22 children aged 1–18 years with primary B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) were studied. All patients were treated by ALL-MB-2002 protocol at Republican Center of Pediatric Oncology and Hematology (Minsk). The mean fluorescence intensity of markers significant for evaluation of the minimum residual disease (MRD) – CD10, CD34, CD20, CD58, CD45RA, and CD11a – was evaluated at diagnosis and at the early stages of induction therapy. A statistically significant reduction of CD10 and CD34 expression and an increase of CD20 expression on leukemic cells on days 15 and 36 of therapy in comparison with the levels before therapy were detected. These results could be explained by the use of glucocorticosteroids, exhibiting pronounced modulating effects towards the leukemic cell immunophenotype, which should be taken into consideration when detecting MRD.

Key words: children, acute lymphoblastic leukemia, minimum residual disease, leukemic cell immunophenotype, flow cytometry

Определение минимальной резидуальной болезни (МРБ) с помощью проточной цитофлюориметрии (ПЦФ) или полимеразной цепной реакции является новым перспективным способом оценки эффективности терапии при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) у детей [1–4]. Так, в ретроспективном исследовании, выполненном в

Республиканском научно-практическом центре детской онкологии и гематологии (РНПЦ ДОГ) Минздрава Республики Беларусь (Минск) и включавшем 220 пациентов с ОЛЛ, установлено, что одним из неблагоприятных факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость, является наличие 0,01% и более бластных клеток в костном мозге (КМ) (положительный результат МРБ) по данным ПЦФ на 36-й день терапии. В многофакторном анализе выявлено, что положительный результат МРБ на 36-й день терапии является самым сильным и независимым прогностическим фактором, влияющим на вероятность рецидива [5].

Определение МРБ с помощью ПЦФ заключается в выявлении лейкемических клеток среди нормальных предшест-

Для корреспонденции:

Мовчан Людмила Викторовна, врач клинко-диагностической лаборатории, младший научный сотрудник Республиканского научно-практического центра детской онкологии и гематологии Минздрава Республики Беларусь

Адрес: 223040, Республика Беларусь, Минский район, пос. Лесное-2

Телефон: (375-17) 265-4089

E-mail: movchan-l@mail.ru

Статья поступила 23.08.2010 г., принята к печати 21.03.2011 г.

венников гемопоэза на основании экспрессии ими aberrантного фенотипа. Иммунофенотип лейкоэмических клеток при ОЛЛ считается неизменным и используется для определения варианта лейкоза, диагностики рецидива, а также для мониторинга МРБ. Однако изменения иммунофенотипа лейкоэмических клеток наблюдают как при рецидиве болезни, так и в процессе терапии [6–9]. Было показано, что уже на ранних этапах химиотерапии ОЛЛ происходит изменение иммунофенотипа бластных клеток, которое может включать изменение выраженности экспрессии линейно-специфических и/или дифференцировочных маркеров, что в свою очередь может привести к ложноотрицательным результатам при определении МРБ [7]. В связи с этим для точного определения МРБ необходимо исследование экспрессии фенотипических маркеров лейкоэмических клеток на этапах терапии ОЛЛ.

Целью данной работы явилась оценка изменений экспрессии иммунофенотипических маркеров лейкоэмических

клеток на ранних этапах терапии первичного ОЛЛ из предшественников В-лимфоцитов у детей.

Пациенты и методы

В работе были исследованы образцы КМ, полученные путем пункции подвздошной кости, 22 детей в возрасте от 1 года до 18 лет (медиана 4 года) с первичным ОЛЛ из предшественников В-лимфоцитов, находившихся в РНПЦ ДОГ Минздрава Республики Беларусь и получавших лечение по протоколу ALL-MB-2002 в период с 2006 по 2008 г. Диагноз (common В-ОЛЛ и пре-В-ОЛЛ) был установлен в соответствии с классификацией ВОЗ и на основании оценки иммунофенотипической характеристики лейкоэмических клеток (EGIL-95). Из 22 обследованных пациентов 15 были отнесены к группе стандартного риска (SRG), 6 – к группе промежуточного риска (ImRG) и 1 ребенок – к группе высокого риска (HRG).

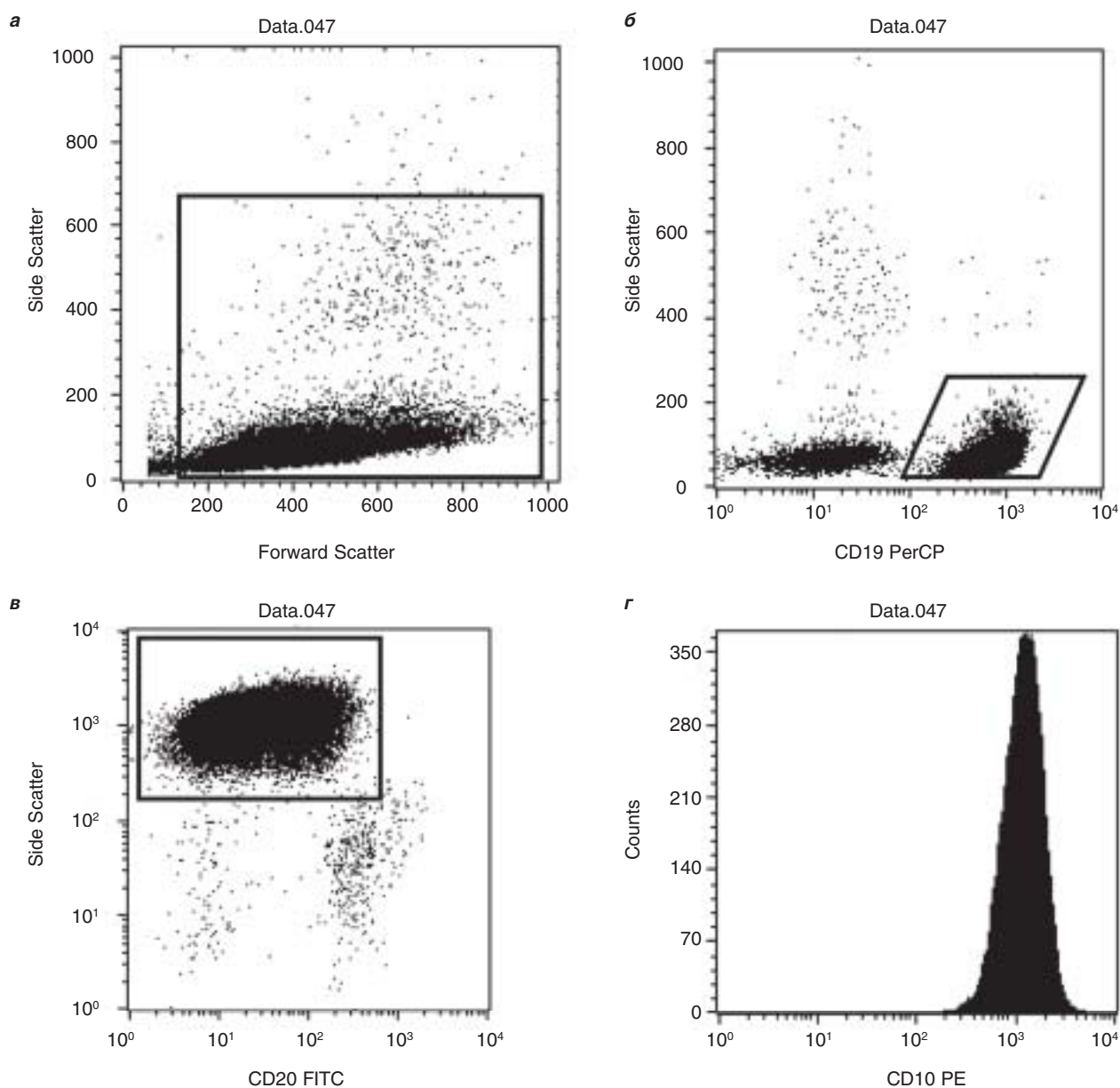


Рис. 1. Пример анализа интенсивности экспрессии иммунофенотипических маркеров на остаточных лейкоэмических клетках. а – выделение региона лейкоцитов; б – выделение В-клеток по экспрессии CD19; в – выделение лейкоэмических клеток; г – оценка интенсивности экспрессии маркера.

Оценку МРБ в образцах цельного КМ выполняли методом трехцветной ПЦФ на аппарате FACSCan ("Becton Dickinson", США) в программах CellQuestPro согласно методике, описанной ранее [2, 10, 11]. Использовали следующие комбинации моноклональных антител: CD45/CD14/CD19, CD20/CD10/CD19, CD58/CD10/CD19, CD10/CD34/CD19, CD10/CD11a/CD19, CD45RA/CD10/CD19 (Beckman Coulter), конъюгированных с флюоресцентным изотиоцианатом (FITC), фикоэритрином (PE) и фикоэритрин-цианином-5 (PE-Cy5).

Алгоритм анализа экспрессии иммунофенотипических маркеров заключался в выделении CD19⁺-клеток среди всех жизнеспособных лейкоцитов, затем выделении региона лейкоэмических клеток по комбинации экспрессии иммунофенотипических маркеров среди выделенных В-клеток и определении средней интенсивности флюоресценции (mean fluorescence intensity – MFI) выбранного маркера (рис. 1).

Анализировали MFI значимых для определения МРБ антигенов CD10, CD34, CD20, CD58, CD45RA, CD11a до начала лечения и на 15-й и 36-й дни индукционной терапии. У 1 пациента до начала лечения антигены CD45RA, CD11a не определяли в связи с недостаточностью материала; у 5 пациентов с пре-В-ОЛЛ лейкоэмические клетки имели CD34⁺-фенотип, поэтому исследование MFI CD34 у них не проводили. На 15-й день терапии 15 из 22 детей находились в состоянии морфологической ремиссии (количество бластных клеток в КМ составляло менее 5%), у 7 пациентов количество бластных клеток в КМ составляло 5% и более. По данным ПЦФ, у всех пациентов количество лейкоэмических клеток в КМ составляло более 0,01%, и они были включены в исследование в данной точке. К 36-му дню индукционной терапии все 22 пациента находились в состоянии клинико-морфологической ремиссии; в исследование в данной точке были включены образцы КМ только тех пациентов, у которых по данным ПЦФ сохранялось более 0,01% лейкоэмических клеток в КМ ($n = 9$).

Результаты представлены в виде медианы и диапазона данных (25–75-й перцентили). Для оценки достоверности изменений MFI вышеуказанных маркеров в процессе химиотерапии использовали тест Вилкоксона (Statistica 6.0). Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При сравнении результатов исследования образцов КМ 22 пациентов до начала лечения и на 15-й день индукции ремиссии было выявлено, что в результате химиотерапии происходило изменение иммунофенотипа бластных клеток во всех анализируемых образцах, однако степень выраженности и направленность изменений были различными. Отмечалось статистически значимое снижение интенсивности экспрессии антигенов CD10 и CD34 ($p = 0,0005$ и $p = 0,001$ соответственно) и увеличение интенсивности экспрессии маркеров CD20 и CD45RA ($p < 0,0001$ и $p = 0,004$ соответственно; рис. 2). Также было отмечено увеличение интенсивности экспрессии в анализируемых образцах антигена CD11a: MIF до начала лечения составляла 6,6 (4,75–49,95) отн. ед., на 15-й день терапии – 21,5 (13,95–59,55) отн. ед., но различия оказались статистически незначимы ($p = 0,5$).

Статистически значимого изменения степени экспрессии антигена CD58 на лейкоэмических клетках в исследуемый период также не наблюдалось: медиана MIF до начала лечения составляла 71 (56,6–92,05) отн. ед., на 15-й день терапии – 63,7 (48,12–90,5) отн. ед. ($p = 0,1$; см. рис. 2).

На 36-й день индукционной терапии, так же как и на 15-й день терапии, отмечалось снижение экспрессии маркера CD10 по сравнению с начальной точкой исследования. Медиана MIF CD10 на лейкоэмических клетках у 9 пациентов до начала лечения составляла 730 (625–895) отн. ед., на 36-й день терапии – 416 (353–749) отн. ед., различия статистически значимы ($p = 0,038$). Различия между интенсивностью экспрессии CD10 на 15-й и 36-й дни терапии статистически незначимы ($p > 0,05$; рис. 3).

Также было выявлено снижение экспрессии маркера CD34 на 36-й день терапии по сравнению с аналогичным показателем до начала лечения. Медиана MIF CD34 на лейкоэмических клетках у 7 пациентов до начала лечения составляла 115 (90–173) отн. ед., а на 36-й день терапии – 41 (20–70) отн. ед., различия статистически значимы ($p = 0,028$). Различия между интенсивностью экспрессии CD34 на 15-й и 36-й дни терапии статистически незначимы ($p > 0,05$; см. рис. 3).

Интенсивность экспрессии антигена CD20 в процессе химиотерапии продолжала увеличиваться. Медиана MIF CD20 на лейкоэмических клетках у 9 пациентов до начала лечения составляла 22 (7–20) отн. ед., а на 36-й день терапии – 100 (24–186) отн. ед., различия статистически значимы ($p = 0,008$). Различия между интенсивностью экспрессии CD20 на 15-й и 36-й дни терапии статистически незначимы ($p > 0,05$; см. рис. 3).

На 36-й день терапии было выявлено снижение экспрессии маркера CD58. Медиана MIF CD58 на лейкоэмических клетках у 9 пациентов до начала лечения составляла 83 (57–85) отн. ед., а на 36-й день терапии – 57 (31–70) отн. ед., различия статистически значимы ($p = 0,01$; см. рис. 3).

Статистически значимых различий между интенсивностью экспрессии маркеров CD45RA и CD11a на 36-й день терапии по сравнению с аналогичными показателями до начала лечения не выявлено ($p > 0,05$).

Впервые изменения интенсивности экспрессии иммунофенотипических маркеров, используемых в диагностике МРБ, были описаны G.Gaira и соавт. [7], которые показали значительное снижение интенсивности экспрессии CD34, CD10 и повышение интенсивности экспрессии CD19, CD20, а также отсутствие изменений интенсивности экспрессии CD58 на лейкоэмических клетках на 15-й день терапии по сравнению с интенсивностью экспрессии этих маркеров на момент начала терапии. Аналогичные изменения были также выявлены и при исследовании МРБ в периферической крови на 8-й день терапии [2]. При этом было показано, что увеличение экспрессии CD20, наблюдаемое на ранних этапах химиотерапии, наиболее часто выявляется у пациентов, относящихся к HRG, с большим количеством бластных клеток по данным определения МРБ в конце индукционной терапии, но не в группе пациентов с наличием химерного онкогена *TEL/AML1* [8].

Помимо изменения экспрессии иммунофенотипических маркеров, стандартно используемых для выявления МРБ,

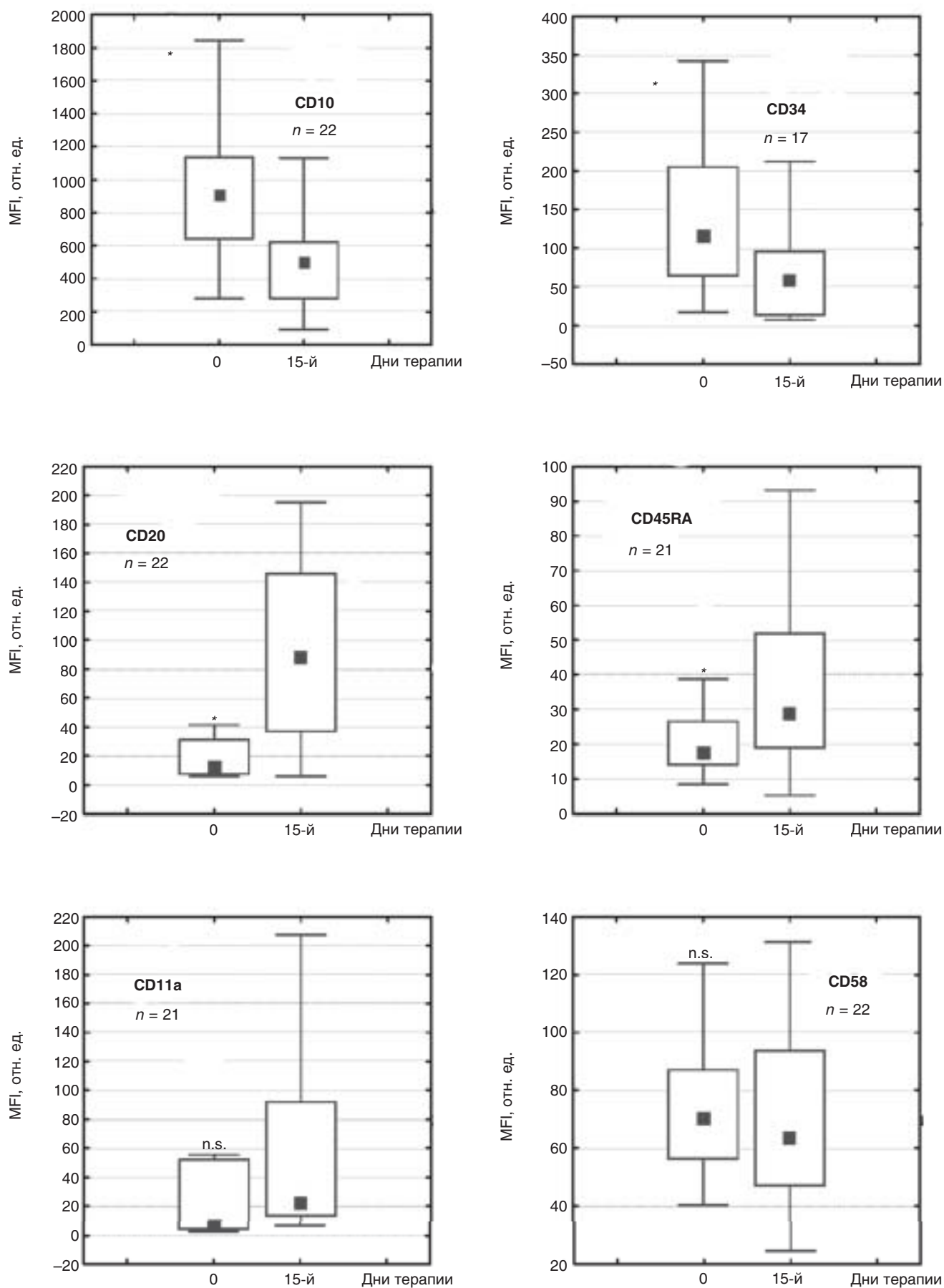


Рис. 2. Изменение экспрессии иммунофенотипических маркеров на лейкемических клетках у пациентов с первичным В-линейным ОЛЛ до начала лечения и на 15-й день терапии.

* $p < 0,05$; n.s. – $p > 0,05$.

установлено также снижение пролиферативной активности остаточных опухолевых клеток, выявляемых в периферической крови на 8-й день терапии, а также увеличение экспрессии на их поверхности CD11b и CD119 [9].

Изменения иммунофенотипа лейкоэмических клеток в результате химиотерапии могут объясняться, с одной стороны, апоптотической гибелью клеток и связанной с ней потерей мембранных антигенов [12, 13]. С другой стороны, в исследованиях *in vitro* установлено, что подобные изменения иммунофенотипа в неапоптотических клетках вызваны воздействием на них глюкокортикостероидов (преднизолон или дексаметазон) [13, 14]. При этом изменения интенсивности экспрессии CD10, выявленные *in vitro*, коррелировали с ответом *in vivo* на 8-й день терапии преднизолоном [14]. В то же время установлено, что

изменения экспрессии маркеров носят временный характер. Так, после окончания этапа терапии, включающего глюкокортикостероиды, интенсивность экспрессии CD10 и CD34 на остаточных лейкоэмических клетках восстанавливается до исходных значений [15].

Заклучение

В работе показано статистически значимое снижение интенсивности экспрессии маркеров CD10 и CD34 и увеличение экспрессии CD20 на лейкоэмических клетках на 15-й и 36-й дни индукционной терапии по сравнению с аналогичными показателями до начала терапии ОЛЛ. Полученные результаты могут быть связаны с применением глюкокортикостероидов, используемых на начальных

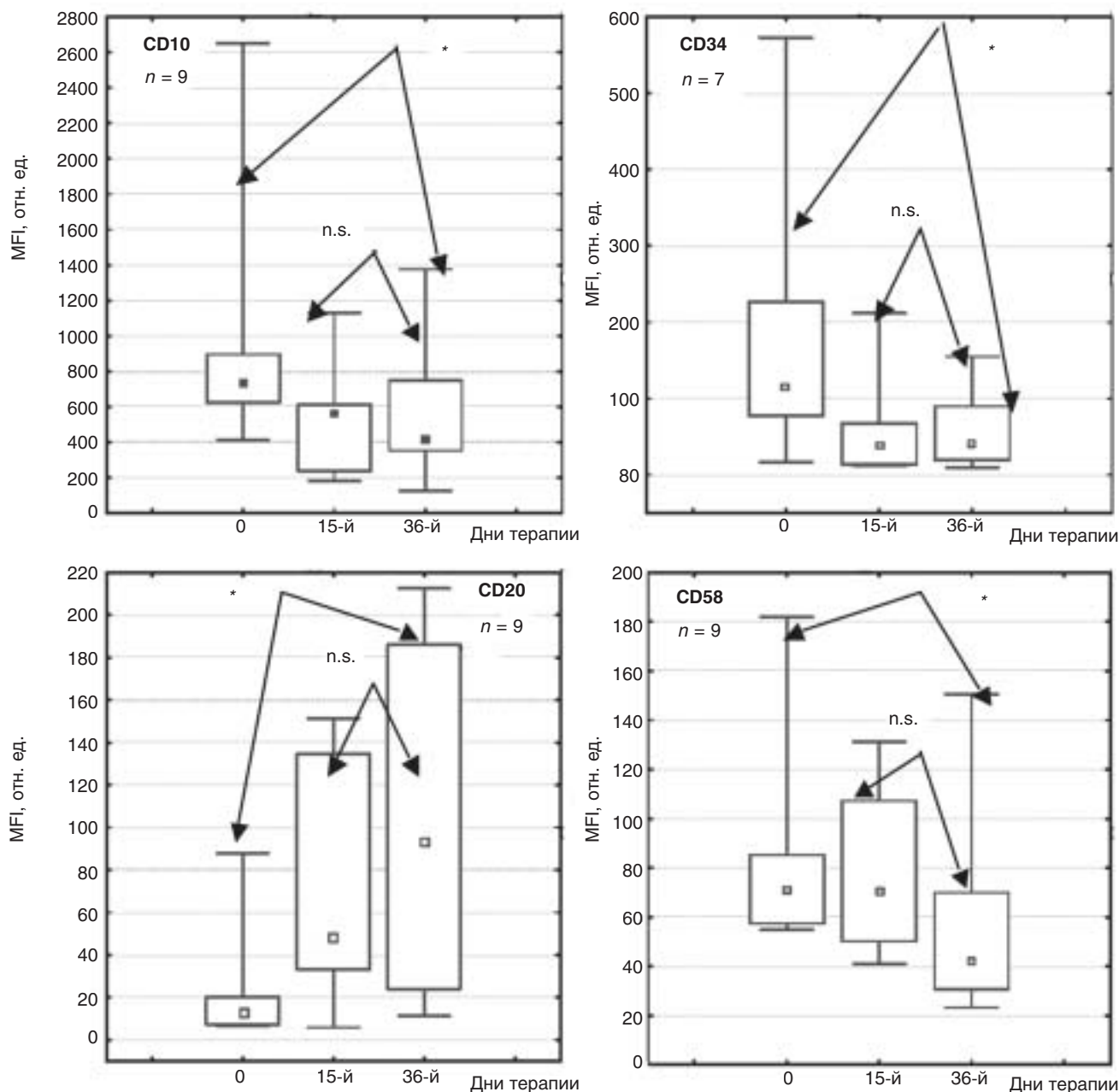


Рис. 3. Изменение экспрессии маркеров CD10, CD34, CD20, CD58 на лейкоэмических клетках у 9 пациентов с первичным В-линейным ОЛЛ, у которых на 15-й и 36-й дни терапии количество лейкоэмических клеток в КМ сохранялось более 0,01%.

* $p < 0,05$; n.s. – $p > 0,05$.

этапах терапии ОЛЛ, которые обладают выраженными модулирующими свойствами в отношении иммунофенотипа лейкоэмических клеток, что необходимо учитывать при определении МРБ.

Литература

1. van Dongen J.J., Seriu T., Panzer-Grümayer E.R., et al. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet* 1998; 352(9142): 1731–8.
2. Dworzak M.N., Fröschl G., Printz D., et al. Prognostic significance and modalities of flow cytometric minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002; 99(6): 1952–8.
3. Coustan-Smith E., Ribeiro R.C., Stow P., et al. A simplified flow cytometric assay identifies children with acute lymphoblastic leukemia who have a superior clinical outcome. *Blood* 2006; 108(1): 97–102.
4. Borowitz M.J., Devidas M., Hunger S.P., et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood* 2008; 111(12): 5477–85.
5. Савва Н.Н., Красько О.В., Белевцев М.В. и др. Прогностическое значение минимальной остаточной болезни для безрецидивной выживаемости детей с острым лимфобластным лейкозом на протоколе ОЛЛ-МВ-2002 (однофакторный и многофакторный анализ). *Онкогематология* 2009; 2: 17–21.
6. Borowitz M.J., Pullen D.J., Winick N., et al. Comparison of diagnostic and relapse flow cytometry phenotypes in childhood acute lymphoblastic leukemia: implications for residual disease detection: a report from the Children's Oncology Group. *Cytometry B Clin Cytom* 2005; 68(1): 18–24.
7. Gaipa G., Basso G., Maglia O., et al. I-BFM-ALL-FCM-MRD-Study Group. Drug-induced immunophenotypic modulation in childhood ALL: implications for minimal residual disease detection. *Leukemia* 2005; 19(1): 49–56.
8. Dworzak M.N., Schumich A., Printz D., et al. CD20 up-regulation in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia during induction treatment: setting the stage for anti-CD20 directed immunotherapy. *Blood* 2008; 112(10): 3982–8.
9. Rhein P., Scheid S., Ratei R., et al. Gene expression shift towards normal B cells, decreased proliferative capacity and distinct surface receptors characterize leukemic blasts persisting during induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2007; 21(5): 897–905.
10. Dworzak M.N., Fritsch G., Panzer-Grumayer E.R., et al. Detection of residual disease in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia by comparative phenotype mapping: method and significance. *Leuk Lymphoma* 2000; 38(3–4): 295–308.
11. Белевцев М.В., Савицкий В.П., Савва Н.Н. и др. Определение остаточных опухолевых клеток в костном мозге детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом методом проточной цитофлюориметрии. *Клиническая лабораторная диагностика* 2006; 10: 42–6.
12. Diaz D., Prieto A., Barcenilla H., et al. Loss of lineage antigens is a common feature of apoptotic lymphocytes. *J Leukoc Biol* 2004; 76(3): 609–15.
13. van der Sluijs-Gelling A.J., van der Velden V.H., Roeffen E.T., et al. Immunophenotypic modulation in childhood precursor-B-ALL can be mimicked in vitro and is related to the induction of cell death. *Leukemia* 2005; 19(10): 1845–7.
14. Gaipa G., Basso G., Aliprandi S., et al. Prednisone induces immunophenotypic modulation of CD10 and CD34 in nonapoptotic B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia cells. *Cytometry B Clin Cytom* 2008; 74(3): 150–5.
15. Dworzak M.N., Gaipa G., Schumich A., et al. Modulation of antigen expression in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia during induction therapy is partly transient: evidence for a drug-induced regulatory phenomenon. Results of the AIEOP-BFM-ALL-FLOW-MRD-Study Group. *Cytometry B Clin Cytom* 2010; 78(3): 147–53.

Информация о соавторах:

Шман Татьяна Викторовна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Республиканского научно-практического центра детской онкологии и гематологии Минздрава Республики Беларусь
Адрес: 223040, Республика Беларусь, Минский район, пос. Лесное-2
Телефон: (375-17) 265-4089
E-mail: t_shman@yahoo.com

Белевцев Михаил Владимирович, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Республиканского научно-практического центра детской онкологии и гематологии Минздрава Республики Беларусь
Адрес: 223040, Республика Беларусь, Минский район, пос. Лесное-2
Телефон: (375-17) 265-4089
E-mail: belevtcev_m@mail.ru

Савицкий Валерий Павлович, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Республиканского научно-практического центра детской онкологии и гематологии Минздрава Республики Беларусь
Адрес: 223040, Республика Беларусь, Минский район, пос. Лесное-2
Телефон: (375-17) 265-4089
E-mail: savitskiy_v@mail.ru

Савва Наталья Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по науке Республиканского научно-практического центра детской онкологии и гематологии Минздрава Республики Беларусь
Адрес: 223040, Республика Беларусь, Минский район, пос. Лесное-2
Телефон: (375-17) 265-4861
Факс: (375-17) 265-4861
E-mail: nsavva@mail.ru

Алейникова Ольга Витальевна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Республики Беларусь, директор Республиканского научно-практического центра детской онкологии и гематологии Минздрава Республики Беларусь
Адрес: 223040, Республика Беларусь, Минский район, пос. Лесное-2
Телефон: (375-17) 265-4861
Факс: (375-17) 265-4861

НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

The 11th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes

May 18–21, 2011
Edinburgh, UK
Tel: +41 22 908-04-88
Fax: +41 22 906-91-40
E-mail: mds@kenes.com
Website: www.kenes.com/mds

International Bioiron Society (IBIS) Meeting

May 22–26, 2011
Vancouver, BC, Canada
Tel: 847-517-7225
Fax: 847-517-7229
E-mail: info@bioiron.org
Website: www.bioiron.org

5th Europaediatrics

June 23–26, 2011
Tel.: +30 210 688-91-30
Fax: +30 210 684-47-77
E-mail: europaediatrics2011@candc-goup.com
Website: www.europaediatrics2011.org

Внутривенные иммуноглобулины в онкологии (обзор литературы)

Д.Ю.Качанов^{1,2}, Р.Т.Абдуллаев^{2,3}, К.В.Добренков², С.Р.Варфоломеева^{1,2}

¹Российский государственный медицинский университет Росздрава, Москва;

²Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России, Москва;

³Научно-практический центр медицинской помощи детям с пороками развития челюстно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы Департамента здравоохранения Москвы

В обзоре представлены данные по использованию внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) у пациентов с онкологическими заболеваниями. Клинические ситуации, при которых ВВИГ применяют в онкологической практике, могут быть самыми разнообразными. Наиболее часто ВВИГ применяют для коррекции гипогаммаглобулинемии, являющейся результатом первичного иммунодефицитного состояния (ИДС) и усугубляющейся в процессе химиотерапии, или вторичного ИДС, возникающего вследствие течения онкологического заболевания или проведения противоопухолевой терапии. Целью заместительной терапии ВВИГ у пациентов с гипогаммаглобулинемией является уменьшение частоты и тяжести бактериальных инфекций. ВВИГ также используют в лечении паранеопластических синдромов, развивающихся у пациентов с онкологическими заболеваниями, и в лечении острой неконтролируемой токсичности химиопрепаратов.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, иммунодефицитные состояния, гипогаммаглобулинемия, паранеопластические синдромы, цитотоксичность, внутривенные иммуноглобулины

Intravenous immunoglobulin in oncology (Review of literature)

D.Yu.Kachanov^{1,2}, R.T.Abdullaev^{2,3}, K.V.Dobrenkov², S.R.Varfolomeeva^{1,2}

¹Russian State Medical University, Moscow;

²Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Moscow;

³Research Center for the Treatment of Children with Craniofacial and Neurological Disorders, Moscow

The paper discusses the use of intravenous immunoglobulins (IVIg) in patients with cancer. Intravenous immunoglobulins are most often used for correction of hypogammaglobulinemia resulting from primary immunodeficiency (ID) and augmenting in the course of chemotherapy, or of secondary ID developing as a result of cancer or antitumor therapy. The aim of substitution IVIg therapy in patients with hypogammaglobulinemia is to reduce the incidence and severity of bacterial infections. Other indications for this therapy are the paraneoplastic syndromes developing in cancer patients and acute uncontrolled drug toxicity.

Key words: cancer, immunodeficiency, hypogammaglobulinemia, paraneoplastic syndromes, cytotoxicity, intravenous immunoglobulins

Использование иммунотерапии (ИТ) в лечении пациентов с онкологическими заболеваниями стало рутинной практикой. В настоящее время применяется несколько видов ИТ. Активная ИТ направлена на выработку специфического иммунного ответа организма в отношении опухоли. Пассивная ИТ проводится с использованием иммунных клеток-эффекторов или антител (АТ), которые могут быть

специфическими по отношению к антигенам, экспрессируемым на опухолевых клетках, или неспецифическими, в последнем случае основной задачей является не подавление опухолевого процесса, а коррекция иммунодефицитного состояния (ИДС), вызванного самой опухолью или противоопухолевой терапией. Пассивная ИТ с использованием неспецифических АТ приобретает особую значимость в лечении злокачественных новообразований (ЗН), так как позволяет значительно снизить риск возникновения угрожающих жизни инфекционных осложнений при проведении высокоинтенсивной химиотерапии.

За последние десятилетия точки зрения на применение пассивной ИТ в клинической практике постоянно менялись. Показания к ее назначению неоправданно расширялись и сужались, лишь в настоящее время удалось добиться определенного компромисса в решении этого вопроса. Основным

Для корреспонденции:

Качанов Денис Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и гематологии педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета Росздрава; старший научный сотрудник отделения детской и подростковой онкологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
E-mail: totti111@list.ru

Статья поступила 28.11.2010 г., принята к печати 21.03.2011 г.

препаратом со строго регламентированными показаниями к применению и доказанной эффективностью является внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ).

Следует отметить, что потребление ВВИГ растет, при этом во многих случаях препарат назначают вне регламентированных показаний (off-label) [1–3]. Так, в 2007 г. в 47 госпиталях Бельгии было проведено исследование, в задачи которого входил анализ применения ВВИГ при различных заболеваниях и соответствия его назначения регламентируемым показаниям [3]. В исследование были включены 9629 пациентов. Частота использования ВВИГ в соответствии с регламентированными показаниями для всей когорты больных составила 54%. У больных ЗН доля случаев, при которых ВВИГ назначался вне регламентированных показаний, составила 3%.

Цель данной статьи – обсуждение показаний к назначению ВВИГ пациентам со ЗН.

ВВИГ в онкологической практике назначают в следующих клинических ситуациях [2, 4–8]:

- в качестве сопроводительной терапии при лечении ЗН, развившихся в результате первичных ИДС (атаксия-телеангиэктазия, синдром Ниймеген, синдром Вискотта–Олдрича и др.);
- при вторичных ИДС у больных со ЗН: острая гипогаммаглобулинемия вследствие ЗН (хронический лимфоцитарный лейкоз – ХЛЛ, множественная миелома – ММ);
- для лечения ИДС, развивающихся вследствие противоопухолевой терапии: посттрансплантационные ИДС (реакция «трансплантат против хозяина» – РТПХ), ИДС, связанные с использованием моноклональных АТ против CD20⁺- и CD19⁺-клеток;
- в терапии ЗН, сопровождающихся паранеопластическим синдромом (миастенический синдром Ламберта–Итона и др.);
- для лечения острой неконтролируемой токсичности химиопрепаратов (высокие дозы метотрексата – HD-MTX).

Использование ВВИГ в качестве сопроводительной терапии при лечении ЗН, развившихся в результате первичных ИДС

Многие первичные ИДС, сопровождающиеся нарушением гуморального звена иммунитета, ассоциированы с развитием ЗН. Так, риск развития ЗН у больных с атаксией-телеангиэктазией в 100 раз выше, чем в общей популяции [9]. При синдроме Ниймеген, для которого характерны иммунодефицит, микроцефалия и хромосомная нестабильность, ЗН развились у 22 из 55 пациентов, включенных в регистр данного заболевания [10]. Преимущественными ЗН, описанными у данных пациентов, являются лейкозы и лимфомы. Первичные ИДС, сопровождающиеся нарушением гуморального звена иммунитета, являются абсолютным показанием к проведению пожизненной заместительной терапии ВВИГ [4]. При этом в случае развития ЗН у таких больных степень выраженности нарушений иммунитета может существенно возрасти в результате проведения противоопухолевой терапии. Цель терапии ВВИГ у данной категории больных – коррекция гипогаммаглобулинемии и предотвращение инфекционных осложнений. Стандартной дозой ВВИГ при первичных ИДС является доза 0,4–0,6 г/кг каждые

2–4 нед [4, 11]. При первичных ИДС, не сопровождающихся агаммаглобулинемией, возможен индивидуальный подбор дозы препарата, достаточной для контроля инфекционных осложнений. Вопрос о длительности интервала между введениями ВВИГ до конца не решен. Изучению дозовых режимов применения ВВИГ посвящено большое количество исследований, однако прямого сравнения режимов с различной длительностью интервалов между введениями препарата не проводилось. Доза препарата может быть модифицирована для достижения концентрации иммуноглобулина G (IgG) в сыворотке крови не менее 500 мг/дл перед следующим введением и клинического эффекта в виде отсутствия инфекционных осложнений. Учитывая тот факт, что в России наблюдается недоучет пациентов с первичными ИДС, отсутствует налаженная система регистрации таких больных, показано обследование детей со ЗН для исключения первичных ИДС [12]. Это в первую очередь относится к детям с частыми инфекционными эпизодами в процессе лечения ЗН. Особая настороженность в плане возможности выявления первичного ИДС требуется в отношении тех пациентов, у которых в процессе лечения ЗН или по данным тщательно собранного анамнеза жизни регистрируются повторные инфекции с поражением кожи и мягких тканей, включая панариции и паронихии, а также детей с частыми инфекциями с поражением желудочно-кишечного тракта. При выявлении различных форм первичного ИДС всем пациентам показана пожизненная терапия ВВИГ.

Использование ВВИГ при вторичных ИДС у больных со ЗН

Многие виды ЗН ассоциированы с нарушением продукции АТ. Наиболее значимыми при рассмотрении заместительной терапии ВВИГ являются ХЛЛ и ММ [13]. Развитие гипогаммаглобулинемии может усиливаться при проведении противоопухолевой терапии. Дополнительными факторами, увеличивающими риск развития инфекционных осложнений, являются такие побочные эффекты противоопухолевой терапии, как нейтропения и дисфункция Т-лимфоцитов. Систематический обзор литературы, проведенный группой экспертов, выявил 7 рандомизированных контролируемых клинических исследований, посвященных профилактическому использованию ВВИГ у взрослых пациентов со ЗН [5]. В 4 исследования были включены больные с гипогаммаглобулинемией, развившейся на фоне ХЛЛ, в 2 – больные с ММ, в 1 – больные с этими двумя заболеваниями. В 5 исследованиях было показано статистически значимое уменьшение количества инфекций, требующих назначения антибактериальной терапии, в группе больных, получавших ВВИГ, в 2 исследованиях эти данные не подтвердились.

С учетом данных литературы, эксперты рекомендуют взрослым пациентам назначать ВВИГ для профилактики инфекционных эпизодов, связанных с гипогаммаглобулинемией на фоне ЗН или с дисфункциональной гаммаглобулинемией, при наличии недавнего эпизода опасной для жизни инфекции; текущего эпизода клинически значимой инфекции (например, пневмонии) [5]. Рекомендуемая доза ВВИГ для взрослых пациентов составляет 0,4 г/кг каждые 3 нед с переоценкой показаний каждые 4–6 мес.

Представляет интерес анализ эффективности применения ВВИГ у детей с острыми лейкозами. В одном исследовании было продемонстрировано статистически значимое уменьшение количества инфекционных эпизодов в течение 1 года при профилактическом применении ВВИГ [14]. В двух других исследованиях было показано, что использование ВВИГ наряду с антибактериальной терапией приводило к статистически значимому сокращению длительности фебрильной лихорадки у больных с острой инфекцией по сравнению с аналогичным показателем у пациентов, получавших только антибактериальную терапию [15, 16].

Учитывая описанные выше исследования, комитет экспертов пришел к выводу о недостаточности доказательной базы для того, чтобы рекомендовать рутинное использование ВВИГ у детей со ЗН, поскольку все упомянутые выше исследования были выполнены на небольших группах больных детей [5]. Исключением могут являться:

- дети с гемобластомами и острой гипогаммаглобулинемией и тяжелой инфекцией в анамнезе или в случае пневмонии и синусита. ВВИГ в этих случаях можно считать препаратом выбора согласно рекомендациям для взрослых;
- дети с гемобластомами, если назначение ВВИГ входит в национальные протоколы лечения и показано при гипогаммаглобулинемии даже при отсутствии инфекций.

Использование ВВИГ для лечения ИДС, развивающихся вследствие противоопухолевой терапии

Терапия ЗН может приводить к развитию гипогаммаглобулинемии. Современные протоколы лечения пациентов со ЗН являются риск-адаптированными, т.е. интенсивность лечения зависит от наличия или отсутствия определенных факторов риска. В связи с этим даже у больных с одним и тем же заболеванием интенсивность терапии может существенно отличаться в зависимости от биологического вида опухоли, распространенности опухолевого процесса и особенностей больного. Выраженность и длительность нарушения иммунитета после проведения терапии стандартными дозами химиопрепаратов могут существенно варьировать в зависимости от использованных комбинаций препаратов и их кумулятивных доз. Наиболее изучены изменения иммунной системы у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), являющимся самым частым ЗН детского возраста. Показано, что в процессе химиотерапии количество В-клеток уменьшается, а через 1 мес от момента окончания терапии регистрируется его увеличение [17]. Развитие гипогаммаглобулинемии, требующей заместительной терапии ВВИГ, как правило, не наблюдается.

Использование в современных протоколах лечения ЗН моноклональных АТ, в частности ритуксимаба, направленного против CD20-антигена В-лимфоцитов, по-видимому, может приводить к более длительному нарушению иммунной системы. Ритуксимаб применяется в лечении В-клеточных лимфом как во взрослой, так и в педиатрической практике, при этом описана возможность возникновения гипогаммаглобулинемии, сопровождающейся повторными инфекционными эпизодами и, следовательно, требующей заместительной терапии ВВИГ [18, 19]. Наиболее часто развитие агаммаглобулинемии и гипогаммаглобулинемии описано при использовании ритуксимаба в сочетании с аутоло-

гичной и аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) [20–22]. Как и при лечении первичных ИДС, целью заместительной терапии ВВИГ у пациентов с гипогаммаглобулинемией является уменьшение частоты и тяжести бактериальных инфекций и поддержание концентрации IgG в сыворотке крови более 500 мг/дл. Доза ВВИГ составляет 0,1–0,2 г/кг каждые 3–4 нед. Возможно использование стартовой дозы ВВИГ 0,4 г/кг.

У реципиентов ГСК имеется наиболее глубокое нарушение различных звеньев иммунной системы. Профилактическое применение ВВИГ у этих пациентов представляется на первый взгляд вполне обоснованным. P.Raananí и соавт. [23] провели метаанализ применения ВВИГ у данной группы больных. Всего в метаанализ были включены 30 рандомизированных контролируемых клинических исследований, общее число пациентов составило 4223. Было показа-

но, что профилактическое применение как поливалентного ВВИГ, так и специфического ВВИГ против цитомегаловируса (ЦМВ-ВВИГ) в данной группе больных не приводило к уменьшению летальности независимо от ее причины [относительный риск (ОР) 0,99, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,88–1,12 для поливалентного ВВИГ и ОР 0,86, 95% ДИ 0,63–1,16 для ЦМВ-ВВИГ]. Кроме того, в 5 из 30 исследований, включенных в метаанализ, оценивали частоту развития документированных инфекций в группе больных, получавших поливалентный ВВИГ, и в контрольной группе больных, которым ВВИГ не вводили. Было показано, что частота развития документированных инфекций в группах больных не различалась (ОР 1,00, 95% ДИ 0,90–1,10). Анализ эффективности применения ВВИГ (поливалентного и специфического ЦМВ-ВВИГ) для профилактики ЦМВ-инфекции также не выявил преимуществ их применения. Введение ВВИГ не влияло на течение РТПХ. Более того, введение поливалентного ВВИГ в посттрансплантационном периоде приводило к повышению частоты развития веноокклюзионной болезни (ОР 2,73, 95% ДИ 1,11–6,71). Авторы обзора сделали вывод об отсутствии доказательств эффективности использования ВВИГ у реципиентов ГСК. Несмотря на это, ряд авторов рекомендуют применение ВВИГ при аллогенной трансплантации ГСК для профилактики вызываемого ЦМВ воспаления легких (ЦМВ-пневмонит) и для предупреждения РТПХ при высоком риске ее развития [2]. В нескольких исследованиях показана эффективность применения ЦМВ-ВВИГ у пациентов, которым была выполнена аллогенная трансплантация ГСК, для предотвращения развития ЦМВ-инфекции [24, 25]. Так, H. Einsele и соавт. [24] показали, что при профилактическом применении ЦМВ-ВВИГ и ацикловира перорально ЦМВ-инфекция развилась только у 2 из 93 пациентов. Исследования по изучению эффективности ЦМВ-ВВИГ для профилактики реактивации ЦМВ-инфекции у реципиентов ГСК в настоящее время продолжаются.

Использование ВВИГ в терапии ЗН, сопровождающихся паранеопластическим синдромом

Паранеопластические синдромы являются редким осложнением некоторых видов ЗН [6]. Одним из проявлений паранеопластических синдромов у онкологических больных являются поражения нервной системы, такие как синдром Гийена–Барре, паранеопластические энцефалиты, миастенический синдром Ламберта–Итона. Часто неврологические симптомы служат первым проявлением заболевания, опережая симптомы, обусловленные непосредственно ростом опухоли. В последние годы было показано, что в основе развития большинства подобных синдромов лежит образование АТ, направленных как против антигенов опухолевых клеток, так и против антигенов клеток нервной системы. Необходимо подчеркнуть, что ИТ оказывается эффективной лишь у небольшого числа пациентов. Одним из объяснений этому является раннее и необратимое повреждение структур нервной системы. Несмотря на это, при выявлении паранеопластического синдрома показано проведение ИТ, поскольку у части больных она может приводить к клинически значимому улучшению. Наряду с плазмаферезом и глюкокортикосте-

роидами ВВИГ являются препаратами, наиболее часто используемыми при данных синдромах [6]. В зависимости от ответа на терапию ВВИГ все паранеопластические неврологические синдромы могут быть разделены на 2 группы. К первой группе относятся заболевания, при которых ответ на терапию ВВИГ отмечается достаточно часто (миастенический синдром Ламберта–Итона, синдром Гийена–Барре и др.), ко второй – синдромы, при которых ответ на терапию ВВИГ отмечается значительно реже (синдромы, ассоциированные с анти-Нш АТ) [26]. У пациентов с заболеваниями второй группы ВВИГ используются в качестве терапии 2-й линии в случае отсутствия ответа на терапию глюкокортикостероидами.

ВВИГ для лечения острой неконтролируемой токсичности химиопрепаратов

Еще одной областью применения ВВИГ являются осложнения химиотерапии, в частности при использовании HD-MTX. Имеются данные об эффективности ВВИГ при поражении кожи (акральная дерматит) и при вызываемой внутривенным введением метотрексата острой нейротоксичности (псевдобульбарный парез) [7, 8]. Так, H. Tezer и соавт. [7] использовали ВВИГ в дозе 0,4 г/кг в течение 5 последовательных дней у 13-летнего больного ОЛЛ, у которого развился акральная дерматит после введения HD-MTX (2 г/м²). Введение ВВИГ привело к клиническому улучшению с последующим выздоровлением.

Таким образом, анализ литературы показывает, что применение препаратов ВВИГ у пациентов со ЗН является обоснованным и эффективным методом лечения самых разнообразных клинических ситуаций. Дальнейшая интенсификация терапии ЗН как у взрослых, так и у детей, более широкое использование таргетных препаратов и трансплантации ГСК наряду с улучшением выявления первичных ИДС приведут к увеличению числа больных, которым будет проводиться терапия ВВИГ. Проведение дальнейших исследований поможет выявить дополнительные показания к применению этих препаратов в клинической онкологии.

Литература

1. Robinson P., Anderson D., Brouwers M., et al. Evidence-based guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic and neurologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007; 21(2, suppl 1): 3–8.
2. Australian Health Ministers' Conference. Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia. December 2007. www.nba.gov.au.
3. Simoons S. The use of intravenous immunoglobulins in Belgium. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 154(2): 173–6.
4. Shehata N., Palda V., Bowen T., et al. The use of immunoglobulin therapy for patients with primary immune deficiency: an evidence-based practice guideline. *Transfus Med Rev* 2010; 24(suppl 1): 28–50.
5. Anderson D., Ali K., Blanchette V., et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007; 21(2, suppl 1): 9–56.
6. Honnorat J., Antoine J.C. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 22.
7. Tezer H., Kuskonmaz B., Kara A., et al. Intravenous immunoglobulin in the treatment of severe methotrexate-induced acral erythema. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30(5): 391–3.

8. Kinirons P., Fortune A., Enright H., et al. Acute pseudobulbar palsy due to methotrexate with rapid response to intravenous immunoglobulin. *J Neurol* 2005; 252(11): 1401–3.
9. Morrell D., Cromartie E., Swift M. Mortality and cancer incidence in 263 patients with ataxia telangiectasia. *J Natl Cancer Inst* 1986; 77(1): 89–92.
10. International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group. Nijmegen breakage syndrome. *Arch Dis Child* 2000; 82(5): 400–6.
11. Goddard E.A. Intravenous immunoglobulin. *Curr Allergy Clin Immunol* 2008; 21(1): 26–31.
12. Кондратенко И.В. Первичные иммунодефициты. *Медицинская иммунология* 2005; 7(5–6): 467–76.
13. United Kingdom Department of Health, clinical guidelines for IVIG use, 2nd ed. 2008. URL: http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_085235.
14. Gimesi A., Eibl M., Koos R., et al. Immunoglobulin prophylaxis during intensive treatment of acute lymphoblastic leukemia in children. *Acta Paediatr Hung* 1992; 32: 115–25.
15. Gebauer E., Tomic J., Stevanovic S. Intravenous immunoglobulin in the treatment of infections in children with acute leukemias. *Med Pregl* 1994; 47(1–2): 52–5.
16. Sumer T., Abumelha A., al-Mulhim I., et al. Treatment of fever and neutropenia with antibiotics versus antibiotics plus intravenous gammaglobulin in childhood leukemia. *Eur J Pediatr* 1989; 148(5): 401–2.
17. Alanko S., Pelliniemi T.T., Salmi T.T. Recovery of blood B-lymphocytes and serum immunoglobulins after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1992; 69(6): 1481–6.
18. Irie E., Shiota Y., Suzuki C., et al. Severe hypogammaglobulinemia persisting for 6 years after treatment with rituximab combined chemotherapy due to arrest of B lymphocyte differentiation together with alteration of T lymphocyte homeostasis. *Int J Hematol* 2010; 91(3): 501–8.
19. Cabanillas F., Liboy I., Pavia O., Rivera E. High incidence of non-neutropenic infections induced by rituximab plus fludarabine and associated with hypogammaglobulinemia: a frequently unrecognized and easily treatable complication. *Ann Oncol* 2006; 17(9): 1424–7.
20. Hicks L.K., Woods A., Buckstein R., et al. Rituximab purging and maintenance combined with auto-SCT: long-term molecular remissions and prolonged hypogammaglobulinemia in relapsed follicular lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43(9): 701–8.
21. Guérin V., Yakouben K., Lescœur B., et al. Prolonged agammaglobulinemia despite unaltered B-cell lymphopoiesis after peritransplant-rituximab administration in a child. *Transplantation* 2008; 86(9): 1322–3.
22. Nishio M., Fujimoto K., Yamamoto S., et al. Hypogammaglobulinemia with a selective delayed recovery in memory B cells and an impaired isotype expression after rituximab administration as an adjuvant to autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Haematol* 2006; 77(3): 226–32.
23. Raanani P., Gafter-Gvili A., Paul M., et al. Immunoglobulin prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2009; 27(5): 770–81.
24. Einsele H., Vallbracht A., Friese M., et al. Significant reduction of cytomegalovirus (CMV) disease by prophylaxis with CMV hyperimmune globulin plus oral acyclovir. *Bone Marrow Transplant* 1988; 3(6): 607–17.
25. Ostendorf P., Ehninger G., Dopfer R., et al. Bone marrow transplantation in acute leukemia, chronic myeloid leukemia, severe aplastic anemia and stage IV neuroblastoma. Effect of antiviral prevention with anti-CMV-hyperimmunoglobulin and acyclovir. *Klin Wochenschr* 1986; 64(10): 453–66.
26. Voltz R. Intravenous immunoglobulin therapy in paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol* 2006; 253 (Suppl. 5): 33–8.

Информация о соавторах:

Абдуллаев Руслан Тагирович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела онкологии Научно-практического центра медицинской помощи детям с пороками развития челюстно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы Департамента здравоохранения Москвы, старший научный сотрудник отделения детской и подростковой онкологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России
Адрес: 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38
E-mail: vasudevon@mail.ru

Добренков Константин Викторович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения детской и подростковой онкологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117
E-mail: dobrenkov@hotmail.com

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и гематологии педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета Росздрава, заведующая отделением детской и подростковой онкологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
E-mail: varfolomeeva-07@mail.ru

Издательство «Династия» выпускает научно-практический журнал Национального научного общества инфекционистов «Инфекционные болезни»

Главный редактор

академик РАМН, профессор **В.И.Покровский**,
директор Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Заместитель главного редактора

академик РАМН, профессор **В.В.Малеев**,
заместитель директора по научной и клинической работе, руководитель отделения инфекционной патологии взрослых
Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора



www.phdynasty.ru

Журнал ориентирован на широкий круг специалистов – инфекционистов, терапевтов, участковых и семейных врачей, педиатров, научных работников, преподавателей ВУЗов, организаторов здравоохранения. На страницах журнала обсуждаются проблемы этиологии, патогенеза, клинических проявлений инфекционных заболеваний, новых средств и методов их диагностики, профилактики и лечения (включая антибактериальную и противовирусную терапию, использование иммуноглобулинов и интерферонов, а также интенсивную терапию неотложных состояний).

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.

Адрес: 119019, Москва, Г-19, а/я 229, Издательство «Династия». тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: red@mm-agency.ru

По вопросам подписки обращаться: тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: podpiska@mm-agency.ru

Отдел рекламы: тел.: (495) 517-7055, тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: reklama@mm-agency.ru

Принципы выбора препарата для лечения железодефицитной анемии у детей

И.С.Тарасова, В.М.Чернов

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
Минздравсоцразвития России, Москва

В статье на основании данных литературы и собственного опыта сформулированы и представлены принципы лечения железодефицитной анемии (ЖДА) у детей. Лечение ЖДА у детей должно быть безопасным и эффективным. Для этого необходимо соблюдать следующие принципы: применять в лечении детей современные препараты железа, адекватные возрасту лекарственные формы, индивидуально рассчитанные дозы, контролировать эффективность лечения по фиксированным критериям. Парентеральные препараты железа должны применяться в лечении ЖДА при наличии показаний. Сформулированы принципы безопасной и эффективной терапии парентеральными препаратами железа.

Ключевые слова: дети, железодефицитная анемия, препараты железа, безопасность, эффективность

Drug choice for the treatment of iron deficiency anemia in childhood

I.S.Tarasova, V.M.Chernov

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Moscow

The fundamentals of iron deficiency anemia (IDA) treatment in children are formulated on the base of published data and authors' experience. The treatment of children with IDA should be safe and effective. Its obligatory conditions are as follows: use of modern iron preparations, dosage forms adequate to patients' age, individually estimated doses, efficiency control by fixed criteria. Parenteral iron administration should be used in the treatment of IDA only if indicated. Fundamentals of safe and effective therapy by parenteral iron administration are defined.

Key words: children, iron deficiency anemia, iron preparations, safety, efficiency

Основные принципы лечения железодефицитной анемии (ЖДА), сформулированные Л.И.Идельсоном в 1981 г. [1], по сей день не утратили своей актуальности и заключаются в следующем:

1. Возместить дефицит железа без назначения лекарственных железосодержащих препаратов невозможно.
2. В лечении ЖДА следует преимущественно использовать препараты железа для перорального приема.
3. Терапия ЖДА не должна прекращаться после нормализации концентрации гемоглобина (Hb).
4. Гемотрансфузии при ЖДА должны проводиться только строго по жизненным показаниям.

Таким образом, основным принципом лечения ЖДА является назначение препаратов железа. Вопрос состоит лишь в том, как правильно выбрать препарат железа. Достаточно открыть любой справочник лекарственных средств, чтобы убедиться в том, что на российском фармацевтическом рынке представле-

но большое количество препаратов железа для лечения ЖДА [2, 3]. Изобилие лекарственных препаратов для лечения ЖДА вызывает определенные трудности у лечащего врача в выборе конкретного препарата. С такими трудностями сталкиваются врачи всех специальностей и прежде всего врачи-педиатры. Это связано с тем, что различный возраст детей, масса тела от нескольких килограммов до массы тела взрослого человека требуют от врача индивидуального расчета дозы для каждого ребенка и применения лекарственной формы препарата железа, адекватной возрасту. Необходимость длительной терапии ЖДА (несколько месяцев), стремление минимизировать нежелательные явления лечения также придают выбору препарата железа особое значение.

Врач выбирает препарат железа с учетом клинической ситуации, возможности его приобретения родителями пациента, переносимости лекарственного средства больным, так как планируется его длительное применение, личного опыта работы с препаратами железа. На выбор препарата врачом также оказывают влияние рекламные материалы, публикуемые в специальных журналах и раздаваемые на выставках.

В данной статье мы хотим обсудить несколько положений, касающихся лечения ЖДА у детей: рабочую группировку препаратов железа, пути введения и дозы, виды препаратов железа, особенности и свойства различных препаратов железа, контроль эффективности лечения и др.

Для корреспонденции:

Тарасова Ирина Станиславовна, кандидат медицинских наук, ученый секретарь Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России

Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117

Телефон: (495) 936-9076

Факс: (495) 935-5510

E-mail: tarasova@niidg.ru

Статья поступила 23.02.2011 г., принята к печати 21.03.2011 г.

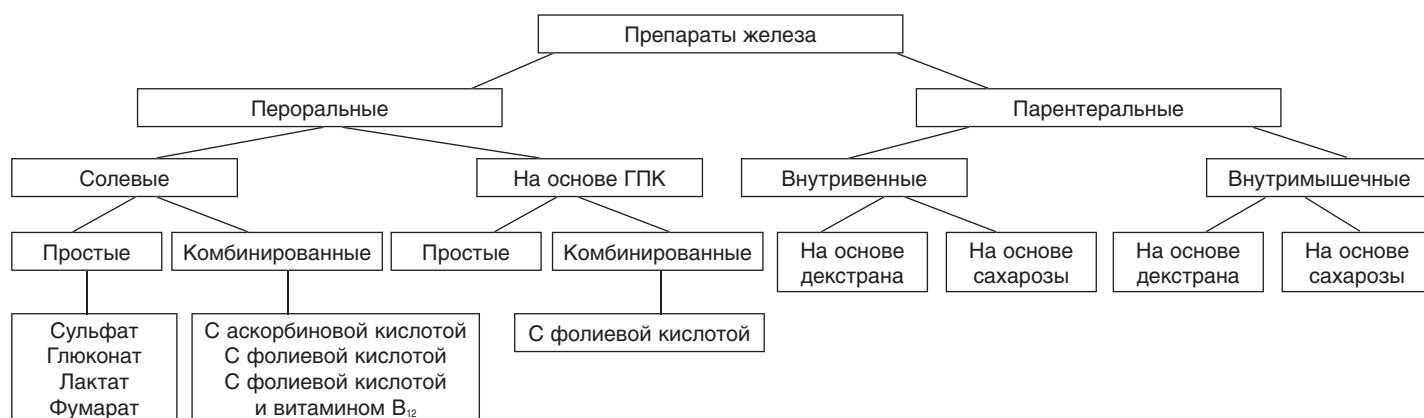


Рисунок. Рабочая группировка современных препаратов железа.

Задача данной публикации – помочь врачам, прежде всего педиатрам, разобраться в многообразии препаратов, используемых для лечения ЖДА, и выбрать современный, эффективный и безопасный препарат железа, наиболее подходящий ребенку в конкретной клинической ситуации.

Рабочая группировка препаратов железа

На рисунке представлена рабочая группировка препаратов железа, которая создана для того, чтобы врачи могли лучше ориентироваться в многообразии препаратов железа и их особенностях. Согласно этой группировке, препараты железа в зависимости от пути введения в организм делятся на пероральные и парентеральные, последние в свою очередь делятся на внутривенные и внутримышечные. Дальнейшее разделение препаратов железа проведено по другому признаку: в зависимости от химического состава препараты железа могут быть простыми (сульфат, глюконат, лактат, фумарат), содержащими чаще всего соли железа, и комбинированными, в состав которых, кроме соединений железа, входят другие вещества (аскорбиновая, фолиевая кислоты, витамин B₁₂). Кроме солевых препаратов железа, имеется группа препаратов на основе гидроксид-полимальтозного комплекса (ГПК) трехвалентного железа, которые выпускаются как в «чистом виде», так и в сочетании с другими веществами (например, фолиевой кислотой). Парентеральные препараты железа, как внутривенные, так и внутримышечные, могут быть комплексами, содержащими декстран или сахарат.

Пероральные препараты железа

Пероральный путь введения является простым, доступным, не требует больших затрат, больной принимает препарат самостоятельно или с помощью родителей по рекомендации врача, однако такой путь сопровождается нежелательными явлениями в связи с токсичностью препаратов (особенно

солевых), в основном для желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что определяет низкую комплаентность лечения [4].

Пероральные препараты железа могут быть разделены на 2 группы (см. рисунок):

- солевые препараты железа, преимущественно двухвалентного;
- препараты железа (III) на основе ГПК.

Сравнительная характеристика солевых препаратов железа и препаратов железа (III) на основе ГПК представлена в табл. 1.

Всасывание железа из пищи и пероральных препаратов железа происходит преимущественно в двенадцатиперстной кишке (90%) и частично в верхних отделах тонкой кишки (10%). Метаболизм солевых препаратов железа и препаратов железа (III) на основе ГПК принципиально различен, что определяет различную частоту и выраженность нежелательных явлений и, следовательно, переносимость этих препаратов.

Солевые препараты железа

Всасывание и утилизация железа из солевых препаратов представляют собой сложный биохимический процесс. Всасывание железа из солевых препаратов происходит за счет пассивной диффузии согласно градиенту концентрации и в меньшей степени активно, т.е. является неконтролируемым организмом процессом, для которого характерны быстрая скорость и дозозависимость. Этим объясняется возможность отравления солевыми препаратами железа при их передозировке. Вторым этапом является диссоциация солей железа, которая также происходит в ЖКТ. При этом отмечаются как желательные, так и нежелательные явления. К первым относят быстрое поступление солей железа в кровь благодаря их низкой молекулярной массе и выделение с калом в виде нерастворимых осадков неусвоенного железа, соединившегося с фитином, таннином, фосфатами; ко вторым – локальное раздражение слизис-

Таблица 1. Основные характеристики солевых препаратов железа и препаратов железа (III) на основе ГПК

Характеристика	Солевые препараты железа	Препараты железа на основе ГПК
Валентность железа	Двухвалентные	Трехвалентные
Механизм всасывания	Пассивная диффузия	Активная абсорбция
Влияние пищи и других лекарственных средств на всасывание	Влияет	Не влияет
Скорость всасывания	Быстрая	Медленная
Окислительный стресс (Fe ²⁺ → Fe ³⁺)	Присутствует	Отсутствует
Переход из сыворотки в депо	Медленный	Быстрый
Длительность лечения, после которой регистрируется прирост концентрации Hb, нед	4	4
Нежелательные явления со стороны ЖКТ	Часто	Редко

Таблица 2. **Возрастные терапевтические дозы пероральных солевых препаратов железа для лечения ЖДА у детей** (цит. по [5])

Возрастная группа	Суточная доза элементарного железа
Дети до 3 лет	3 мг/кг
Дети старше 3 лет	45–60 мг
Подростки	До 120 мг

той оболочки ЖКТ, приводящее к появлению жалоб и клинических симптомов токсичности, таких как чувство переполнения желудка, тошнота, рвота, запор или понос. Следующим этапом, также происходящим в ЖКТ, является реакция окисления – переход двухвалентного железа в трехвалентное. Данная реакция сопровождается высвобождением электронов, которые способствуют образованию свободных радикалов (оксидативный стресс), вызывающих перекисное окисление липидов (ПОЛ) и оказывающих прямое повреждающее действие на клетки, прежде всего печени. Клинически это максимально выражено при отравлениях солями железа: после прямого прижигающего слизистую оболочку ЖКТ действия и неконтролируемого всасывания солей железа развиваются поражение внутренних органов и полиорганная недостаточность. В физиологических условиях трехвалентное железо в плазме крови связывается с транспортным белком – трансферрином, доставляющим железо во все органы и ткани, в том числе в костный мозг, в котором в эритроидных клетках-предшественниках происходит синтез Hb, и в клетки ретикулоэндотелиальной системы (печень, селезенка, костный мозг), в которых железо хранится в виде трехвалентных соединений – ферритина (растворимого) и гемосидерина (нерастворимого).

Таким образом, основными проблемами и нежелательными явлениями применения солевых препаратов железа являются:

- возможность передозировки и даже отравлений вследствие неконтролируемого организмом всасывания;
- взаимодействие с другими лекарственными препаратами и пищей;
- выраженный металлический привкус;
- окрашивание эмали зубов и десен, иногда стойкое;
- частый отказ пациентов от лечения (до 30–35% от начавших лечение), т.е. низкая комплаентность.

Необходимо помнить, что все эти нежелательные явления солевых препаратов железа обусловлены особенностями их химического строения или токсичностью для организма, причем даже в терапевтических дозах.

Врач, проводящий лечение ЖДА солевыми препаратами железа, обязан контролировать его эффективность и токсичность. С учетом высокой токсичности солевых препаратов железа в соответствии с рекомендациями ВОЗ их следует назначать в дозе не более 3 мг/кг в сутки [5] (табл. 2). Прием солевых препаратов железа не следует сочетать с приемом пищи и других лекарственных средств. Необходимо предупреждать родителей пациентов о необходимости хранения препаратов железа в недоступном для детей месте. Отравления солевыми препаратами железа встречаются редко, но часто сопровождаются летальным исходом. Например, в Новосибирской области отравления солевыми препаратами железа составили в структуре отравлений у детей всего 1,6%, но в 41,2% случаев закончились летально [6].

Препараты железа (III) на основе ГПК

Особенностями строения препаратов железа (III) на основе ГПК являются его высокая молекулярная масса, наличие ядра гидроокиси железа, состоящего из 260 атомов, с высоким содержанием железа (около 27%), окруженного полимальтозной оболочкой, что делает эту молекулу похожей на молекулу ферритина [7].

При использовании препаратов железа (III) на основе ГПК всасывание железа является активным и контролируемым самим организмом процессом, что делает невозможной передозировку этих препаратов. При их приеме не возникает раздражения слизистой оболочки ЖКТ, полностью отсутствует этап окисления с переходом двухвалентного железа в трехвалентное и явлениями, характерными для солевых препаратов железа (высвобождение электронов, образование свободных радикалов, активация ПОЛ, повреждение клеток). Таким образом, нежелательные явления, описанные при использовании солевых препаратов железа, практически полностью отсутствуют при лечении препаратами железа (III) на основе ГПК (см. табл. 1).

Основными свойствами и преимуществами препаратов железа (III) на основе ГПК являются:

- высокая эффективность; темпы прироста концентрации Hb при применении солевых препаратов железа и препаратов железа (III) на основе ГПК примерно одинаковые;
- высокая безопасность, отсутствие риска передозировки, интоксикации и отравлений;
- отсутствие потемнения десен и зубов;
- приятный вкус;
- отличная переносимость, определяющая высокую комплаентность;
- отсутствие взаимодействия с другими лекарственными средствами и продуктами питания;
- антиоксидантные свойства.

В мире наметилась явная тенденция смены токсичных солевых препаратов железа на препараты железа (III) на основе ГПК, при лечении которыми отмечается высокая комплаентность и значительно меньший процент нежелательных явлений.

Основные пероральные препараты железа, используемые в лечении ЖДА, приведены в табл. 3.

Лекарственные формы препаратов железа

Разработку различных лекарственных форм препаратов железа можно считать одним из достижений мировой фармакологии. Наличие различных лекарственных форм препаратов железа особенно важно в педиатрической практике. В табл. 4 представлены лекарственные формы пероральных препаратов железа, используемые в лечении ЖДА у детей различного возраста. В арсенале врача имеются препараты, удобные для лечения новорожденных детей (капли), детей раннего (капли, сироп), дошкольного (сироп, раствор для приема внутрь, драже) и школьного (капсулы, таблетки, раствор для приема внутрь, драже) возраста, а также подростков и взрослых (таблетки, капсулы, раствор для приема внутрь).

Дозы препаратов железа

Для лечения ЖДА у детей в настоящее время могут быть рекомендованы дозы солевых препаратов железа, разработанные экспертами ВОЗ [5] (см. табл. 2). Более того, такие

же рекомендации содержатся в Пособии для врачей по диагностике и лечению ЖДА, утвержденном Департаментом здравоохранения Москвы [8].

Пероральные препараты железа (III) на основе ГПК назначают детям независимо от возраста в дозе 5 мг/кг в сутки.

Контроль эффективности лечения препаратами железа

Важным моментом в лечении ЖДА является контроль его эффективности. Излечением от ЖДА считается не достижение нормальной концентрации Hb, а преодоление тканевой сидеропении, т.е. пополнение запасов железа в депо. Единственным признанным в мире маркером запасов железа в организме является сывороточный ферритин (СФ). Идеальным ведением больного ЖДА могло бы быть определение концентрации СФ в момент диагностики ЖДА (кон-

центрация СФ снижена) и после окончания курса лечения ЖДА. Об эффективности проведенной терапии препаратами железа свидетельствует нормализация концентрации СФ по данным биохимического анализа, однако такое исследование является дорогостоящим (одно определение 320–420 руб.) и связано с забором крови из вены. В связи с этим во многих странах мира, в том числе и в экономически развитых, определение концентрации СФ не используется в качестве контроля эффективности лечения ЖДА.

Если возможность определения концентрации СФ отсутствует, врач может ориентироваться в плане ранней оценки эффективности терапии препаратами железа на ретикулоцитарную реакцию – повышение количества ретикулоцитов на 1–2% (10–20‰) на 7–10-й день от начала приема препаратов железа по сравнению с их исходным количеством.

Таблица 3. Пероральные препараты, применяемые для лечения ЖДА, и содержание в них элементарного железа

Препарат	Состав препарата (в 1 драже, в 1 таблетке, в 1 мл капель или сиропа)	Форма выпуска	Содержание элементарного железа
Солевые препараты железа			
Актиферрин	Сульфат железа 113,85 мг, D, L-серин 129 мг в 1 капсуле	Капсулы, 10 капсул в блистере, 2 или 5 блистеров в упаковке	Fe ²⁺ : 34,5 мг в 1 капсуле
Актиферрин	Сульфат железа 47,2 мг, D, L-серин 35,6 мг, глюкоза и фруктоза 151,8 мг, калия сорбат 1 мг в 1 мл каплей	Капли для приема внутрь, 30 мл во флаконе	Fe ²⁺ : 9,48 мг в 1 мл
Актиферрин	Сульфат железа 171 мг, D, L-серин 129 мг, глюкоза, фруктоза в 5 мл сиропа	Сироп, 100 мл во флаконе	Fe ²⁺ : 34 мг в 5 мл
Гемофер	Хлорид железа 157 мг в 1 мл	Капли для приема внутрь, 10 или 30 мл во флаконе-капельнице из темного стекла	Fe ²⁺ : 44 мг в 1 мл
Сорбифер Дурулес	Сульфат железа 320 мг, аскорбиновая кислота 60 мг в 1 таблетке	Таблетки, покрытые оболочкой, 30 или 50 таблеток во флаконе	Fe ²⁺ : 100 мг в 1 таблетке
Тардиферон	Сульфат железа 256,3 мг, мукопротеоза 80 мг, аскорбиновая кислота 30 мг в 1 таблетке	Таблетки, покрытые оболочкой, 10 таблеток в блистере, 3 блистера в упаковке	Fe ²⁺ : 80 мг в 1 таблетке
Тотема	В 10 мл раствора содержится 50 мг глюконата железа, 1,33 мг глюконата марганца, 0,7 мг глюконата меди, глицерол, глюкоза, сахароза, лимонная кислота, цитрат натрия и др.	Раствор для приема внутрь, ампулы по 10 мл, 20 штук в упаковке	Fe ²⁺ : 5 мг в 1 мл
Фенюльс	Сульфат железа 150 мг, аскорбиновая кислота 50 мг, рибофлавин 2 мг, тиамин 2 мг, никотинамид 15 мг, пиридоксин гидрохлорид 1 мг, пантотеновая кислота 2,5 мг в 1 капсуле	Капсулы, 10 капсул в блистере, 1 блистер в упаковке	Fe ²⁺ : 45 мг в 1 капсуле
Ферлатум	Протеин сукцилат железа 800 мг в 15 мл	Раствор для приема внутрь, 15 мл во флаконе, 10 флаконов в упаковке	Fe ²⁺ : 40 мг в 15 мл
Ферретаб комп.	Фумарат железа 154 мг, фолиевая кислота 0,5 мг в 1 капсуле	Капсулы, 10 капсул в блистере, 3 блистера в упаковке	Fe ²⁺ : 50 мг в 1 капсуле
Ферроградумет	Сульфат железа 325 мг в 1 таблетке	Таблетки, покрытые оболочкой, 10 таблеток в блистере, 3 блистера в упаковке	Fe ²⁺ : 105 мг в 1 таблетке
Ферронал	Глюконат железа 300 мг в 1 таблетке	Таблетки, покрытые оболочкой, 10 таблеток в блистере, 1 блистер в упаковке	Fe ²⁺ : 35 мг в 1 таблетке
Ферроплекс	Сульфат железа 50 мг, аскорбиновая кислота 30 мг в 1 драже	Драже, в упаковке 100 штук	Fe ²⁺ : 10 мг в 1 драже
Хеферол	Фумарат железа 350 мг в 1 капсуле	Капсулы, во флаконе 30 штук	Fe ²⁺ : 115 мг в 1 капсуле
Препараты железа (III) на основе ГПК			
Мальтофер	ГПК	Раствор для приема внутрь, 30 мл во флаконе с капельницей	Fe ³⁺ : 50 мг в 1 мл раствора (20 капель)
Мальтофер	ГПК	Жевательные таблетки, 10 таблеток в блистере, 3 или 50 блистеров в упаковке	Fe ³⁺ : 100 мг в 1 таблетке
Мальтофер	ГПК	Сироп, 150 мл во флаконе	Fe ³⁺ : 10 мг в 1 мл
Мальтофер-Фол	ГПК, фолиевая кислота 0,35 мг в 1 таблетке	Жевательные таблетки, 10 таблеток в блистере, 3 блистера в упаковке	Fe ³⁺ : 100 мг в 1 таблетке
Феррум Лек	ГПК	Жевательные таблетки, 10 таблеток в стрипе, 3 стрипа в упаковке	Fe ³⁺ : 100 мг в 1 таблетке
Феррум Лек	ГПК	Сироп, 100 мл во флаконе	Fe ³⁺ : 10 мг в 1 мл

Следующая возможность контроля эффективности лечения препаратами железа появляется к концу 4-й недели терапии: должно произойти повышение концентрации Hb на 10 г/л и гематокрита на 3% по сравнению с их исходными значениями. Такие критерии эффективности лечения ЖДА используют наши американские коллеги [9].

Особенно важно, по нашему мнению, использовать критерии ранней эффективности лечения ЖДА (ретикулоцитарная реакция и прирост концентрации Hb к концу 4-й недели терапии) в тех случаях, когда диагноз ЖДА был установлен на основании клинических симптомов болезни и рутинных лабораторных методов (общий анализ крови) и не подтвержден данными биохимического исследования.

Продолжительность лечения ЖДА

Необходимо строго следить за продолжительностью лечения препаратами железа. Никто не может отменить препараты железа, ни больной, ни тем более врач, после достижения нормальной концентрации Hb. Клинический опыт показывает, что продолжительность лечения пероральными препаратами железа при ЖДА легкой степени составляет не менее 3 мес, при среднетяжелой анемии – 4–4,5 мес, при тяжелой анемии – 6 мес. Нормализация концентрации СФ в более ранние сроки, как правило, не наступает. Продолжительность лечения ЖДА с помощью парентеральных препаратов железа определяется общим дефицитом железа в организме больного, и, как только он будет восполнен, терапия должна быть прекращена.

Неэффективность лечения ЖДА препаратами железа

ЖДА хорошо поддается лечению, выздоровление наступает в большинстве случаев. Неэффективность лечения ЖДА препаратами железа может быть обусловлена применением низких доз препаратов и неоправданно коротких курсов лечения. Возможны также проблемы с всасыванием железа, причем считается, что людей с нарушенным всасыванием не так уж мало.

Крайне редко не удается достичь излечения ЖДА с помощью стандартной терапии препаратами железа. Недавно американские ученые установили, что отсутствие ответа на лечение препаратами железа при ЖДА обусловлено наличием различных мутаций в гене *TMPRSS6* [10]. Найденные мутации определяют плохой ответ на терапию препаратами железа и хроническое течение заболевания. Предполагают, что обнаруженные мутации приводят к избыточному синтезу гепцидина – белка, который регулирует в организме 2 важных процесса – всасывание железа в двенадцатиперстной кишке и высвобождение его из макрофагов в процессе реутилизации [10, 11].

Парентеральные препараты железа

Парентеральное введение препаратов железа показано в тех случаях, когда неэффективны или противопоказаны пероральные препараты. Показаниями для назначения парентеральных препаратов железа (внутривенных или внутримышечных) являются:

- тяжелая форма ЖДА, в настоящее время встречающаяся довольно редко;
- непереносимость пероральных препаратов железа;
- резистентность к лечению пероральными препаратами железа;
- коррекция анемии у больных с патологией ЖКТ (язвенная болезнь или операция на ЖКТ, даже в анамнезе);
- анемия, ассоциированная с хроническими болезнями кишечника (язвенный колит, болезнь Крона);
- лечение и профилактика анемии при хронической болезни почек в преддиализный и диализный периоды;
- аутодонорство перед операцией;
- коррекция анемии при наличии противопоказаний к переливанию эритроцитарной массы, в том числе по религиозным убеждениям (например, свидетели Иеговы);
- необходимость быстрого насыщения организма железом.

После определения показаний к назначению парентерального препарата железа конкретному больному необходимо рассчитать общий дефицит железа в организме по формуле [12]:

Общий дефицит железа = Масса тела больного, кг × × (Hb (норма), г/л – Hb больного, г/л) × 0,24 + Депо железа, мг

Коэффициент 0,24 = 0,0034 × 0,07 × 1000:

- содержание железа в Hb – примерно 0,34%;
- объем крови – 7% от массы тела;
- перевод граммов в миллиграммы.

Депо железа у пациентов с массой тела:

- менее 35 кг – 15 мг/кг, целевой Hb 130 г/л;
- более 35 кг – 500 мг, целевой Hb 150 г/л.

Зная общий дефицит железа в организме (в мг) и количество железа в 1 ампуле препарата (например, 100 мг),

Таблица 4. Лекарственные формы пероральных препаратов железа, предназначенные для детей различного возраста, и содержание в них элементарного железа

Препарат	Форма выпуска	Содержание элементарного железа
Новорожденные дети		
Мальтофер	Капли	2,5 мг в 1 капле
Дети до 3 лет		
Актиферрин	Капли	0,53 мг в 1 капле
Актиферрин	Сироп	6,8 мг в 1 мл
Гемофер	Капли	1,6 мг в 1 капле
Мальтофер	Капли	2,5 мг в 1 капле
Мальтофер	Сироп	10 мг в 1 мл
Феррум Лек	Сироп	10 мг в 1 мл
Дети в возрасте 3–6 лет		
Актиферрин	Сироп	6,8 мг в 1 мл
Мальтофер	Сироп	10 мг в 1 мл
Тотема	Раствор для приема внутрь	5 мг в 1 мл
Ферроплекс	Драже	10 мг в 1 драже
Феррум Лек	Сироп	10 мг в 1 мл
Дети в возрасте 7–12 лет		
Актиферрин	Капсулы	34,5 мг в 1 капсуле
Гемофер	Таблетки	105 мг в 1 таблетке
Мальтофер пролонгатум	Таблетки	100 мг в 1 таблетке
Тардиферон	Таблетки	80 мг в 1 таблетке
Тотема	Раствор для приема внутрь	5 мг в 1 мл
Ферроплекс	Драже	10 мг в 1 драже
Феррум Лек	Таблетки	100 мг в 1 таблетке
Подростки и взрослые		
Актиферрин	Капсулы	34,5 мг в 1 капсуле
Гемофер	Таблетки	105 мг в 1 таблетке
Мальтофер пролонгатум	Таблетки	100 мг в 1 таблетке
Мальтофер	Раствор для приема внутрь	100 мг в 1 флаконе
Тардиферон	Таблетки	80 мг в 1 таблетке
Феррум Лек	Таблетки	100 мг в 1 таблетке

можно рассчитать необходимое количество ампул на курс лечения по формуле:

$$\text{Количество ампул для введения} = \frac{\text{Общий дефицит железа}}{100 \text{ мг}}$$

После проведения этих расчетов можно наметить план лечения больного с учетом кратности введения парентеральных препаратов (2–3 раза в неделю).

Лечение парентеральными препаратами железа должно быть эффективным и безопасным для больного. Для этого необходимо соблюдать следующие принципы:

- лечение парентеральными препаратами железа следует проводить только при наличии соответствующих показаний;
- парентеральные препараты железа являются госпитальными препаратами, и их введение должно проводиться под постоянным врачебным контролем;
- перед началом лечения парентеральными препаратами железа необходимо рассчитать общий дефицит железа в организме;
- нельзя вводить парентеральные препараты в дозе, превышающей рассчитанный общий дефицит железа в организме;
- опасного перенасыщения организма железом можно избежать, определяя коэффициент насыщения трансферрина железом;
- рекомендуется применять современные парентеральные препараты железа, свойства которых значительно улучшены;
- если в инструкции к препарату предписано проведение предварительной тест-дозы, необходимо обязательно выполнить это требование.

Некоторые современные препараты железа для парентерального введения приведены в табл. 5.

Внутривенные препараты железа

Внутривенный путь введения препаратов железа наиболее гарантированно доставляет железо в костный мозг. При внутривенном введении препаратов железа необходимо тщательно наблюдать за больным, и такое лечение должно проводиться в условиях стационара. Внутривенное введение препаратов железа может сопровождаться их токсическим действием, индуцировать появление «свободного» железа, вызывать анафилактикоидные реакции (на декстран), перегрузку железом, повышение риска развития инфекций и злокачественных новообразований.

Существует несколько способов внутривенного введения препаратов железа: в виде внутривенной инъекции (если это разрешено в инструкции к препарату), в виде внутривенной инфузии, в виде длительной инфузии с одновременным введением всей дозы, равной общему дефициту железа в организме. Последний вид введения внутривенных препаратов железа пока находится в стадии разработки и требует применения специально разработанных для этого препаратов железа, поскольку имеющиеся в настоящее время препараты железа токсичны при введении в больших дозах.

Внутривенная инъекция представляет собой медленное (не менее чем за 5 мин) струйное введение неразведенного или разведенного в физиологическом растворе препарата. Внутривенная инфузия предусматривает медленное капель-

Таблица 5. Некоторые современные парентеральные препараты железа

Препарат	Состав препарата	Количество препарата в ампуле	Компания-производитель, страна	Наличие регистрации препарата в РФ
Для внутримышечного введения				
Феррум Лек	Гидроксид железа (III) с полиизомальтозой в водном изотоническом растворе	100 мг в 2 мл	«Лек», Словения	+
Мальтофер – раствор для внутримышечных инъекций	Гидроксид железа (III) с полимальтозой	100 мг в 2 мл	«Вифор Интернэшнл», Швейцария	+
Космофер	Железо (III)-гидроксид декстран (низкомолекулярный)	100 мг в 2 мл	«Фарма-космос», Дания	+
Ферростат	Железо (III)-гидроксид сорбитоловый комплекс	100 мг в 2 мл	«Лэнс-Фарм», Россия	+
Для внутривенного введения				
Венофер	Железо (III)-гидроксид сахарозный комплекс	100 мг в 5 мл	«Вифор Интернэшнл», Швейцария	+
Ликферр100	Железо (III)-гидроксид сахарозный комплекс	100 мг в 5 мл	ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия	+

ное введение препарата, разведенного в физиологическом растворе. Например, при проведении лечения препаратом Венофер® содержимое 1 ампулы (100 мг препарата) разводят в 100 мл физиологического раствора и вводят через инфузионную систему за 30 мин. Если необходимо ввести 2 ампулы (200 мг препарата), то их содержимое разводят в 200 мл физиологического раствора и вводят за 1 ч. Более высокая скорость внутривенной инфузии может привести к возникновению осложнений.

Внутримышечные препараты железа

Внутримышечный путь введения препаратов железа намного проще, так как не требует организации внутривенного доступа, а также обладает достаточно высокой эффективностью. Эти явно положительные моменты привели к тому, что внутримышечные препараты железа чаще стали применяться в практике.

Следует помнить, что все описанные выше нежелательные явления, связанные с применением внутривенных препаратов железа, могут встречаться и при использовании внутримышечных препаратов железа.

Внутримышечное введение препарата железа должно проводиться медленно и глубоко в мышечный массив с соблюдением техники, обычно описанной в инструкции к препарату.

Заключение

В лечении ЖДА необходимо применять современные препараты железа, свойства которых в последние годы улучшены. Оригинальный метаболизм и свойства пероральных препаратов железа (III) на основе на ГПК позволяют рекомендовать их широкое применение в педиатрической практике. Разработаны и успешно применяются терапевтические планы лечения ЖДА. Лечение ЖДА у детей должно быть индивидуализировано. Под этим понимается обязательный расчет дозы каждому больному ребенку и применение лекарственных форм препаратов, адекватных возрасту. Лечение ЖДА должно проводиться под контролем, поскольку при применении препаратов железа возможны нежелательные явления. Следует проводить контроль эффективности терапии препаратами железа по специальным критериям. Эффективность и безопасность парентеральных препаратов железа в по-

следние годы значительно повысились, прежде всего благодаря разработке новых препаратов железа. Строгое соблюдение общих принципов лечения парентеральными препаратами железа позволит сделать его успешным и безопасным для больного. Парентеральные препараты железа являются госпитальными и должны вводиться в стационаре или лечебном учреждении под постоянным врачебным контролем.

Литература

- Идельсон Л.И. Гипохромные анемии. М.: Медицина; 1981.
- Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Ежегодный сборник: <http://www.rlsnet.ru>.
- Vidal 2011. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М.: АстраФармСервис; 2011.
- Macdougall I.C. Strategies for iron supplementation: oral versus intravenous. *Kidney Int* 1999; 69(suppl): S61–6.
- WHO, UNICEF, UNU. IDA: prevention, assessment and control: report of joint WHO/UNICEF/UNU consultation. Geneva: WHO; 1998.
- Кольцов О.В. Особенности клинической картины, диагностики и лечения случайных отравлений ферросодержащими препаратами у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2002.
- Мальтофер. Монография по препарату. 3-е изд. М.: Мега Про; 2001.
- Румянцев А.Г., Коровина Н.А., Чернов В.М. и др. Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей: Метод. пособие для врачей. М.; 2004.
- Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recom Rep* 1998; 47(RR-3): 1–29.
- Finberg K., Heeney M., Campagna D., et al. Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet* 2008; 40(5): 569–71.
- Маянский Н.А., Семикина Е.Л. Гепцидин: основной регулятор обмена железа и новый диагностический маркер. *Вопросы диагностики в педиатрии* 2009; 1(1): 18–23.
- Венофер. Монография по препарату. 2-е изд. М.: Мега Про; 2001.

Информация о соавторе:

Чернов Вениамин Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117
Телефон: (495) 936-9076
Факс: (495) 935-5510
E-mail: chernov@niidg.ru

Медицинская помощь больным с ингибиторными формами гемофилии

Национальный семинар, Москва, 10–12 ноября 2010 г.

10–12 ноября 2010 г. в Москве состоялся национальный семинар «Медицинская помощь больным с ингибиторными формами гемофилии». Организаторами данного мероприятия выступили Всероссийское общество гемофилии (ВОГ), Гематологический научный центр (ГНЦ) Минздравсоцразвития России (Москва), Российский НИИ гематологии и трансфузиологии (РосНИИГТ) Федерального медико-биологического агентства (ФМБА) России (Санкт-Петербург), Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии (ФНКЦ ДГОИ) Минздравсоцразвития России (Москва) и компания «Фармстандарт» (Москва). В работе семинара приняли участие представители аппарата ФМБА, Федерального государственного учреждения «Росплазма» и 127 специалистов, в том числе научные сотрудники, представляющие 4 федеральных НИИ и центра гематологического профиля, практические врачи, в том числе 62 из различных регионов РФ. На 4 заседаниях было сделано 15 докладов.

Председатели семинара член-корреспондент РАМН, проф. В.М.Городецкий, директор НИИ переливания крови ГНЦ Минздравсоцразвития России и член-корреспондент РАМН, проф. А.Г.Румянцев, директор ФНКЦ ДГОИ Минздравсоцразвития России в кратких вступительных речах приветствовали собравшихся, акцентировали внимание собравшихся на важности рассматриваемой проблемы и пожелали им успешной работы.

С докладом «Основные задачи Всероссийского общества гемофилии в современных условиях» выступил президент ВОГ Ю.А.Жулев. В частности, он сказал, что ВОГ создало первый в России регистр больных наследственными коагулопатиями (НК) и число больных, включенных в данный регистр, постоянно увеличивается. Так, в 2005 г. было зарегистрировано 6455 больных, в 2006 г. – 7182, в 2007 г. – 7374, а в 2010 г. – 7629 больных, из них 1905 составляют дети и подростки в возрасте до 18 лет. С гемофилией А (ГА) наблюдается 4720 (61,9%) больных, с гемофилией В (ГВ) – 701 (9,2%), с болезнью Виллебранда – 1254 (16,4%), с другими НК – 954 (12,5%) больных.

Основным направлением своей деятельности ВОГ видит защиту интересов больных гемофилией и другими НК на федеральном и региональном уровнях. Представители ВОГ постоянно участвуют в работе Общественного совета по защите прав пациентов при Росздравнадзоре, осуществляют взаимодействие с Росздравнадзором, участвуют в совещаниях с руководством Минздравсоцразвития России и Росздравнадзора. Одним из приоритетных направлений деятельности ВОГ является создание Всероссийского союза пациентов, задачами которого являются:

- разработка и лоббирование изменений в законодательстве различного уровня;
- участие в создании новых принципов лекарственного обеспечения граждан;
- координация для обмена информацией, выработки единых позиций, проведения совместных мероприятий;
- обмен опытом, привлечение экспертов;
- защита прав пациентов;
- лоббирование принятых решений в средствах массовой информации, общественных и государственных органах.

Ю.А.Жулев отметил, что благодаря централизованным закупкам лекарственных препаратов по Федеральной программе «7 нозологий» начиная с 2005 г. отмечается неуклонный рост закупок концентратов фактора VIII (FVIII), в 2010 г. закуплено 592 млн МЕ, в 2011 г. планируется закупка 672 млн МЕ. Соответственно растет и количество концентрата FVIII в МЕ на душу населения в год, в 2010 г. этот показатель составил 4,17 МЕ, в 2011 г. планируется довести его значение до 4,73 МЕ на душу населения.

По данным Всемирной организации гемофилии (World Federation of Hemophilia – WFH), доступ к заместительной терапии определяется именно этим показателем. В Румынии этот показатель составляет 0–1 МЕ на душу населения в год и речь идет о борьбе за выживание больных; в Болгарии, Литве, Латвии – 1–3 МЕ на душу населения в год и можно рассчитывать на функциональную независимость пациентов; целостность суставов можно обеспечить только в том случае, если на душу населения в год приходится 3–6 МЕ концентратов FVIII (Россия, Португалия, Чехия), а обеспеченность концентратами FVIII 5–7 МЕ на душу населения в год, гарантирующая полную интеграцию больных в общество, пока возможна только в экономически развитых странах, таких как Италия, Франция, Венгрия, Германия.

На 1-м заседании «**Ингибиторная форма гемофилии, этиология и тактика лечения**» было сделано 3 доклада.

Проф. Л.П.Папаян (РосНИИГТ ФМБА России) рассказала о механизмах осуществления гемостаза в норме и при введении рекомбинантного активированного FVII (rFVIIa). Гемостаз – процесс, с помощью которого организм предотвращает кровопотерю в случае повреждения или разрыва сосуда. Этот процесс включает образование рыхлого кровяного сгустка (тромбоцитарной пробки) в месте повреждения сосуда (первичный гемостаз) с последующим свертыванием крови и формированием плотного кровяного сгустка (вторичный гемостаз). Первым ответом на повреждение или разрыв сосуда является немедленный спазм поврежденного сосуда (вазоконстрикция), который может длиться в течение нескольких минут или даже часов, что приводит к уменьшению кровотока в месте повреждения. В течение нескольких

секунд после повреждения активация компонентов субэндотелия, таких как коллаген, обеспечивает прилипание тромбоцитов к субэндотелию. Это приводит к активации тромбоцитов и образованию агрегатов тромбоцитов (тромбоцитарной пробки). Вторичный гемостаз начинается сразу же после повреждения сосуда и включает целый ряд взаимодействий между факторами свертывания крови (ФСК), которые происходят на поверхности клеток, несущих тканевый фактор (ТФ), и активированных тромбоцитов. Это приводит к выбросу тромбина и образованию гемостатической пробки в месте повреждения сосуда. Выделяют 3 фазы гемостаза: фазу инициации свертывания, фазу усиления процесса свертывания и фазу распространения процесса свертывания. В фазу инициации свертывания происходят следующие процессы: повреждение стенки сосуда приводит к контакту крови с субэндотелиальными клетками; ТФ высвобождается из эндотелиальных клеток и связывает FVIIa или FVII (на поверхности субэндотелиальных клеток), который соответственно превращается в FVIIa. ФСК синтезируются печенью, но находятся в плазме крови в неактивной форме для предотвращения тромбообразования. Единственный фактор, который присутствует в плазме крови в активированной форме, – это FVIIa, однако в плазме крови находится небольшое его количество, всего 1%. Комплекс ТФ–FVIIa активирует FIX и FX. FXa связывается с FVa на поверхности активированных тромбоцитов. В фазу усиления процесса свертывания под действием комплекса FXa–FVa малое количество протромбина превращается в тромбин, который активирует FV, FVIII, FXI и тромбоциты в зоне повреждения. Под действием FXIa FIX активируется и превращается в FIXa. Активированные тромбоциты связывают FVa, FVIIIa и FIXa. В фазу распространения процесса свертывания под действием комплекса FVIIIa–FIXa происходит активация FX на поверхности активированных тромбоцитов. FXa вместе с FVa превращает большое количество протромбина в тромбин, происходит так называемый тромбиновый взрыв, который приводит к образованию стабильного сгустка фибрина. Структура фибрина зависит от количества и скорости образования тромбина. Нарушение генерации тромбина приводит к образованию более порозной, более проницаемой, менее плотной фибриновой гемостатической пробки, которая менее устойчива к фибринолитическому воздействию (растворению).

Затем Л.П.Папаян остановилась на механизме действия препаратов rFVIIa. При введении в организм rFVIIa вызывает сильный стартовый сигнал – rFVIIa занимает все места на ТФ с быстрым образованием тромбина. Свободный FVIIa, который в норме отсутствует, взаимодействует с фосфолипидами мембраны тромбоцитов. При воздействии фармакологических концентраций rFVIIa происходит прямая активация FX на поверхности локально активированных тромбоцитов. Эта активация будет вызывать «тромбиновый взрыв» независимо от FVIII и FIX, а также ТФ, который приведет к образованию стабильного сгустка. Высокие дозы rFVIIa связываются с поверхностью локально активированных тромбоцитов, что также приведет к образованию «тромбинового взрыва» и соответственно к образованию стабильного сгустка. Доклад Л.П.Папаян был красочно иллюстрирован и выслушан с большим интересом.

С докладом «Ингибиторная гемофилия: риски возникновения, современные методы лечения» выступила доктор мед. наук Н.И.Зозуля (ГНЦ Минздравсоцразвития России). Она подчеркнула, что ингибиторы – ключевая проблема в лечении гемофилии. Частота возникновения ингибиторов у пациентов с тяжелой формой ГА (активность FVIII 1% и менее) составляет 20–33%, у пациентов с легкой и среднетяжелой ГА (активность FVIII 1–30%) – 0,9–7%, у пациентов с тяжелой формой ГВ – 3–6,5%.

Во Всероссийском реестре пациентов с ингибиторной формой гемофилии, который ведет ГНЦ Минздравсоцразвития России, по данным на август 2010 г. состояли 5421 больной гемофилией, из них 178 (3%) больных с ингибиторной формой.

Наличие ингибитора повышает риск возникновения длительных некупируемых кровотечений с последующим развитием гемофилической артропатии, хронических синовитов, псевдоопухолей и других осложнений, приводит к частым госпитализациям пациентов, заставляет менять тактику гемостатической терапии, увеличивает стоимость лечения больных.

Среди факторов риска развития ингибиторов выделяют генетические и связанные с лечением. К генетически обусловленным хорошим прогностическим факторам относят отсутствие ингибиторов у членов семьи, активность FVIII или FIX 2% и более, принадлежность больного к европеоидной расе, наличие определенных генных мутаций, связанных с гемофилией, – малых делеций, мутаций C1–C2 доменов, миссенс-мутаций. К генетически обусловленным плохим прогностическим факторам относят наличие ингибитора у членов семьи, активность FVIII или FIX менее 1–2%, принадлежность больного к афроамериканской или испанской расе, наличие больших делеций, инверсии 22-го или 1-го интрона. К хорошим прогностическим факторам, связанным с лечением, относят постоянное лечение одним препаратом ФСК, более 100 дней введения (ДВ) препарата, регулярную профилактику, начатую в возрасте старше 1 года, отсутствие нарушений в иммунной системе. К плохим негенетическим факторам относят частую смену препаратов, первые 10–50 ДВ препаратов, лечение по требованию, хирургическое лечение, инфекции, вакцинации.

Наиболее часто (в 73% случаев) ингибиторы развиваются в первые 10 лет жизни ребенка и в 50–60 лет вследствие кумулятивного эффекта общего количества инфузий ФСК, более частого проведения оперативных вмешательств различного характера.

Вероятность формирования ингибитора зависит от возраста больного, в котором было сделано первое введение ФСК. При введении ФСК в возрасте до 1 мес ингибиторы развиваются в 41% случаев, 1–6 мес – в 30%, 6–12 мес – в 23%, 12–18 мес – в 20%, после 18 мес – в 18% случаев.

Риск возникновения ингибиторов повышается до 65%, если заместительная терапия впервые проводится при хирургическом вмешательстве, при плановой терапии с целью профилактики такой риск составляет 22%, при лечении по требованию – 23%.

Риск развития ингибиторов выше у ранее не леченных пациентов.



Клиническими признаками возникновения ингибитора являются: продолжение кровотечения у больного, несмотря на проводимое лечение концентратом недостающего ФСК в расчетной дозе и при соблюдении режима введения; необходимость введения все большего количества препарата для остановки кровотечения.

В соответствии с Протоколом ведения больных «Гемофилия» принципы лечения больных с ингибиторной формой гемофилии включают остановку кровотечения и элиминацию ингибитора. С целью остановки кровотечения при низком титре ингибитора (менее 5 единиц Бетезда – БЕ) применяют инфузии повышенных (в 2,5–3 раза превышающих терапевтические) доз концентратов FVIII или FIX; при высоком титре ингибитора (5 БЕ и более) вводят препараты с шунтирующим механизмом действия:

- препараты rFVIIa (Коагил-VII или НовоСэвен) в дозе 90–120 мкг/кг каждые 2–3 ч или 270 мкг/кг однократно;
- антиингибиторный коагулянтный комплекс (ФЕЙБА ТИМ 4 ИММУНО, далее по тексту ФЕЙБА) в дозе 75–100 МЕ/кг каждые 12 ч;
- ФСК II, IX, X в комбинации (Уман Комплекс) в дозе 75 МЕ/кг каждые 12 ч.

Для элиминации ингибитора проводят индукцию иммунной толерантности (ИИТ). Основными протоколами ИИТ являются:

- Боннский протокол, предусматривающий при высоком титре ингибитора введение концентрата FVIII в дозе 100–150 МЕ/кг каждые 12 ч, а при кровотечении использование препаратов rFVIIa в дозе 90–120 мкг/кг каждые 2 ч или ФЕЙБА в дозе 50–100 МЕ/кг до купирования геморрагического синдрома, при низком титре ингибитора введение концентрата FVIII в дозе 50–100 МЕ/кг ежедневно или через день;
- протокол Мальме, предусматривающий экстракорпоральную иммуноадсорбцию протеином А; иммуносупрессивную терапию (циклофосфан, преднизолон); введение концентрата FVIII в нейтрализующей дозе и в дозе обеспечения гемостаза (40–100%); терапию внутривенным иммуноглобулином G;
- протокол Van-Creveld (низкодозный), предусматривающий введение концентрата FVIII в дозе 25 МЕ/кг каждый день.

Трудности в проведении ИИТ заключаются в ежедневной терапии в течение 2–36 мес и значительных расходах на лечение (например, у взрослого больного с высоким титром ингибитора стоимость ИИТ в течение 36 мес составляет 17 253 000 евро).

Эффективность ИИТ зависит от титра ингибитора на момент начала терапии: при титре ингибитора более 50 БЕ вероятность успеха составляет только 13%, при титре ингибитора менее 10 БЕ – 69%.

Средняя продолжительность ИИТ до достижения успеха также зависит от титра ингибитора: при титре ингибитора 10 БЕ и более она составляет 21,7 мес, при титре ингибитора менее 10 БЕ – 14,4 мес.

Проф. В.М.Чернов, заместитель директора ФНКЦ ДГОИ Минздравсоцразвития России, выступил с докладом «Эволюция рекомбинантных факторов свертывания крови». В частности, он сказал, что препараты для заместительной терапии гемофилии могут быть получены из плазмы доноров или с помощью современной рекомбинантной ДНК-технологии. Плазменные препараты подразделяют на не содержащие фактор Виллебранда (vWF), препараты с низкой активностью vWF и препараты с активностью vWF, равной или превышающей физиологическую. Рекомбинантные препараты подразделяют на полноцепочечные и с удаленным В-доменом.

По степени очистки (или специфической активности) препараты разделяют на препараты низкой степени очистки, специфическая активность которых составляет менее 10 МЕ на 1 мг белка; препараты средней степени очистки, специфическая активность которых составляет 10–100 МЕ на 1 мг белка; и препараты высокой степени очистки, специфическая активность которых составляет 100–1000 МЕ на 1 мг белка.

В.М.Чернов кратко рассказал о технологии получения концентратов FVIII с помощью рекомбинантной ДНК-технологии: из генома человека выделяют ген, кодирующий продукцию FVIII, с помощью вектора (плазмиды) ДНК FVIII встраивают в ядро клеток почки детенышей хомячков, которые способны вырабатывать FVIII. Клетки главного клеточного банка хранят в жидком азоте при температуре –196°C, часть из них размораживают и готовят рабочий клеточный банк, при этом клетки помещают в питательную среду, находящуюся в ферментаторах. В среду добавляют раствор белков плазмы человека. Из питательной среды отбирают нарабатанные молекулы рекомбинантного FVIII и концентрируют с помощью ультрафильтрации. Молекулы рекомбинантного FVIII очищают с помощью хроматографических методов. Проводят 2 этапа инактивации вирусов. Препарат стабилизируют (альбумином или сахарозой), фильтруют и лиофилизируют.

Рекомбинантная технология в настоящее время используется для получения различных лекарственных средств.

Основными преимуществами рекомбинантных ФСК являются: независимость производства от донорской плазмы; высокая степень очистки, позволяющая получить специфическую активность более 1000 МЕ на 1 мг белка; абсолютная вирусная безопасность.

Существует 3 поколения ФСК. Препараты 1-го поколения характеризуются тем, что альбумин используется в процессе производства и присутствует в конечном продукте. При производстве препаратов 2-го поколения альбумин используется в процессе производства, но отсутствует в конечном продукте; стабилизация осуществляется сахарозой. При производстве препаратов 3-го поколения альбумин не используется в процессе производства и не содержится в конечном продукте; стабилизация осуществляется сахарозой.

В настоящее время среди препаратов, применяемых в лечении гемофилии в России, рекомбинантные ФСК составляют 10–12%. С учетом международной тенденции можно прогнозировать рост закупок рекомбинантных препаратов для лечения гемофилии.

На 2-м заседании «Клинические исследования и наблюдения препарата Коагил-VII» было сделано 5 докладов. Открыл заседание проф. В.Ю.Зоренко (ГНЦ Минздравсоцразвития России), который рассказал о дизайне клинического исследования препарата Коагил-VII. В.Ю.Зоренко подчеркнул, что ГНЦ Минздравсоцразвития России – это первое учреждение, в котором проведено клиническое исследование безопасности и терапевтической эффективности препарата Коагил-VII (I–III фазы, протокол № КИ-10/09).

Препарат Коагил-VII® (эптаког альфа, rFVIIa), выпускаемый ЗАО «ГЕНЕРИУМ» (Покров, Владимирская область), – это первый отечественный ФСК, полученный с помощью современной рекомбинантной ДНК-технологии и предназначенный для лечения больных с ингибиторной формой гемофилии. Препарат выпускается в виде лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного введения по 1,2; 2,4; 4,8 мг во флаконе.

Цель исследования – оценить безопасность и терапевтическую эффективность препарата Коагил-VII у больных ГА с высоким титром ингибитора (более 5 БЕ) к FVIII.

Задачи исследования:

1. Оценить влияние препарата Коагил-VII на показатели общего анализа крови и свертывающей системы крови в сравнении с препаратом НовоСэвен.
2. Оценить безопасность и определить частоту возможных нежелательных явлений при применении препарата Коагил-VII.
3. Установить возможность профилактики кровотечений у больных ГА с высоким титром ингибитора с помощью препарата Коагил-VII.
4. Оценить эффективность препарата Коагил-VII для остановки кровотечений и профилактики их развития при проведении хирургических операций у больных с ингибиторной формой ГА.
5. Уточнить дозы препарата Коагил-VII, требуемые для достижения клинического эффекта в исследуемых группах пациентов.
6. Установить длительность применения препарата Коагил-VII для достижения клинического эффекта.

В исследование были включены 3 группы пациентов:

- 1-я группа – 10 больных с ингибиторной формой ГА без признаков кровотечений (кровоизлияний);
- 2-я группа – 10 больных с ингибиторной формой ГА и развившимися кровотечениями (кровоизлияниями);
- 3-я группа – 5 больных с ингибиторной формой ГА, которым выполняли различные ортопедические операции.

Дата начала исследования 23.11.2009 г., дата окончания исследования 08.09.2010 г.

Охарактеризовав исследование в целом, В.Ю.Зоренко предоставил слово для докладов своим коллегам, участвовавшим в проведении исследования.

От группы авторов с докладом «Сравнение гемостатического действия препаратов Коагил-VII и НовоСэвен у больных ингибиторной формой гемофилии» выступил Г.М.Галстян (ГНЦ Минздравсоцразвития России). В исследование были включены 10 больных ингибиторной формой ГА в возрасте от 20 до 54 лет. Коагил-VII и НовоСэвен вводили однократно в дозе 90 мкг/кг. По дизайну исследование было рандомизированным двойным слепым перекрестным, т.е. больные получали согласно рандомизации сначала тот или иной препарат, а затем другой препарат, период «отмывки» составлял трое суток. Всего выполнено 19 введений, 1 больному вводили только Коагил-VII, НовоСэвен не вводили.

Для оценки гемостатического действия препаратов использовали следующие методы: хронометрические коагулологические тесты (активированное частичное тромбопластиновое время – АЧТВ, тромбиновое время, протромбиновое время – ПТВ), определяли активность FVII в плазме крови, а также выполняли тромбоэластографию (ТЭГ) и тест генерации тромбина (ТГТ). У 2 больных дополнительно изучали эффекты препаратов с помощью пространственного роста сгустка. Лабораторные показатели определяли до введения каждого препарата, через 15, 30, 60 и 120 мин, а также через 6, 9, 12 и 24 ч после его введения.

Введение обоих препаратов FVIIa приводило к сопоставимому повышению в плазме активности FVII, которая достигала пика через 15 мин и сохранялась в течение 1 суток.

Под действием обоих препаратов происходило сопоставимое уменьшение ПТВ, сохранявшееся в течение 2 ч.

ТЭГ позволяет получить графическое отображение образования сгустка, при этом определяют время до начала образования сгустка (R, мин), скорость достижения плотности сгустка (K, мин), скорость укрепления сгустка (α), максимальную прочность сгустка (MA) и другие параметры.

Оба препарата по данным ТЭГ оказывали сопоставимое гемостатическое действие. Статистически значимые различия между двумя препаратами по данным ТЭГ были выявлены только на 60-й минуте: Коагил-VII вызывал большее укорочение периода R и коагуляционного индекса (CI), чем НовоСэвен. Эффект препаратов сохранялся по данным ТЭГ в течение 2 ч, через 24 ч по данным ТЭГ действие препаратов уже не выявлялось.

ТГТ позволяет измерить кинетику и количество тромбина, образующегося в плазме крови при стандартной активации системы свертывания, при этом определяют следующие параметры: эндогенный тромбиновый потенциал – ЭТП (площадь под кривой) – количество тромбина, которое образова-

лось за определенный промежуток времени; максимальную концентрацию тромбина, время достижения максимальной концентрации тромбина или скорость генерации тромбина (в мин), t_{lag} (lag time) – длительность периода до начала свертывания крови (в мин).

Измерения ЭТП показали, что введение обоих препаратов приводит к увеличению количества образовавшегося тромбина, статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с исходным значением были выявлены на 15-й и 60-й минутах после введения препарата Коагил-VII, а после введения препарата НовоСэвен – во всех временных точках, вплоть до 12 ч после введения.

В ГНЦ РАМН (ныне ГНЦ Минздравсоцразвития России) разработан новый метод диагностики нарушений системы свертывания крови – метод регистрации пространственной динамики роста сгустка. В данном методе рекальцифицированный образец исследуемой плазмы крови с добавленным ингибитором контактной активации помещается в плоскую тонкую кювету. Затем в кювету помещается специальная вставка, на торце которой иммобилизован основной активатор свертывания крови в организме – ТФ. Свертывание начинается не во всем объеме, как при использовании всех других методов, а на одной поверхности. От этой поверхности начинает расти тромб. Светорассеяние от растущего сгустка непрерывно регистрируется цифровой фотокамерой. На полученной серии изображений видно, как меняются размеры, форма и плотность сгустка во времени. Наиболее информативным параметром процесса является скорость роста сгустка. Данный метод позволяет измерять пространственную динамику роста фибринового сгустка и отчетливо регистрировать все физиологические стадии процесса свертывания (инициация, рост, остановка) в условиях, максимально приближенных к условиям свертывания крови *in vivo*. В рамках данного исследования этот метод был использован у 2 больных.

В результате сравнительного исследования гемостатического действия препаратов Коагил-VII и НовоСэвен у больных ингибиторной формой ГА были сделаны следующие выводы: оба препарата в равной степени повышают активность FVII в плазме крови и, по данным ТЭГ и ТГТ, оказывают сходное гемостатическое действие. Более быстрое образование сгустка и спонтанное образование сгустков в течение первых 2 ч после введения препарата Коагил-VII свидетельствует о необходимости соблюдения осторожности при использовании препарата у больных без гемофилии. Однако, для того чтобы делать окончательные выводы, необходимо проведение дальнейших клинических исследований с включением большего числа пациентов.

Т.Ю.Полянская (ГНЦ Минздравсоцразвития России) рассказала об опыте применения препарата Коагил-VII при ортопедических операциях у больных с ингибиторной формой ГА. Возраст больных составлял от 26 до 52 лет, активность FVIII – 0,1–0,6%, титр ингибитора – 5–463 БЕ. Все больные были инфицированы вирусом гепатита С. Больным были выполнены следующие виды операций: эндопротезирование коленных ($n = 3$) и тазобедренного ($n = 1$) суставов, реампутация правого бедра ($n = 1$). Длительность операций колебалась от 3 ч 5 мин до 4 ч 50 мин. Кровопотеря во время операций составила от

700 до 2500 мл, в послеоперационном периоде – от 0 до 1550 мл. С гемостатической целью всем больным вводили препарат Коагил-VII по схеме: 120 мкг/кг каждые 2 ч в ходе операции, 110 мкг/кг каждые 2 ч на 1–4-е сутки после операции, 90 мкг/кг каждые 2 ч на 5-е и 6-е сутки после операции, 90 мкг/кг каждые 3 ч на 7-е и 8-е сутки после операции, 90 мкг/кг каждые 4 ч на 9–12-е сутки после операции, 90 мкг/кг каждые 6 ч на 13-е и 14-е сутки после операции. Гемостатический эффект препарата был хорошим. Докладчик привела клинические примеры и показала рентгенограммы больных до операции и после нее. Осложнений в послеоперационном периоде не было: дренажи удаляли через несколько суток, швы снимали на 15-е сутки, раны заживали первичным натяжением.

С докладом от группы авторов на тему «Применение препарата Коагил-VII у детей с тромбастенией Гланцмана» выступил В.В.Вдовин (Гематологический центр Измайловской детской городской клинической больницы, Москва). Он сказал, что в центре на учете состоят 12 детей с тромбастенией Гланцмана (ТГ) в возрасте от 6 до 18 лет, из них препарат Коагил-VII применяли амбулаторно у 2 девочек, проживающих в Московской области.

У больной В.С., 8 лет, диагноз ТГ 1-го типа был установлен в возрасте 1 года 6 мес. В анамнезе отмечались тяжелые носовые кровотечения, постоянный кожный геморрагический синдром в виде петехий и экхимозов. Больная обратилась в центр с кровотечением из лунки удаленного зуба в октябре 2010 г. После однократного внутривенного введения препарата Коагил-VII в дозе 192 мкг/кг (4,8 мг) кровотечение остановилось в течение 5 мин и за 48 ч наблюдения не возобновлялось.

У больной Н.Ч., 13 лет, диагноз ТГ 1-го типа установлен в возрасте 3 мес, когда отмечались желудочно-кишечное кровотечение и выраженный кожный геморрагический синдром. За 13 лет наблюдения у больной отмечались постоянный выраженный кожный геморрагический синдром, гемартрозы голеностопных суставов с 1 года до 7 лет, редкие нетяжелые носовые кровотечения. Больная обратилась в центр с носовым кровотечением в октябре 2010 г. После однократного внутривенного введения препарата Коагил-VII в дозе 111,6 мкг/кг (4,8 мг) кровотечение остановилось в течение 5 мин и за 48 ч наблюдения не возобновлялось.

Для лабораторного контроля эффективности гемостаза при лечении препаратом Коагил-VII применяли ТГТ. Исследование выполняли на приборе Fluoroskan Ascent (“Thermo Electron Corporation”, США). Исследовали свежую богатую тромбоцитами плазму до введения препарата Коагил-VII, через 15 мин и 2 ч после его введения.

Анализ кривой показал, что под действием препарата Коагил-VII у обеих пациенток по сравнению с исходными данными произошли следующие изменения: уменьшение длительности периода до начала свертывания крови (t_{lag}) на 37 и 53% через 15 мин и на 38 и 55% через 2 ч после введения препарата; увеличение скорости генерации тромбина или уменьшение времени достижения максимальной концентрации тромбина на 31 и 32% через 15 мин и на 33 и 37% через 2 ч после введения препарата; повышение максимальной концентрации тромбина на 29 и 16% через 15 мин и на 38 и 37% через 2 ч после введения препарата; увеличе-

ние количества образовавшегося тромбина (ЭТП) на 14 и 21% через 15 мин и на 23 и 13% через 2 ч после введения препарата.

В заключение своего выступления В.В.Вдовин подчеркнул высокую эффективность препарата Коагил-VII в лечении геморрагических эпизодов у больных ТГ и возможность лабораторного контроля действия rFVIIa с помощью ТГТ.

Канд. мед. наук И.А.Тенцова в соавторстве с проф. О.П.Плющ (ГНЦ Минздравсоцразвития России) представила доклад на тему «Наследственный дефицит FVII (наследственная гипопроконвертинемия). Современные подходы к терапии». Докладчик коротко рассказала об истории описания заболевания, привела его частотные характеристики (0,2–1,3% от всех НК), типы наследования, описала основные клинические проявления и лабораторные критерии диагностики.

И.А.Тенцова подчеркнула, что больным с наследственной гипопроконвертинемией препараты, содержащие FVII, необходимы для запуска коагуляционного каскада. Введение rFVIIa в дозе 20–30 мкг/кг, соответствующей нормальной концентрации белка FVII в плазме (около 0,5 мкг/мл), достаточно для замещения дефицита FVII. Поскольку у больных с наследственным дефицитом FVII активность FVIII и FIX нормальная, после запуска процесса свертывания крови с помощью таких умеренных доз препарата синтез тромбина осуществляется в полном объеме.

Затем докладчик рассказала о том, что в ГНЦ Минздравсоцразвития России наблюдаются 29 пациентов в возрасте от 24 до 72 лет с наследственным дефицитом FVII различной степени тяжести, из них 6 больных страдают профузными носовыми, маточными кровотечениями и нуждаются в постоянном введении препаратов, содержащих FVII. Эти пациенты в течение 4 лет постоянно получали препарат НовоСэвен, с марта 2010 г. они переведены на домашнее лечение препаратом Коагил-VII. Кроме оценки клинической эффективности препарата Коагил-VII у всех больных, у 2 больных были проведены фармакокинетические исследования плазматического концентрата FVII и отечественного rFVIIa (препарата Коагил-VII). Активность FVII определяли до и через 15, 30 мин, 1, 2, 4, 8, 12 и 24 ч после введения плазматического концентрата FVII в дозе 32 МЕ/кг. Исходная активность FVII у больных составляла 1 и 2%. Максимальный подъем (до 123 и 135,5%) активности FVII наблюдался у больных через 15 мин после введения препарата, затем активность FVII постепенно снижалась до 60% к 3–8-му часу и к концу суток составляла 2,8–7,5%. Проведенные исследования позволили сделать вывод о том, что период полураспада FVII составляет 3–5 ч, для остановки кровотечения необходимо поддерживать активность фактора более 20%.

При фармакокинетических исследованиях препарат Коагил-VII вводили в дозе 30 мкг/кг и определяли концентрацию FVII до введения и через 15, 30 мин и 1, 2, 4, 8, 24 ч после введения препарата. Результаты были аналогичны данным, полученным при введении плазматического FVII. Максимальная концентрация FVII регистрировалась через 15 мин после введения препарата Коагил-VII, высокая концентрация сохранялась в течение 3–6 ч, а затем возвращалась к исходной к концу 1-х суток.

Наблюдение за больными с наследственным дефицитом FVII показало идентичность клинического эффекта при введении препаратов НовоСэвен и Коагил-VII. В результате проводимого лечения купированы профузные кровотечения, нежелательных явлений на введение обоих препаратов не наблюдалось, была показана возможность проведения лечения в домашних условиях.

Исходя из проведенных фармакокинетических исследований и достигнутого клинического эффекта, был выбран оптимальный режим введения препарата при наследственном дефиците FVII: при меноррагиях – во 2, 3 и 4-й дни менструации в дозе 20 мкг/кг каждые 6 ч, при носовых кровотечениях – в дозе 30 мкг/кг каждые 2 ч до остановки кровотечения (в среднем 2–3 введения).

3-е заседание проходило в форме **круглого стола**, на котором выступили 5 специалистов из регионов РФ и поделились с собравшимися своим опытом применения препарата Коагил-VII.

Проф. Л.В.Заклякова (Астраханская государственная медицинская академия) рассказала об успешном применении препарата Коагил-VII у больного с тяжелой формой ГА, осложненной наличием ингибитора к FVIII, снижением активности FIX (без ингибитора), гемофилической артропатией обоих коленных, локтевых, голеностопных суставов и правого плечевого сустава III–IV степени. С 2009 г. больной постоянно амбулаторно получал лечение препаратом НовоСэвен, а с конца 2009 г. переведен на лечение препаратом Коагил-VII – 45 флаконов по 2,4 мг (108 мг) ежемесячно. С момента применения препарата Коагил-VII не было ни одной госпитализации, нежелательных явлений на введение препарата не наблюдалось. В конце выступления был продемонстрирован видеосюжет, в котором больной рассказал о повышении качества его жизни с тех пор, как стал широко доступен отечественный rFVIIa (Коагил-VII), и выразил благодарность российским ученым за создание этого уникального и высокоэффективного препарата.

В.В.Яблокова из Ярославской областной клинической больницы поделилась опытом успешного применения препарата Коагил-VII у больного с тяжелой формой ГА, осложненной наличием ингибитора к FVIII, деформирующей артропатией обоих локтевых, коленных, голеностопных суставов.

Ф.Г.Перина рассказала об организации специализированной помощи больным гемофилией (детям и взрослым) в Свердловской области. Она сообщила, что в Свердловской области наблюдаются 211 больных гемофилией, ингибиторная форма гемофилии выявлена у 11 больных ГА и у 1 больного ГВ (у 8 взрослых и 4 детей). Для лечения ингибиторной формы гемофилии используют препараты с шунтирующим механизмом действия или проводят ИИТ. Опыт применения rFVIIa показал, что препараты НовоСэвен и Коагил-VII одинаково эффективны в купировании геморрагических эпизодов как у детей, так и у взрослых, осложнений терапии не было, переносимость препаратов хорошая.

С.Г.Потапенко рассказал об оказании медицинской помощи больным с ингибиторной формой гемофилии в Самарской области. Всего с гемофилией А и В в Самарской области наблюдаются 162 пациента, из них 39 детей (36 с ГА, 3 с ГВ). Ингибиторная форма ГА выявлена у 3 детей. Затем

С.Г.Потапенко привел 2 примера лечения детей с ингибиторной формой ГА с помощью препаратов rFVIIa, из них у 1 больного (титр ингибитора 7 БЕ) применяли НовоСэвен, у другого (титр ингибитора 5,8 БЕ) – последовательно НовоСэвен и Коагил-VII. Клиническая эффективность препаратов была сопоставимой, нежелательных явлений не зарегистрировано.

А.А.Шутылев рассказал об успешном применении препарата Коагил-VII в гематологическом центре Перми. Коагил-VII использовали в лечении 3 больных, из них у 2 больных с ингибиторной формой ГА и у 1 больного с наследственной гипопроконицией. Препарат оказался эффективным в лечении различных геморрагических эпизодов, нежелательных явлений не зарегистрировано.

4-е заседание «Перспективы развития биотехнологий в России» было посвящено будущему отечественной медицины. С докладом «ГЕНЕРИУМ» – совместный проект компаний «Фармстандарт» и «ЛЕККО» выступил доктор мед. наук, заместитель генерального директора ОАО «Фармстандарт» Д.А.Кудлай. В своем выступлении он коротко остановился на факторах, влияющих на сферу производства и продвижения высокотехнологических лекарственных препаратов в РФ. Государством разработана «Стратегия развития системы здравоохранения и фармацевтической промышленности до 2020 г.», принят курс на адекватное импортозамещение с государственным контролем сферы высоких технологий, созданы президентский и правительственный советы по развитию фармацевтической промышленности, утвержден перечень системообразующих предприятий России. Эти меры позволят создать устойчивую ценовую политику производителей лекарственных средств в государственной валюте и осуществлять государственное ценовое регулирование (список жизненно важных лекарственных средств).

Затем Д.А.Кудлай рассказал о совместном проекте российских фармацевтических компаний ОАО «Фармстандарт» и ЗАО «ЛЕККО» по созданию биотехнологического научно-исследовательского и производственного комплекса «ГЕНЕРИУМ» для разработки и производства в нашей стране современных биотехнологических препаратов. Цель проекта: обеспечение здравоохранения РФ современными биотехнологическими лекарственными препаратами для диагностики и лечения тяжелых и социально значимых болезней, таких как гемофилия, туберкулез, рассеянный склероз, онкологические заболевания, дефицит гормона роста, инфаркт миокарда, инсульт. Д.А.Кудлай кратко охарактеризовал компании, вошедшие в состав биофармацевтического альянса «ГЕНЕРИУМ». В российской фармацевтической инновационной компании «ЛЕККО», специализирующейся на разработке и производстве биофармацевтических препаратов, в настоящее время работает более 280 человек, включая 50 научных сотрудников; компанией накоплен большой опыт научных разработок и коммерциализации готовых препаратов. Компания выпускает антибиотики, противовирусные средства, пробиотики и другие лекарственные препараты. «Фармстандарт» – ведущая российская фармацевтическая компания (4 фармацевтических завода и 1 завод медицинского оборудования), в которой работает более 5500 сотрудников. Компания выпускает более 200 наиме-

нований лекарственных препаратов, из них 90 включены в «Перечень жизненно важных лекарственных средств». В 2004–2009 гг. было запущено в производство более 35 новых лекарственных средств, включая генно-инженерные препараты – Биосулин® (инсулин), Растан® (гормон роста), Нейпомакс® (филграстим). Совокупные производственные мощности составляют более 1,3 млрд различных форм выпуска. Компания «Фармстандарт» по итогам 2010 г. занимает 2-е место среди фармацевтических компаний, представленных на российском рынке, а по объему розничных продаж (5%) вышла на 1-е место.

Д.А.Кудлай рассказал о строительстве в 80 км от Москвы научно-производственного комплекса площадью 4,5 тыс. м², расположенного на территории 70 га. В этом комплексе будут работать 150 научных сотрудников, имеющих международный опыт работы в области биотехнологий, химии и фармакологии. Предусмотрены жилой комплекс более 10 тыс. м² и необходимая инфраструктура для 600 человек. Инвестиции в данный проект составляют 33 млн долларов США. Проект планируется завершить в 2011 г.

Научно-исследовательский центр проекта будет заниматься разработкой и исследованиями биотехнологических препаратов, взаимодействием с ведущими российскими научными центрами. Для этого будут созданы местный и международный научные консультационные советы и приглашены для работы научные сотрудники с опытом работы в западных фармацевтических компаниях. Производственный центр будет оснащен всем необходимым для производства биотехнологических препаратов в соответствии с требованиями GMP (Good Medical Practice). В производственном центре будет осуществляться текущее производство зарегистрированных рекомбинантных препаратов и резервированы дополнительные производственные мощности для разрабатываемых препаратов (более 7000 м²).

Из диагностических средств в рамках данного проекта выпускается оригинальный инновационный препарат «Диаскинтест» для диагностики туберкулеза, не имеющий аналогов в мире. В стадии разработки находятся рекомбинантные препараты FVIII и FIX для лечения гемофилии, пегелированная форма филграстима для лечения нейтропении, активатор тканевого плазминогена для лечения острого ишемического инсульта и инфаркта миокарда.

В планах компании широкое информирование врачей и научных сотрудников о результатах клинических испытаний препаратов (научные статьи, тезисы, конференции, доклады), работа с общественными организациями (в частности, с WFH и BOG), внедрение современных информационных технологий, помощь в модернизации оборудования ведущих лечебных учреждений России.

Завершилась конференция показом видеофильма о производстве препарата Коагил-VII.

В дни работы конференции участники семинара смогли совершить экскурсию на производство лекарственных препаратов, расположенное в Покрове Владимирской области.

*И.С.Тарасова
Федеральный научно-клинический центр
детской гематологии, онкологии и иммунологии
Минздравсоцразвития России, Москва*

Указатель статей, опубликованных в журнале в 2010 году

Редакционные статьи

А.А.Масчан, А.Г.Румянцев

Иммунная тромбоцитопения у детей: от консенсуса в терминологии к консенсусу в лечении. 1, 5–13

*А.А.Соколов, М.Н.Гусева, А.А.Ацапкина,
С.И.Каримова, М.Р.Чшиева, М.И.Карпов,
А.И.Квятковская, А.Г.Румянцев*

Персонализированная медицина и лечение редких заболеваний – новая парадигма современной медицины. 3, 6–12

*А.А.Масчан, Л.Г.Ковалёва, А.Г.Румянцев,
В.Г.Савченко, В.В.Птушкин, Н.В.Цветаева,
И.А.Лисуков, Г.Н.Салогуб, А.К.Голенков,
Н.В.Медведева, О.А.Рукавицын, В.Л.Иванова,
К.М.Абдулкадыров, И.И.Зотова, А.Д.Кулагин*

Современные методы диагностики и лечения первичной иммунной тромбоцитопении (по итогам российского экспертного совета, Санкт-Петербург, май 2010 г.). 4, 5–14

Гематология

И.С.Тарасова, В.М.Чернов,

Д.Б.Лаврухин, А.Г.Румянцев

Распространенность анемии и симптомов дефицита железа среди девушек-подростков. 2, 6–12

А.А.Масчан, А.Г.Румянцев

Иммунно-опосредованные тромбоцитопении новорожденных: дифференциальный диагноз и принципы терапии (обзор литературы). 3, 13–18

*И.С.Тарасова, В.М.Чернов, Д.Б.Лаврухин,
А.Г.Румянцев*

Риск развития анемии у девушек-подростков с маточными кровотечениями пубертатного периода. 3, 19–25

Острый лейкоз

*В.В.Крылова, М.А.Раков, Е.Р.Рогачева, И.С.Тарасова,
Д.Б.Лаврухин, В.М.Чернов, А.Г.Румянцев*

Заболеваемость острыми лейкозами в детской популяции различных территорий Брянской области за период 1994–2007 гг. 4, 15–18

Онкология

Д.Ю.Качанов, Г.В.Тамазян,

Н.В.Крючко, Ю.В.Добрынина

Злокачественные новообразования у детей первого года жизни (обзор литературы). 1, 14–21

*Ю.В.Румянцева, В.Н.Тимофеева, Е.Г.Мансурова,
Л.Г.Фечина, Н.Б.Юдина, Г.М.Сычева, Д.В.Литвинов,
Н.В.Мякова, Т.В.Шаманская, Е.В.Иношкина,
С.Р.Варфоломеева, В.А.Ясковец, С.А.Дудкин,
М.Ю.Горошкова, Г.В.Быкова, А.И.Карачунский*

Факторы риска развития тяжелых инфекционных осложнений у больных с онкогематологическими заболеваниями. 1, 22–31

Н.В.Жуков

Профилактика тошноты и рвоты, обусловленных проведением химиотерапии и лучевой терапии. 2, 13–22

С.М.Дунаев, А.М.Ожегов, В.М.Чернов

Оценка клинической, экономической и социальной эффективности лечения детей и подростков с неходжкинскими лимфомами. 4, 19–23

Ю.В.Скворцова, Е.В.Самочатова

Принципы организации медицинской помощи и мониторинга пациентов в St. Jude Children's Research Hospital. 4, 24–28

Иммунология

А.Ю.Щербина, Т.Г.Косачева, А.Г.Румянцев

Первичные иммунодефицитные состояния: вопросы диагностики и лечения (лекция). 2, 23–31

*А.И.Карачунский, Ю.В.Румянцева,
Е.Г.Мансурова*

Механизмы действия внутривенных иммуноглобулинов и перспективы их применения в детской онкогематологической практике (обзор литературы). 3, 29–37

Педиатрия

В.Н.Соннов, О.В.Шамшева

Иммуногенность и реактогенность отечественной рекомбинантной вакцины против гепатита В у недоношенных детей. 3, 26–32

М.Н.Сухов, А.В.Дроздов, Р.В.Гарбузов,

М.В.Исаева, И.П.Лыбина

Значение ультразвуковой и рентгеноэндоваскулярной диагностики в анализе сосудистой архитектоники при внепеченочной портальной гипертензии у детей. 3, 33–40

Клиническая фармакология и фармакотерапия

Т.А.Андреева, Е.А.Селиванов

Рекомбинантные препараты и их роль в современном лечении гемофилии. 1, 32–41

Ю.Н.Ликарь, М.А.Мороз, А.Г.Румянцев

Механизмы развития резистентности к химиопрепаратам – аналогам нуклеозидов (обзор литературы). 2, 32–40

Информация

Календарь научно-практических мероприятий, проводимых в РФ по онкологии (июнь–декабрь 2010 г.). 1, 42–46, 2, 45–48

I межрегиональное совещание Национального общества детских гематологов и онкологов России (Москва, 21–23 мая 2010 г.). 2, 41–42

I Российская конференция с международным участием «Деятельность противораковых некоммерческих организаций в детской онкологии» (Москва, 21 мая 2010 г.). 2, 42–44

Новые возможности профилактики осложнений гемофилии у детей и взрослых. Итоги совещания экспертов (Москва, 30 августа 2010 г.). 3, 41–48

III Межрегиональная научно-практическая конференция по гемофилии Северо-Западного федерального округа РФ (Санкт-Петербург, 15–16 сентября 2010 г.). 4, 38–48

Юбилей

К 70-летию Е.В.Самочатовой. 2, 5

К 70-летию Е.Ф.Морщаковой. 3, 5

Правила оформления статей при направлении в редакцию

1. Статьи принимаются редакцией к рассмотрению только с направительным письмом от учреждения, где работают авторы. Статьи всех авторов, в том числе аспирантов, публикуются бесплатно.

2. Статья печатается на компьютере через 1,5 интервала, шрифтом Times, кеглем 12, на листе формата А4. Поля: верхнее и нижнее – 2,5 см, левое – 3,5 см, правое – 1,5 см. В редакцию направляются 2 экземпляра рукописи и дискета (файл можно отправить по электронной почте, обязательно уведомив редакцию об этом по телефону или в письменной форме).

3. Оформление первой страницы: вначале указываются название статьи, инициалы и фамилия автора (авторов). С новой строки указывается полное наименование учреждения (учреждений), в котором (которых) была выполнена работа. Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов. Согласно новым требованиям ВАК, для публикации в журнале следует полностью указать фамилию, имя, отчество, должность и название учреждения с указанием отделения, лаборатории, отдела, кафедры, ученую степень, ученое звание, рабочий адрес с почтовым

индексом, телефон (рабочий и домашний) и E-mail всех авторов. Статью обязательно подписывает автор. Коллективная статья должна иметь подписи всех авторов.

4. Объем статей: не более 15 страниц – для оригинальной, 20 – для лекции и обзора литературы, 8 – для клинического наблюдения. Структура оригинальной статьи: введение, пациенты (материалы) и методы, результаты исследования и их обсуждение, выводы (заключение). Отдельно прилагается резюме с названием статьи, ключевыми словами, фамилией и инициалами автора.

5. К статье прилагается иллюстративный материал в виде фотографий, рисунков, рентгенограмм, графиков, таблиц. Местоположение иллюстрации указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева. Фотографии (черно-белые или цветные), представленные на глянцева бумаге, должны быть контрастными, рисунки четкими; чертежи и диаграммы распечатываются на принтере. Фотокопии рентгенограмм представляются только в позитивном изображении. На обороте рисунка ставится его номер, фамилия автора и название статьи (простым карандашом, без нажима). Иллюстрации на электронных

И з в е щ е н и е



Основан в 1841 году

Форма № ПД-4

ООО «Издательство «Династия»

(наименования получателя платежа)

7 7 1 8 5 8 2 7 2 8

(ИНН получателя платежа)

4 0 7 0 2 8 1 0 1 2 2 0 0 0 0 0 4 6 8 3

(номер счета получателя платежа)

в АКБ «АБСОЛЮТ БАНК» (ЗАО) г. Москва

(наименование банка получателя платежа)

БИК 0 4 4 5 2 5 9 7 6

Номер кор./сч. банка получателя платежа 3 0 1 0 1 8 1 0 5 0 0 0 0 0 0 0 0 9 7 6

(подписка на журнал) с № по №

Ф.И.О. плательщика

Адрес (индекс)

Сумма платежа руб. коп. Сумма платы за услуги руб. коп.

Итого руб. коп. « » 201 г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен

Подпись плательщика

Кассир

ООО «Издательство «Династия»

(наименования получателя платежа)

7 7 1 8 5 8 2 7 2 8

(ИНН получателя платежа)

4 0 7 0 2 8 1 0 1 2 2 0 0 0 0 0 4 6 8 3

(номер счета получателя платежа)

в АКБ «АБСОЛЮТ БАНК» (ЗАО) г. Москва

(наименование банка получателя платежа)

БИК 0 4 4 5 2 5 9 7 6

Номер кор./сч. банка получателя платежа 3 0 1 0 1 8 1 0 5 0 0 0 0 0 0 0 0 9 7 6

(подписка на журнал) с № по №

Ф.И.О. плательщика

Адрес (индекс)

Телефон Е-mail

Сумма платежа руб. коп. Сумма платы за услуги руб. коп.

Итого руб. коп. « » 201 г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен

Подпись плательщика

Квитанция
Кассир

носителях принимаются только по предварительному согласованию с редакцией.

На отдельном листе печатаются подписи к рисункам со всеми обозначениями.

6. Таблицы с номером, названием и пояснениями печатаются на отдельных листах и должны иметь электронную форму. Фотокопии таблиц не принимаются.

7. Единицы измерения даются в системе СИ. Употребление в статье необщепринятых сокращений не допускается. Малоупотребительные и узкоспециальные термины должны быть расшифрованы.

8. При описании лекарственных препаратов должны быть указаны активная субстанция, коммерческое название, фирма-производитель; все названия и дозировки должны быть тщательно выверены. Описание пострегистрационных клинических испытаний лекарственных препаратов, продуктов питания, биологически-активных добавок и средств по уходу за детьми должны обязательно включать информацию о регистрации и разрешении к применению указанной продукции официальными разрешительными органами (регистрационный номер, дата регистрации).

9. К статье прилагается список литературы в порядке цитирования автором (не по алфавиту!), напечатанный на отдельном листе через 1,5 интервала. В списке литературы указывается: при цитировании книги – фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы; при цитировании статьи в журнале –

фамилии и инициалы авторов (если авторов четыре и более, то указывают первых трех авторов и ставят «и др.» в русских статьях или «et al.» – в английских), полное название статьи, сокращенное название журнала (сокращения должны соответствовать стилю Index Medicus или MEDLINE), год, том, номер, страницы (первая и последняя).

В статье допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не на сами диссертации, так как они являются рукописями.

10. В оригинальных статьях желательно цитировать не более 25 источников, в обзорах литературы – не более 60. Библиографические ссылки должны быть пронумерованы, в тексте рукописи порядковые номера даются в квадратных скобках в строгом соответствии с приставным списком литературы.

11. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

12. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

Статьи, оформленные не в соответствии с данными правилами, не принимаются.

Статьи направлять по адресу:
117997, Москва, Ленинский проспект, 117
Редакция журнала
«Вопросы гематологии/онкологии
и иммунопатологии в педиатрии»
E-mail: journal@niidg.ru; info@niidg.ru

Подписку на журналы Издательства «Династия» можно оформить:

В любом почтовом отделении России по каталогу «Роспечать», объединенному каталогу «Пресса России» и подписному каталогу «Почта России»

Вопросы практической педиатрии

Каталог «Роспечать»
Для юридических лиц: индекс: 18093
Для физических лиц: индекс: 18092
Объединенный каталог «Пресса России»
Для юридических лиц: индекс: 88094
Для физических лиц: индекс: 87946
Каталог «Почта России» индекс: 12493

Вопросы детской диетологии

Каталог «Роспечать»
Для юридических лиц: индекс: 85141
Для физических лиц: индекс: 85140
Объединенный каталог «Пресса России»
Для юридических лиц: индекс: 88095
Для физических лиц: индекс: 12917
Каталог «Почта России» индекс: 12576

Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии

Каталог «Роспечать»
Для юридических лиц: индекс: 85145
Для физических лиц: индекс: 85144
Объединенный каталог «Пресса России»
Для юридических лиц: индекс: 88096
Для физических лиц: индекс: 12916
Каталог «Почта России» индекс: 12503

Инфекционные болезни

Каталог «Роспечать»
Для юридических лиц: индекс: 46343
Для физических лиц: индекс: 46342
Объединенный каталог «Пресса России»
Для юридических лиц: индекс: 88098
Для физических лиц: индекс: 12919
Каталог «Почта России» индекс: 12498

Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии

Каталог «Роспечать»
Для юридических лиц: индекс: 85143
Для физических лиц: индекс: 85142
Объединенный каталог «Пресса России»
Для юридических лиц: индекс: 88097
Для физических лиц: индекс: 12914

Вестник Российского государственного медицинского университета

Каталог «Роспечать»
Для юридических лиц: индекс: 45672
Каталог «Роспечать»
Для физических лиц: индекс: 46826

Через издательство с любого номера текущего года на любой период

Для этого заполните форму Сбербанка России, публикуемую в журнале или на нашем сайте (www.phdynasty.ru). Произведите оплату в ближайшем отделении Сбербанка и пришлите* копию квитанции с отметкой банка любым удобным для Вас способом – по почте, факсу или электронной почте. *Постоянным подписчикам 10% скидка от стоимости годовой подписки.*

*на присланной копии квитанции обязательно должны быть указаны почтовый индекс и адрес получателя, наименование издания и период подписки.

Наименование журнала	Для физических лиц		Для юридических лиц	
	руб./полугодие	руб./год	руб./полугодие	руб./год
Вопросы практической педиатрии	690	1380	1590	3180
Вопросы детской диетологии	690	1380	1590	3180
Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии	690	1380	1590	3180
Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии	460	920	1060	2120
Инфекционные болезни	460	920	1060	2120
Вестник Российского государственного медицинского университета	480	960	1080	2160

Реквизиты ООО «Издательство «Династия»

Р/счет 40702810122000004683 в АКБ «АБСОЛЮТ БАНК» (ЗАО), г. Москва БИК 044525976 ИНН 7718582728 ОКПО 95183598 КПП 771801001 К/счет 301018105000000000976

ВНИМАНИЕ! Для выставления счета юридическим лицам достаточно прислать заявку по e-mail: podpiska@mm-agency.ru или по факсу: (495) 660-6004.

В заявке необходимо обязательно указать реквизиты организации, название журнала, период подписки, контактный телефон, e-mail и ответственное лицо.

Через альтернативные подписные агентства

Агентство «Интер-почта» – www.interpochta.ru; ООО «Информнаука» – www.informnauka.com;

ООО «Урал-Пресса» – www.ural-press.ru; ЗАО «МК-Периодика» – www.periodicals.ru

Адрес: 119019, Москва, Г-19, а/я 229, тел./факс: (495) 660-6004

e-mail: podpiska@mm-agency.ru, www.phdynasty.ru