

*Медико-технологическое
предприятие
НЬЮДИАМЕД*

КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ

*Научно-практический
рецензируемый журнал.
Основан в 1995 г., Москва*

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук (редакция апрель 2008 года)

Издательство НЬЮДИАМЕД

Директор издательства:
Буланова В.А.
Зам. директора по рекламе:
Рихард Г.С.

Адрес редакции:

*115446, Москва,
Коломенский пр., 4,
МТП Ньюдиамед, а/я 2
Кафедра гематологии и гериатрии
Тел./факс 8-499-782-31-09*

E-mail: mtpndm@dol.ru

**Internet: www.zdrav.net
zdravkniga.net**

*Оригинал-макет изготовлен
издательством НЬЮДИАМЕД*

Зав. редакцией: Буланова В.А.
Корректор: Чайнова С.М.
Компьютерная верстка:

ООО «Авансед Солопня»

Установочный тираж 7000 экз.

Индекс журнала 72767

*по каталогу агентства РОСПЕЧАТЬ
«ГАЗЕТЫ И ЖУРНАЛЫ»*

Том 15

3-2009

(Март)

*При перепечатке ссылка
на журнал обязательна*

© *Издательство НЬЮДИАМЕД*

*При оформлении обложки
использована работа А. Дюрера*

Формат 60x90/8

Печ. листов 8. Заказ

Отпечатано в ООО «Возрождение»

*Главный редактор П.А. Воробьев
Первый зам. главного редактора М.Г. Глезер*

Редакционная коллегия:

В.Н. Анисимов зам. главного редактора
(фундаментальная геронтология),
Е.И. Асташкин,
Б.С. Бришкин,
В.М. Васильчиков,
И.Н. Денисов,
Л.М. Горилловский,
Ю.В. Конев,
Л.Б. Лазебник,
А.И. Мартынов,
Е.Л. Насонов,
Н.И. Некрасова,
В.Е. Ноников,
А.Д. Пальман,
В.А. Парфенов,
Д.В. Преображенский,
Т.А. Федорова,
В.В. Цурко

Редакционный совет:

Б.А. Айнабекова (Казахстан),
Р.Ш. Бахтияров (С.-Петербург),
А.И. Воробьев (Москва),
Л.М. Белозерова (Пермь),
В.С. Гаеин (Москва),
В.Г. Герасимов (Ярославль),
Ф.И. Комаров (Москва),
Г.П. Котельников (Самара),
Х.Дж. Коэн (Дурэм, США),
В.А. Насонова (Москва),
В.Х. Хавинсон (С.-Петербург),
А.Л. Хохлов (Ярославль),
В.В. Чельцов (Москва),
А.И. Яковлев (Москва),
О.Г. Яковлев (Самара)

Издательство НЬЮДИАМЕД, Москва, 2009

ДОГОВОР

1. Автор ... направляет для публикации в журнале «Клиническая геронтология» статью, освещающую фундаментальные вопросы биологии и патофизиологии старения, особенности течения и терапии различных заболеваний в позднем возрасте, современные методы диагностики, лечения, реабилитации, ухода, деонтологические, медико-социальные аспекты гериатрии.
2. Статья построена по традиционному для мировой научной периодики плану. Описание оригинальных исследований структурировано по разделам: материал и методы, результаты, обсуждение, выводы.
3. Статья представлена в редакцию в распечатанном виде с подписью авторов и на электронном носителе (дискете или CD). Статьи, направленные по электронной почте, должны быть продублированы письмом.
4. Текст набран в текстовом редакторе Word в системе Windows. Переноса слов нет.
5. Объем статьи, включая таблицы, литературу, реферат и резюме, не превышает 10 страниц, набранных шрифтом Times New Roman, 14 кеглем через полтора интервала.
6. В статье на русском и английском языке указаны следующие данные:
 - фамилия, имя, отчество авторов (полностью),
 - место работы каждого автора в именительном падеже, должность автора, звание,
 - контактная информация для публикации (почтовый адрес, телефон, e-mail).
 - название статьи,
 - аннотация,
 - ключевые слова.
7. Автор указывает на наличие (отсутствие) конфликта интересов (наличие или отсутствие личных интересов, которые могут повлиять на объективность публикации). Декларация конфликта интересов авторов в кратком виде публикуется после статьи.
8. Автор предоставляет информацию об источниках финансирования работ, описанных в статье.
9. Материал статьи тщательно выверен автором, редакция корректуру не высылает.
10. Статистическая обработка проведена со ссылкой на рассчитываемые параметры.
11. Математические и химические формулы написаны с указанием на полях букв алфавита (строчных, прописных, греческих, латинских), показателей степени, индексов надстрочных и подстрочных.
12. Рисунки представлены в электронном виде в графическом редакторе и в распечатанном виде, доступны для редактирования. К статье приложено минимальное количество рисунков. В связи с тем, что журнал публикуется в черно-белом варианте, диаграммы и графики оформлены так, чтобы различия между столбиками, секторами, линиями и пр. были ясны при печати без использования дополнительных цветов. Рисунки не содержат текстовых надписей и обозначений, которые можно поместить в текст или подрисовочные подписи. В тексте есть ссылка на каждый рисунок. Микрофотографии, фотографии и рентгенограммы должны быть хорошего качества.
13. К статье приложен (не приложен) список цитируемой литературы в алфавитном порядке. Библиографические ссылки в тексте даны в квадратных скобках цифрами в соответствии с пристатейным списком литературы. Список литературы выполнен согласно требованиям ГОСТа Р 7.0.5 — 2008. Например: Иванов И.И. Лечение артериальной гипертонии [Электронный ресурс] // Клиническая геронтология. 1995. № 6. С. 56—59 или Петров А.А. Актуальная пульмонология. М.: НЬЮДИАМЕД. 2007. С. 241-246. Возможны ссылки на электронные ресурсы. Например: Вардосанидзе С.Л., Шикина И.Б. Управление качеством и стандартизация медицинской помощи — основа обеспечения безопасности пациентов в стационарных лечебно-профилактических учреждениях [Электронный ресурс] // Пробл. стандарт. в здравоохран. 2006. № 6. С. 3—18. URL.: <http://www.zdrav.net/publisher/magazine/prinzdrav/archive/2006/12/>
14. Направленная в редакцию работа не послана в другие редакции и не напечатана.
15. Все статьи редакцией направляются на рецензию. Отрицательные рецензии и отзывы, содержащие замечания, требующие коренной или частичной переработки рукописи, пересылаются автору. Исправленная рукопись пересылается в редакцию с комментариями авторов о выполнении рекомендованных исправлений и (или) аргументированными возражениями по поводу замечаний рецензента.
16. Редакция журнала вносит стилистические изменения, включая названия статей, термины и определения, сокращает статьи, а также осуществляет литературное редактирование текста.
17. Публикация статей в журнале бесплатная.
18. Высылая в адрес редакции журнала статью, автор подтверждает свое согласие с настоящими правилами, тем, что статья будет опубликована в журнале Клиническая геронтология и ее полнотекстовый вариант будет размещен в сети Интернет.
19. Статьи следует направлять по адресу: 115446, Москва, Коломенский проезд, а/я 2, МТП Ньюдиамед, редакция журн. «Клиническая геронтология». E-mail: mtpndm@dol.ru



УДК 616.411 – 003.971

КЛЕТОЧНЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА СТЕНОЗИРОВАНИЯ АРТЕРИЙ И РЕСТЕНОЗА СТЕНТОВ

З.А. Габбасов¹, С.Г. Козлов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва

Атеросклероз рассмотрен как комплексное заболевание, представление о котором складывается из совокупности различных гипотез. В патогенезе атеросклероза важным этапом клеточного ответа является мобилизация стволовых клеток из костного мозга, их миграция в область повреждения и последующая локальная дифференцировка, которая не только способствует изоляции очага повреждения/воспаления, но и определяет тип склерозирования образующейся бляшки (фиброз, оссификация, хондрогенез, формирование адипозной ткани). Рестеноз стентов является реакцией, отличной от атеросклеротического поражения сосудов.

Ключевые слова: атеросклеротический стеноз артерий, рестеноз стентов, клеточные аспекты патогенеза
Key words: pathogenesis of atherosclerosis, coronary stenosis, sirolimus-eluting stent, coronary thrombosis

¹ Габбасов Зуфар Ахнафович, ведущий научный сотрудник, канд. мед. наук, тел.:414-62-79, e-mail: gabasob@cardio.ru.

Атеросклероз – комплексное заболевание, и наше представление о нем складывается из совокупности различных гипотез, сформировавшихся в последние десятилетия. Эти гипотезы постоянно дополняются и модифицируются в соответствии с новыми клиническими и экспериментальными данными. По определению Всемирной организации здравоохранения, атеросклероз сосудов – переменная комбинация изменений внутренней выстилки артерий, включающих накопление липидов, сложных углеводов, клеток крови, фиброзной ткани и кальцификацию. Н.Н. Аничков, основатель липопротеидной теории атеросклероза, определил атеросклероз как хроническое заболевание артерий с первичным отложением липидов в их стенке, вторичным реактивным разрастанием соединительной ткани внутренней оболочки и, как следствие, образованием склеротических утолщений – бляшек. Исследования Дж. Гольдштейна и М. Брауна, установившие роль рецепторов липопротеидов низкой плотности в генезе наследственных гиперхолестеринемий и ускоренного развития атеросклероза, а в 1986 г. удостоенные Нобелевской премии, явились важным этапом в изучении взаимосвязи атерогенеза с гиперлипидемией.

С середины 1990-х годов становится ясным, что и такие факторы, как воспалительный процесс, атеротромбоз или генетическая предрасположенность также могут значительно влиять на развитие атеросклеротического поражения артериального русла. Исследования последних лет позволяют заключить, что патогенез атеросклероза тесно связан с защитной реакцией организма на воспаление, когда попытка локализации зоны воспаления приводит к чрезмерному фиброзно-пролиферативному клеточному ответу и сужению просвета сосуда. Последовательность биологических событий в стенке сосуда в процессе такого избыточного «ремонта» включает проникновение в субэндотелиальное пространство клеток воспаления, накопление липидов, активацию и дегрануляцию тромбоцитов, миграцию и пролиферацию синтезирующих экстрацеллюлярный матрикс стромальных клеток. При этом, по мнению Р. Росс и многих современных авторов, ведущая роль в приводящем к стенозу чрезмерном фиброзно-пролифератив-

ном ответе принадлежит проникающим из меди в интиму и там пролиферирующим гладкомышечным клеткам и (или) макрофагам [26]. Однако наличие все новых данных об участии в атерогенезе стволовых клеток костномозгового происхождения позволяет сделать заключение, что пролиферирующие в интиме клетки, скорее всего, имеют костномозговую природу, а патогенез атеросклероза тесно связан с мобилизацией стволовых клеток из костного мозга и их последующей миграцией в область повреждения интимы сосудов [7,8,27].

Клеточные аспекты атерогенеза сосудов. Начатые в кардиологическом научном центре АМН СССР (ныне РКНПК МЗ РФ) в 1986 г. Э.Л. Соболевой исследования позволили обнаружить в интиме атероматозной аорты человека не только терминальные клетки (Т-лимфоциты, моноциты/макрофаги, тучные клетки), но и стволовые колониеобразующие клетки костномозгового происхождения [5,8]. Эти стромальные стволовые клетки, которые способны при культивировании образовывать колонии и дифференцироваться в истинные фибробласты, были обнаружены в костном мозге А.Я. Фриденштейном и его сотрудниками еще в 70-е годы прошлого столетия [10]. Оказалось, что эти клетки не только дифференцируются в истинные фибробласты, но и сохраняют полипотентность, т.е. могут давать начало хрящевым, костным и жировым клеткам. В настоящее время доказано, что стромальные стволовые клетки, попадая через кровоток из костного мозга в другие органы, участвуют в восстановлении большинства поврежденных тканей. С точки зрения регенерации ткани, поврежденная стенка сосуда не является исключением для «клеточной терапии» с участием стромальных стволовых клеток-предшественников костномозгового происхождения. Обнаружение стромальных колониеобразующих клеток в интиме атероматозной аорты человека дает основание полагать, что атеросклероз является специфическим, но нежелательным проявлением единых механизмов регенерации тканей, т.е. накопление костномозговых стволовых клеток и их пролиферацию в интиме сосудов можно рассматривать как стандартную реакцию костного мозга на очаги воспаления и (или) липоидоза в сосудистой стенке, а фиброз

интимы и последующий стеноз сосуда есть следствие изоляции этих очагов стромальными стволовыми клетками костного мозга. Эти выводы подтверждаются исследованием тканей умерших больных женщин, ранее перенесших пересадку костного мозга мужчинам, которые показали, что у этих женщин в интимах атероматозной аорты содержались производные мужских стромальных клеток, в то время как в здоровых сосудах они отсутствовали [7].

Мобилизация стромальных стволовых клеток из костного мозга в кровотоки и их последующая миграция в область повреждения должна сопровождаться увеличением их количества в периферическом кровотоке. Однако эти клетки в периферической крови обнаружить не удавалось и долгое время считалось, что стромальные стволовые клетки не способны циркулировать в крови, а так называемые «региональные» или тканеспецифические стволовые клетки полностью обеспечивают потребность отдельных тканей в материале для их восстановления. Действительно, у здоровых взрослых людей наличие в кровотоке стромальных стволовых клеток — явление чрезвычайно редкое. По данным С.А. Кузнецова, клоногенные стромальные клетки обнаруживаются в периферической крови у только у 3 из 66 обследованных здоровых добровольцев [17]. Впервые обнаружить клоногенные стромальные клетки в периферической крови позволило культивирование мононуклеарной фракции клеток, выделенных из крови пациентов с первичной гиперлипидемией и коронарным атеросклерозом. Клональные тест-системы выявили в крови у всех обследованных пациентов клоногенные клетки, которые *in vitro* формировали стромальные фибробластоподобные колонии. Клетки в этих колониях были способны синтезировать коллагеновый фибриллярный и (или) остеонидный внеклеточный матрикс, а на своей поверхности экспрессировали остеоонектин — неколагеновый белок костной ткани [29]. Ультраструктурный анализ сформированных образцов остеонидного матрикса показал наличие в этих образцах остеобластов и «замурованных» в костном матриксе остеонидов [28]. Аналогичные данные, подтверждающие возможность циркуляции в крови больных ИБС стромальных клеток-предшественников, получены методом про-

точной цитофлуориметрии. В периферической крови у пациентов со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий был выявлен пул стромальных лимфоцитоподобных остеоонектин-положительных клеток-предшественников, количество которых у пациентов с ИБС было многократно выше, чем у добровольцев и пациентов с нестенозированными артериями [11,30].

Кроме способности создавать колонии-клоны, важной и неотъемлемой характеристикой стволовых клеток, которые могут участвовать в «клеточной терапии» стенки сосуда, является их полипотентность. Даже одна единственная костномозговая стволовая клетка мужской особи, внутривенно введенная смертельно облученной взрослой мыши, может давать производные донорской клетки, которые обнаруживаются в печени, почках, коже [16]. Множественность потенциалов стромальных стволовых клеток была подтверждена во многих экспериментальных работах. Из них были выращены, например, скелетные мышцы, гепатоциты, эндотелиальные клетки, нервные клетки, эпителий кожи и внутренних органов. Проникновение этих универсальных клеток в интиму и последующая реализация присущей им полипотентности может быть причиной формирования бляшек разного генеза. Локальное микроокружение может определять дифференцировку стволовых колониобразующих клеток в различных направлениях и вызывать не только развитие фиброза в интимах сосудистой стенки, но и хондрогенез или даже остеогенез с последующей кальцификацией.

Клеточные аспекты рестеноза после реваскуляризации. Формирование склеротических бляшек, вызывая утолщение стенки и сужение просвета сосуда, со временем может обусловить дефицит кровоснабжения тканей и развитие клинических симптомов. Одним из эффективных и наиболее распространенных методов лечения стенозирующего поражения сосудов является ангиопластика — расширение стенозированного участка артерии с помощью катетера и установка в зоне атероматозного повреждения специального стента. Эта процедура способна радикально улучшить проходимость сосуда и за счет армирования просвета с помощью стента предотвратить его спадение (*recoil*)

после эндоваскулярного вмешательства. Эффективность ангиопластики существенно возросла с внедрением в клиническую практику стентов со специальным лекарственным покрытием, предупреждающим развитие рестеноза (повторного сужения просвета сосуда в ранее стентированном сегменте). Подобные стенты обеспечивают локальную доставку лекарства, которое, воздействуя на клеточном уровне на разные процессы, вовлеченные в миграцию/пролиферацию клеток, секрецию внеклеточного матрикса и воспаление, способствуют ингибированию утолщения интимы [9]. Хотя внедрение в клиническую практику стентов с лекарственным покрытием и снизило частоту рестенозов, проблема их все же сохранилась. Даже при использовании стентов, элюирующих такие вещества, как сиролimus, паклитаксел или эверолимус, частота рестеноза внутри стента или по его краям составляет 5–9% и остается одной из важных проблем у пациентов, которые перенесли реваскуляризацию [20,25,31].

Рестеноз стента после его установки в зоне атеросклеротического поражения развивается в среднем через 6–9 мес. вследствие избыточного фиброзно-пролиферативного клеточного ответа на «повреждение» стенки сосуда [19]. Механическое воздействие на артерии сопровождается деэндотелизацией стенки сосуда, механическим повреждением клеток интимы и меди, формированием пристеночного тромба. Со временем это вызывает каскад событий, приводящих к гиперплазии неоинтимы и ремоделированию стенки сосуда, а между этими событиями развивается воспалительный процесс, который сопровождается инфильтрацией зон повреждения лейкоцитами и клетками-предшественниками костномозгового происхождения. Воспалительный процесс, клеточная инфильтрация и пролиферация в некоторой степени присутствуют у всех пациентов. Однако у некоторых пациентов процесс заживления становится непомерным, когда избыточный фиброзно-пролиферативный клеточный ответ и чрезмерный синтез экстрацеллюлярного матрикса приводят к закрытию просвета сосуда внутри или в непосредственной близости от краев стента.

Последовательность биологических событий в стенке сосуда в процессе избыточного клеточ-

ного ответа во всех случаях включает проникновение в субэндотелиальное пространство клеток гематогенного происхождения. Профиль инфильтрации зон повреждения клетками воспаления (Т-лимфоциты, моноциты, макрофаги, нейтрофилы и др.) определяет характер и динамику локального воспалительного процесса. При баллонной ангиопластике ведущую роль в местной воспалительной реакции играют нейтрофилы [34]. После установки в зону повреждения металлических стентов к локальному воспалительному процессу подключаются клетки моноцитарно-макрофагального ряда, которые начинают играть доминирующую роль в этом процессе [14]. Наши недавние исследования показали, что при использовании стентов с лекарственным покрытием в процесс рестеноза оказывается вовлеченной еще одна популяция эффекторных клеток воспаления, а именно пул эозинофилов. У пациентов, подвергшихся коронарному стентированию, с уровнем эозинофилов в крови выше 172 клеток в 1 мкл частота рестеноза была почти в 14 раз выше, чем у больных с числом эозинофилов менее 172 клеток в 1 мкл [2]. Вероятно, при разных методах реваскуляризации могут наблюдаться существенные различия в локальной воспалительной реакции в стенке сосуда, т.е. ее заживление после разных эндоваскулярных процедур может различаться не только количеством, но и качеством клеточных компонентов. Наше предположение о том, что после разных эндоваскулярных процедур в заживлении стенки сосуда активно участвуют различные популяции эффекторных клеток воспаления можно иллюстрировать на примере баллонной ангиопластики с последующей установкой стентов (рисунок). По данным Ф.Ж. Вельта и соавт., уже через 6 ч после повреждения баллоном стенки сосуда наблюдается инфильтрация меди нейтрофилами. Пролиферация гладкомышечных клеток меди, которая наблюдалась через 3 дня после деэндотелизации сосуда, эффективно ингибировалась моноклональными антителами к молекулам адгезии нейтрофилов Mac-1 и сопровождалась снижением инфильтрации меди нейтрофилами. Наличие макрофагов в ткани стенки сосудов не отмечалось ни в один из периодов наблюдения после баллонного повреждения [34]. Картина инфиль-

трации тканей клетками воспаления существенно изменяется после установки в зону повреждения металлических стентов. В тканях появляются клетки моноцитарно-макрофагального ряда [15], а избирательная блокада рецептора моноцитов CCR2, ингибируя их миграцию, приводит к эффективному снижению гиперплазии неоинтимы [14].

Картина еще более усложняется после установки стентов с лекарственным покрытием. В ряде случаев она сопровождается нежелательными осложнениями, которые могут расцениваться как следствие реакции гиперчувствительности. Клиническими проявлениями реакции могут быть высыпания на коже, зуд, лихорадка [15]. Иммунопатологические исследования ткани из зон рестеноза выявили присутствие Т- и В-лимфоцитов, распространенную инфильтрацию эозинофилами, особенно выраженную вокруг дистальной части стента. Эти патологические изменения соответствуют картине локализованной реакции гиперчувствительности [21,32].

Резюмируя вышесказанное, можно заключить, что, несмотря на схожие по своей природе общие механизмы клеточного ответа, разные методы реваскуляризации сопровождаются вовлечением в процесс заживления различных популяций клеток воспаления. Специфическое воздействие на какие-либо клеточные пулы без учета их действительной роли в развитии конкретного воспалительного процесса может приводить в лучшем случае к неэффективной, а иногда даже к противоположной реакции организма. Существенные различия в механизме развития рестеноза после разных способов реваскуляризации необходимо учитывать при поиске эффективных путей по предотвращению повторного сужения просвета сосуда. Рациональность такого подхода была наглядно показана на моделях животных (primate iliac artery model). Блокада антителами рецептора моноцитов CCR2 (рецептора для MCP-1) ингибирует миграцию моноцитов и уменьшает гиперплазию неоинтимы после установки металлических стентов в подвздошной артерии. Однако эта блокада рецептора для MCP-1 оказывается неэффективной для уменьшения гиперплазии неоинтимы после баллонной дилатации. Предотвращать рестеноз после баллонного повреждения необходи-

мо, дополнительно воздействуя на миграцию нейтрофилов блокадой лейкоцитарного интегрина MAC-1 [14].

Рестеноз стентов и эозинофилы. После внедрения в клиническую практику стентов с антипролиферативным лекарственным покрытием острота проблемы рестеноза в значительной мере уменьшилась. Стенты с лекарственным покрытием влияют на различные этапы восстановления стенки сосуда после повреждения и, благодаря разностороннему действию, снижают риск рестеноза. Вместе с тем в ряде случаев стенты с лекарственным покрытием вследствие развития реакции гиперчувствительности могут индуцировать локальное воспаление и даже приводить к позднему тромбозу. По данным наших недавних исследований, после имплантации стентов с лекарственным покрытием в процесс развития рестеноза могут активно вовлекаться эозинофилы [2]. Реакцию эозинофилов могут вызывать компоненты стента (металл, полимер, лекарственное средство), характеристики инвазивной процедуры, особенности пациентов (наличие сопутствующих заболеваний или принимаемые лекарства) или комбинация нескольких факторов и воздействий. Пока не определены причина и механизмы развития этих реакций, какие-либо специфические рекомендации по их предупреждению невозможны.

Эозинофильные гранулоциты — популяция эффекторных иммунокомпетентных клеток, которые циркулируют в крови несколько часов, а затем мигрируют в ткани. Это клетки, в которых сочетаются как важные для организма защитные функции (при аллергических реакциях или стафилококковых инфекциях), так и их повреждающее влияние на эндотелий сосудов и эндокард [3,6]. При скоплении в крови очень большого количества эозинофилов (независимо от причины эозинофилии) в одних случаях развивается эозинофильный васкулит, а в других — пристеночный эндокардит, который представляет реальную опасность для жизни человека [1]. Эозинофилия периферической крови может сочетаться с органной эозинофилией, что наблюдается, например, при так называемых летучих эозинофильных инфильтратах легких при миграции через легкие личинок аскарид [4]. Высо-

кая цитотоксическая активность эозинофилов неразрывно соседствует с их участием в регенерации и восстановлении поврежденных тканей. Гранулы эозинофилов содержат уникальные основные протеины: большой основной протеин, эозинофильный катионный протеин, эозинофильная пероксидаза и эозинофильный нейротоксин. Именно эти белки служат причиной повреждения тканей и отчасти органных дисфункций при синдроме гиперэозинофилии. Одновременно эозинофилы вырабатывают, хранят и высвобождают целый ряд факторов роста (например, трансформирующий ростовой фактор β), хемокинов (например, эотаксин) и интерлейкинов (например, интерлейкин- 1β), которые регулируют ремоделирование и восстановление поврежденных тканей [22]. Некоторые из высвобождаемых эозинофилами цитокинов способны не только стимулировать продукцию экстрацеллюлярного матрикса, но и индуцировать фиброгенный фенотип фибробластов [12,24]. Кроме того, при развитии защитной иммунной реакции эозинофилы могут выполнять двойственную функцию. Первая – это уничтожение чужеродного антигена собственными эффекторными механизмами, когда относительно крупные фрагменты инородного тела превращаются в форму, которую могут фагоцитировать другие эффекторные и антигенпрезентирующие клетки. Вторая функция – это иницирование и усиление защитной клеточной иммунной реакции самими эозинофилами. Обнаружено, что активированные эозинофилы способны не только фагоцитировать антиген, но и выводить фрагменты антигена на свою поверхность, экспрессировать костимулирующий цитокин IL-1 α , и после цитокин-индуцированной экспрессии HLA-DRII класса представлять процессированный антиген Т-клеткам [13,23,33].

Таким образом, эозинофилы обладают рядом уникальных свойств, которые могут обуславливать их важную роль в инициации и развитии хронического рестеноза и тромбоза после установки стентов с лекарственным покрытием. Кроме того, способность эозинофилов иницировать клеточную иммунную реакцию открывает возможности использовать их функциональные свойства и характеристики в качестве диагностического инструментария и/или потен-

циальной мишени при поиске методов терапевтического подавления воспалительных реакций.

Заключение. В патогенезе атеросклероза важным этапом клеточного ответа является мобилизация стволовых клеток из костного мозга, их миграция в область повреждения и последующая локальная дифференцировка, которая не только способствует изоляции очага повреждения/воспаления, но и определяет тип склерозирования образующейся бляшки (фиброз, оссификация, хондрогенез, формирование адипозной ткани).

Рестеноз стентов является реакцией, отличной от атеросклеротического поражения сосудов.

Ведущую роль в формировании рестеноза после установки в зону атеросклеротического поражения стентов играет синтез локальными фибробластами межклеточного матрикса при прямом участии эффекторных клеток воспаления.

При использовании стентов с лекарственным покрытием в развитие рестеноза активно вовлекаются эозинофилы, которые являются мощными стимуляторами пролиферативной и синтетической активности фибробластов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамьчев А.Н., Гриншпун Л.Д. Опухолевые эозинофилии // Тер. арх. 1986. № 6. С. 80-82.
2. Габбасов З.А., Козлов С.Г., Сабурова О.С., Титов В.Н., Лякишев А.А. Полиморфно-ядерные лейкоциты крови и развитие рестеноза после имплантации стентов с лекарственным покрытием // Кардиология. 2008. Принята в печать.
3. Гриншпун Л.Д. Большие эозинофилии крови. М., 1963.
4. Гриншпун Л.Д., Виноградова Ю.Е. Эозинофилы и эозинофилии. Обзор. М., 1983.
5. Соболева Э.Л., Попкова В.М. Гемопоэтические клетки-предшественники (КOE-ГМ) в интима атероматозной аорты человека // Бюлл. эксперим. биол. мед. 1989. Т. 106. № 5. С. 600-604.
6. Френкель М.А. Эозинофилы. В кн.: Клин. онкогематол. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007.
7. Caplice N.M., Bunch T.J., Stalboerger P.G. et al. Smooth muscle cells in human coronary atherosclerosis can originate from cells administered at marrow transplantation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003. Apr 15. Vol. 100. № 8. P. 4754-4759.
8. Chazov E.I., Repin V.S., Orekhov A.N., Antonov A.S., Preobrazhensky S.N., Soboleva E.L., Smirnov V.N. Atherosclerosis: What has been learned studying human arteries. Atherosclerosis Reviews, edited by A.M. Gotto and R. Paoletti. New York: Raven press, 1986. № 14. P. 7-60.

9. Costa M.A., Simon D.L. Molecular basis of restenosis and drug-eluting stents // *Circulation*. 2005. May 3. Vol. 3. № 17. P. 2257-2273.
10. Friedenstien A.J., Chailakhjan R.K., Lalykina K.S. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells // *Cell Tissue Kinet*. 1970. № 3. P. 393-403.
11. Gabbasov Z.A., Agapov A.A., Saburova O.S., Komlev A.E., Soboleva E.L., Akchurin R.S., Smirnov V.N. Circulating stromal osteonectin-positive progenitor cells and stenotic coronary atherosclerosis // *Can. J. Physiol. Pharmacol*. 2007. Vol. 85. № 3-4. P. 295-300.
12. Gomes I., Mathur S.K., Espenshade B.M., Mori Y., Varga J., Ackerman S.J. Eosinophil-fibroblast interactions induce fibroblast IL-6 secretion and extracellular matrix gene expression: implications in fibrogenesis // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2005. Oct. 1. Vol. 16. № 4. P. 796-804.
13. Herbert D.R., Lee J.J., Lee N.A., Nolan T.J., Schad G.A., Abraham D. Role of IL-5 in innate and adaptive immunity to larval *Strongyloides stercoralis* in mice // *J. Immunol*. 2000. № 165. P. 4544-4551.
14. Horvath C., Welt F.G., Nedelman M., Rao P., Rogers C. Targeting CCR2 or CD18 inhibits experimental in-stent restenosis in primates: inhibitory potential depends on type of injury and leukocytes targeted // *Circ. Res*. 2002. Mar 8. Vol. 90. № 4. P. 488-494.
15. Kawamoto R., Yamashita A., Nishihira K., Furakoji E., Hatakeyama K., Ishikawa T., Imamura T., Itabe H., Eto T., Asada Y. Different inflammatory response and oxidative stress in neointimal hyperplasia after balloon angioplasty and stent implantation in cholesterol-fed rabbits // *Pathol. Res. Pract*. 2006. Vol. 202. № 6. P. 447-456.
16. Krause D.S., Theise N.D., Collector M.I. et al. // *Cell*. 2001. № 105. P. 369-377.
17. Kuznetsov S.A., Mankani M.H., Leet A.I., Ziran N., Gronthos S., Robey P.G. Circulating connective tissue precursors: extreme rarity in humans and chondrogenic potential in guinea pigs // *Stem. Cells*. 2007. Jul. Vol. 25. № 7. P. 1830-1839.
18. Levi-Schaffer F., Garbuzenko E., Rubin A., Reich R., Pickholz D., Gillery P., Emonard H., Nagler A., Maquart F.A. Human eosinophils regulate human lung- and skin-derived fibroblast properties in vitro: a role for transforming growth factor beta (TGF-beta) // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999. Aug 17. Vol. 96. № 17. P. 9660-9665.
19. Mitra A.K., Agrawal D.K. In stent restenosis: bane of the stent era // *J. Clin. Pathol*. 2006. Mar. Vol. 59. № 3. P. 232-239.
20. Morice M-C, Serruys P.W., Sousa J.E. et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization // *New Engl. J. Med*. 2002. № 346. P. 1773-1780.
21. Nebeker J.R., Virmani R., Bennett C.L., Hoffman J.M. et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project // *J. Amer. Coll. Cardiol*. 2006. Jan 3. Vol. 47. № 1. P. 175-181.
22. Noguchi H., Kephart G.M., Colby T.V., Gleich G.J. Tissue eosinophilia and eosinophil degranulation in syndromes associated with fibrosis // *Amer. J. Pathol*. 1992. Feb. Vol. 140. № 2. P. 521-528.
23. Padigel U.M., Lee J.J., Nolan T.J., Schad G.A., Abraham D. Eosinophils can function as antigen-presenting cells to induce primary and secondary immune responses to *Strongyloides stercoralis* // *Infect. Immun*. 2006. Jun. Vol. 74. № 6. P. 3232-3823.
24. Pincus S.H., Ramesh K.S., Wyler D.J. Eosinophils stimulate fibroblast DNA synthesis // *Blood*. 1987. Aug. Vol. 70. № 2. P. 572-574.
25. Rensing B.J., Vos J., Smits P.C. et al. Coronary restenosis elimination with a sirolimus eluting stent: first European human experience with 6-month angiographic and intravascular ultrasonic follow-up // *Europ. Heart J*. 2001. № 22. P. 2125-2130.
26. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990 // *Nature*. 1993. № 362. P. 801-809.
27. Sata M. Circulating vascular progenitor cells contribute to vascular repair, remodeling, and lesion formation // *Trends Cardiovasc. Med*. 2003. Aug. Vol. 13. № 6. P. 249-253.
28. Soboleva E.L., Popkova V.M., Saburova O.S. et al. Colony-forming units and atherosclerosis // *Atherosclerosis X*, Elsevier Science, Amsterdam, 1994. P. 919-925.
29. Soboleva E.L., Shindler E.M., Saburova O.S. et al. Colony-forming units for fibroblasts (CFU-f) in the peripheral blood of patients with primary hypercholesterolemia. In: *New pathogenic aspects of atherosclerosis*. Nordrhein-Westfälische Academic der Wissenschaften, Westdeutscher Verlag, 1994. P. 79-93.
30. Soboleva E.L., Gabbasov Z.A., Agapov A.A. et al. Circulating bone marrow stem/progenitor cells in vascular atherogenesis and in non-invasive diagnosis of coronary stenosis // *Experimental and Clinical Cardiology*. 2005. Vol. 10. № 3. P. 184-188.
31. Sousa J.E., Costa M.A., Abizaid A. et al. Four-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up of patients treated with sirolimus-eluting stents // *Circulation*. 2005. № 111. P. 2326-2329.
32. Virmani R., Guagliumi G., Farb A., Musumeci G., Grieco N., Motta T., Mihalesik L., Tsepili M., Valsecchi O., Kolodgie F.D. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? // *Circulation*. 2004. Feb 17. Vol. 109. № 6. P. 701-5.
33. Weller P.F., Rand T.H., Barrett T., Elovic A., Wong D.T., Finberg R.W. Accessory cell function of human eosinophils. HLA-DRdependent, MHC-restricted antigen-presentation and IL-1 expression // *J. Immunol*. 1993. № 150. P. 2554-2562.
34. Welt F.G., Edelman E.R., Simon D.I., Rogers C. Neutrophil, not macrophage, infiltration precedes neointimal thickening in balloon-injured arteries // *Arterioscler. Thromb. Vase Biol*. 2000 Dec. Vol. 20. № 12. P. 2553-2558.

Получила 05.02.2009

УДК 616. 423 – 006.314

МОРФОИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА В-КЛЕТОЧНОГО ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА: ВОЗРАСТНОЙ АСПЕКТ

А.В. Шибинская, М.А. Френкель¹, Н.А. Купрышина,
Л.Ю. Гривцова, Н.Н. Тупицын²

ГУ РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Проведено исследование морфологических и иммунологических параметров периферической крови и костного мозга у пациентов с В-клеточным хроническим лимфолейкозом среднего, пожилого и старческого возраста. По данным исследования, у пациентов старшей возрастной группы выше клеточность костного мозга за счет абсолютного увеличения лимфоидного пула, опухолевой популяции клеток свойственна более выраженная экспрессия антигенов CD19+CD5+, CD19+CD23+, чем таковые у больных среднего возраста. У этих пациентов отмечаются такие неблагоприятные признаки, как большая опухолевая масса и экспрессия антигена CD38+.

Ключевые слова: В-клеточный хронический лимфолейкоз, морфоиммунологическая характеристика, возрастной аспект
Key words: chronic lympholeukosis, aged

Хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов – В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, субстратом которого является клон морфологически зрелых лимфоцитов с иммунофенотипом, соответствующим дифференцировке рециркулирующих «наивных» В-лимфоцитов. Течение этого заболевания может существенно отличаться у различных паци-

ентов: в части случаев болезнь может не влиять на продолжительность жизни пациента, в других она не поддается терапии и быстро прогрессирует [2].

Хронический лимфолейкоз наиболее распространен у людей пожилого возраста. По данным F. Bosch и соавт. [7], вероятность его увеличивается в 25 раз с возрастом: заболеваемость молодых людей до 30 лет составляет менее 1:100 000, у людей старше 80 – 25:100 000. В результате увеличения продолжительности жизни в популяции увеличилась заболеваемость этим лейкозом: средний возраст пациентов на время диагностики составляет в настоящее вре-

¹ Френкель Марина Абрамовна, д-р мед. наук, профессор, тел.: 324-45-60, e-mail: info@onco-need.ru.

² Тупицын Николай Николаевич, заведующий лабораторией иммунологии и гемопоэза РОНЦ РАМН, д-р мед. наук, профессор, тел.: 324-90-69, e-mail: imhaemo@onc.ru.

мья 70 лет по сравнению с 60–65 годами несколько десятилетий назад.

C. Rozman и соавт. [35] сравнили две группы пациентов, диагноз которым был поставлен в 1960–1979 и 1980–1989 гг. Оказалось, что диагноз у второй группы устанавливался в более старшем возрасте и на ранней стадии болезни (стадия A по Vinet). Выживаемость была более чем в 2 раза выше во второй группе, и влияние болезни на продолжительность жизни было значительно меньше.

В последнее время был проведен ряд исследований о влиянии возраста на течение хронического лимфолейкоза [17,23,24,29,28,30,31,25]. В некоторых из них отмечается преобладание мужчин среди больных младшей возрастной группы (отношение мужчины/женщины 2,85 и 1,29 соответственно) [29,28], в других исследованиях такой связи не обнаружено [30].

В исследовании S. Molica и соавт. установлено, что у молодых пациентов по сравнению с больными старшего возраста выше уровень гемоглобина (131 г/л и 122 г/л соответственно) [30].

Не обнаружена связь возраста со стадией заболевания по Vinet и Rai, уровнем лимфоцитов в периферической крови [2,7,35,29], временем удвоения числа лимфоцитов [35,29], типом инфильтрации костного мозга [29,28,30,31], уровнем тромбоцитов [30].

По данным L. Ripolles и соавт. [34] у пациентов старше 60 лет наиболее часто (36,6%) встречалась благоприятная хромосомная аномалия – del (13 q), у пациентов до 60 лет – трисомия 12, негативно влияющая на прогноз заболевания [10,26,27].

L.F. Diehl и соавт. [12] установили, что уменьшение продолжительности жизни не зависит от возраста. У молодых и старых пациентов с этим лейкозом была сходная общая выживаемость, но причины смерти были различны [29,28,31,8]. Летальный исход у более молодых пациентов обычно связан с лейкозом, в то время как у больных старшего возраста чаще связан не с ним. Поэтому, по мнению некоторых авторов, у молодых пациентов заболевание неблагоприятно влияет на ожидаемую продолжительность жизни [29,28].

У пациентов старшей возрастной группы больше вероятность интеркуррентных заболеваний. Степень коморбидности значительно влия-

ет на их выживаемость и способность переносить лечение [29,28,24,17], у них выше смертность, связанная с инфекциями [14], поэтому возраст является неблагоприятным фактором [24,22,14].

Синдром Рихтера встречается чаще у пациентов младшей возрастной группы, чем у больных старшего возраста (5,9 и 1,2% соответственно [29,28]), но некоторые исследователи не обнаружили этой закономерности [19].

Таким образом, литературные данные свидетельствуют о различном течении болезни в разных возрастных группах, однако в них отсутствуют сведения о морфологических и иммунологических особенностях опухолевых клеток в каждой группе.

Определение уровня гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов, морфологическое исследование циркулирующих лимфоцитов – всегда начало в диагностике хронического лимфолейкоза. Морфология клеток несет информацию не только о линейной принадлежности и уровне дифференцировки, но и о функциональном состоянии опухолевого клона, которое определяет клиническое течение различных вариантов этого лейкоза. Определение типа клеток и их содержания в периферической крови и костном мозге – важная отправная точка в диагностике, в совокупности с другими прогностическими факторами оно помогает прогнозировать течение болезни. Эти данные приобрели особое значение в настоящее время, так как современные методы лечения способны изменить судьбу больного.

Классификация ФАБ, предложенная в 1989 г. группой ученых Франции, Америки и Британии, выделяет 2 варианта хронического лимфолейкоза на основании морфологических особенностей клеток лимфоидного ряда в периферической крови и костном мозге [5]:

1) вариант с типичной морфологией: более 90% лимфоидных клеток мелкие, однообразные, размером менее 14 мкм (двух эритроцитов), с отчетливым узким ободком цитоплазмы. Как ядро, так и очертания цитоплазмы правильные, хотя может быть небольшая неправильность ядра в форме почки. Цитоплазма гомогенная, слегка базофильная,

2) вариант с атипичной морфологией подразделяется на два субварианта:

– хронический лимфолейкоз/пролимфоцитарный со смешанной диморфной морфологической картиной, определяемой двумя типами клеток – большими пролимфоцитами, размером более 14 мкм с нуклеолами, низким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Количество пролимфоцитов варьирует от 10 до 55%;

– смешанно-клеточный тип включает клетки различного размера, от малых до больших полиморфных пролимфоцитоидных клеток размером более 14 мкм, с отсутствием нуклеол, пролимфоциты составляют менее 10%.

Отмечена связь между атипичной морфологией и возможностью более агрессивного клинического течения и рефрактерностью к терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В обследование были включены 162 пациента с В-клеточным хроническим лимфолейкозом, которые наблюдались в ГУ РОНЦ с 2004 по 2007 год. Возраст больных 36–85 лет, средний возраст 59,5 года; мужчин было 90 (57%) и 72 женщины (43%). Пациенты были разделены по возрасту на две группы: I группа – 31 больной в возрасте 70–85 лет (средний возраст 74,2 года), 20 мужчин и 11 женщин, соотношение 1,8; II группа – 131 пациент, возраст 35–69 лет (средний возраст 56 лет), 74 мужчины, 57 женщин, соотношение 1,3.

Морфологическое исследование проведено у всех больных: определение числа миелокариоцитов на гематологическом анализаторе Micros 60 (нормальное значение 41,6 – 195 клеток · 10⁹/л), количество мегакариоцитов оценивалось в камере Горяева (нормальное количество 50–150 клеток в 1 мкл) [3].

Миелограмму и лимфоцитогамму определяли три независимых эксперта. В лимфоцитогамме на основании ФАБ-классификации выделяли три типа клеток:

1) типичные лимфоциты – малые зрелые лимфоциты;

2) пролимфоциты – клетки более крупные с умеренным ядерно-цитоплазматическим соотношением и нуклеолами;

3) атипичные лимфоциты – клетки более крупные, чем малые лимфоциты, с измененной формой ядра и (или) базофилией цитоплазмы.

В периферической крови определяли содержание: гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, лейкоцитарную формулу.

По показателям периферической крови – гемоглобина и тромбоцитов больные были разделены на 2 группы: в первую вошли пациенты с уровнем Hb > 100 г/л и тромбоцитов > 100 · 10⁹/л, во вто-

рую – Hb < 100 г/л и тромбоцитов < 100 · 10⁹/л. В соответствии с классификацией Binet [6] у больных I группы были стадии А и В, у пациентов III группы – стадия С.

У всех пациентов был определен иммунологический фенотип лимфоидных клеток в проточном цитофлуориметре FACScan методом прямой иммунофлуоресценции. Использовалась панель из 11 моноклональных антител. Дифференцировочные антигены определялись тройной флуориметрической меткой для анализа коэкспрессии 2–3 антигенов на мембране одной клетки. Использованы моноклональные антитела к CD45, CD19, CD5, CD23, CD38, CD20, CD21, CD3, CD4, CD8, CD7. Количество клеток, экспрессирующих эти антигены, определялось в процентах и абсолютном количестве. Экспрессия антигенов CD5 и CD23 оценивалась в гейте CD19-позитивных клеток.

Для статистической обработки данных использовался пакет программ SPSS, версия 13. С применением теста Колмогорова–Смирнова проверялась гипотеза о принадлежности выборок к нормальным совокупностям. В случае значимого подтверждения этой гипотезы использовались: тест Стьюдента (при сравнении двух выборок) или дисперсионный анализ (при сравнении большего числа выборок). В противном случае применялись непараметрические тесты: Манна–Уитни (для двух выборок) или Краскала–Уоллиса (для более двух выборок).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ показателей периферической крови в группах (табл. 1) не выявил статистически значимых различий в уровне гемоглобина, числе

Таблица 1

Показатели периферической крови в обеих группах больных (M ± m)

| Показатель | Группа | | P |
|---|--------------|--------------|-------|
| | I | II | |
| Гемоглобин, г/л | 123,9 ± 4,4 | 126,5 ± 2,26 | >0,05 |
| Эритроциты, ×10 ¹² /л | 4,15 ± 0,15 | 4,19±0,078 | >0,05 |
| Тромбоциты, ×10 ⁹ /л | 185,5 ± 14,9 | 190 ± 8,92 | >0,05 |
| Лейкоциты, ×10 ⁹ /л | 43,65 ± 13,9 | 47,63 ± 5,84 | >0,05 |
| Лимфоциты и пролимф., % | 78,22 ± 3,55 | 76,23 ± 2,13 | >0,05 |
| Лимфоциты и пролимф., ×10 ⁹ /л | 35,98 ± 11,4 | 38,98 ± 5,59 | >0,05 |
| Нейтрофилы, % | 18,18 ± 3,68 | 19,87 ± 1,96 | >0,05 |
| Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л | 4,6 ± 0,64 | 5,75 ± 0,82 | >0,05 |

Таблица 2

Показатели миелограммы больных
обеих групп (M ± m)

| Показатель | Группа | | P |
|--|--------------|--------------|-------|
| | I | II | |
| Клеточность, $\times 10^9/\text{л}$ | 177,3 ± 27,1 | 130,2 ± 8,92 | <0,05 |
| Лимфоциты, % | 59,56 ± 3,42 | 54,51 ± 1,84 | >0,05 |
| Пролимфоциты, % | 8,2 ± 1,1 | 7,24 ± 0,68 | >0,05 |
| Лимф. и пролимф., $\times 10^9/\text{л}$ | 128 ± 25,22 | 88,6 ± 8,37 | <0,05 |

Таблица 3

ФАБ-варианты В-клеточного хронического
лимфолейкоза в группах (n, %)

| Вариант | Группа | | P |
|------------------------|-----------|-----------|-------|
| | I | II | |
| I, типичный | 17 (55) | 79 (60,3) | >0,05 |
| II, ХЛЛ/ПЛ | 2 (6,5) | 5 (3,8) | >0,05 |
| III, смешанноклеточный | 12 (38,5) | 47 (35,9) | >0,05 |

Примечание. ХЛЛ/ПЛ – хронический лимфолейкоз/пролимфоцитарный.

эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов.

Число пациентов с уровнем Нб < 100 г/л и (или) тромбоцитов < $100 \times 10^9/\text{л}$ (соответствует стадии С по Vinet) было сходным в обеих группах. В I группе таких пациентов оказалось 3 (16,7%), а во II – 11 (13,4%)

В миелограмме у всех больных определялось более 30% клеток лимфоидного ряда. В аспиратах костного мозга у больных I группы число миелокариоцитов было достоверно выше, чем у больных II группы. Соответственно абсолютное содержание лимфоидных элементов (лимфоцитов и пролимфоцитов) в пунктате было выше также в этой группе (табл. 2), при том, что процентное содержание лимфоцитов и пролимфоцитов в миелограмме не различалось.

На основании подсчета лимфоцитограммы выделены 3 варианта лейкоза: типичный хронический лимфолейкоз (вариант I) у 96 человек, хронический лимфолейкоз / пролимфоцитарный (вариант II) – 7 человек, атипичный хронический лимфолейкоз (вариант III) – 59 че-

ловек. Установлено, что все три варианта одинаково часты в обеих группах (табл. 3).

Имунофенотипирование лимфоидных клеток костного мозга позволило установить, что число клеток, экспрессирующих специфические маркеры В-ХЛЛ – CD19+CD5+, как в процентном, так и в абсолютном значении, было значимо выше у пациентов I группы по сравнению со II. У них были значимо выше и абсолютные показатели экспрессии антигенов CD19+CD23+. Экспрессия антигенов CD20 и CD21 в группах существенно не различалась. Следует особо отметить, что число опухолевых клеток, экспрессирующих антиген CD38, имеющий неблагоприятное прогностическое значение, было существенно более высоким у лиц I группы (табл. 4).

Содержание Т-лимфоцитов костного мозга с антигенами CD3, CD4, CD8 и CD7 было снижено в обеих группах по сравнению с нормой [67] (табл. 5). Процентное содержание Т-лимфоцитов в группах не различалось.

Таблица 4

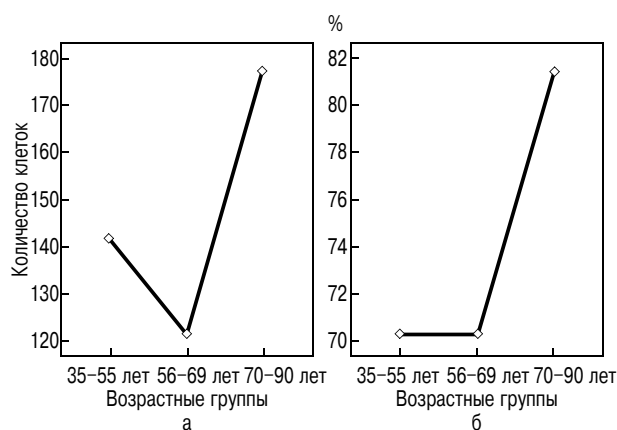
Имунофенотипы лимфоцитов у больных
в обеих группах (M ± m)

| Имунологический маркер | Группа | | P |
|--|--------------|--------------|-------|
| | I | II | |
| CD5+, % от CD19+ | 81,3 ± 2,39 | 70,2 ± 1,91 | <0,05 |
| CD19+/CD5+ ($\times 10^9/\text{л}$) | 96,12 ± 22,9 | 65,79 ± 6,83 | <0,05 |
| CD23+, % от CD19+ | 66,54 ± 3,47 | 62,66 ± 1,86 | >0,05 |
| CD19+/CD23+ ($\times 10^9/\text{л}$) | 74,17 ± 9,76 | 57,98 ± 6,83 | <0,05 |
| CD20+, % | 38,75 ± 4,44 | 35,82 ± 2,38 | >0,05 |
| CD21+, % | 56,62 ± 8,23 | 50,42 ± 3,77 | >0,05 |
| CD38 +, % | 21,91 ± 4,07 | 17,44 ± 1,84 | >0,05 |
| CD38 + ($\times 10^9/\text{л}$) | 21,23 ± 4,69 | 14,45 ± 2,24 | <0,05 |

Таблица 5

Показатели Т-клеток костного мозга (%) в норме
и в обеих группах больных (M ± m)

| Имунологический маркер | Группа | | Норма, % |
|------------------------|--------------|--------------|----------|
| | I | II | |
| CD3 | 16,1 ± 2,97 | 15,78 ± 1,08 | 21–51 |
| CD4 | 7,05 ± 0,86 | 7,8 ± 0,43 | 14–30 |
| CD8 | 8,42 ± 1,04 | 8,77 ± 0,67 | 11–28 |
| CD7 | 11,72 ± 1,69 | 14,55 ± 1,02 | 17–31 |



Средние значения возрастной клеточности костного мозга:

а – количество клеток в пунктате костного мозга, *б* – процент CD5+-клеток в пределах CD19+-В-лимфоцитов костного мозга.

Данные исследования свидетельствуют, что у больных старше 70 лет заболевание имеет некоторые особенности по сравнению с лицами более молодого возраста. Количество клеток лимфоидного клона в костном мозге у пациентов I группы оказалось достоверно выше по сравнению со II группой (рисунок). Таким образом, данные аспирата позволяют установить, что величина опухолевой массы больше у больных в I группе, чем во II, несмотря на то, что число лейкоцитов и циркулирующих лимфоцитов у больных обеих групп было одинаковым. Обнаруженная особенность подчеркивает важность изучения костномозгового аспирата для оценки состояния пациентов.

Существенными для характеристики заболевания оказались данные иммунофенотипирования. У больных старшего возраста наблюдалось достоверно более высокое процентное содержание и абсолютное количество CD5-позитивных В-лимфоцитов. В связи с этим интересны данные исследования иммунофенотипа В-лимфоцитов в норме. По данным Н-Г. Hoffkes et al. у здоровых людей 20–70 лет число CD19+CD5+ клеток крови снижается с возрастом ($6,53 \pm 2,48$ в 60–70 лет и $13,6 \pm 6,64$ в 20 лет, $p < 0,005$). Это свидетельствует, что обнаруженное нами повышение уровня CD19+CD5+-лимфоидных элементов – возрастное изменение репертуара В-клеток [20], а характерная биологическая особенность лейкоцитарной популяции этой группы пациентов.

Н. Gary-Gouy и соавт. отмечают, что антиген CD5 является негативным регулятором В-клеточного рецептора, причем эта функция активируется после его стимуляции. Важную роль в этом процессе играет аутокринная продукция IL-10 CD5+-клетками, в дальнейшем эти клетки становятся невосприимчивыми к стимуляции их рецептора и избегают апоптотической гибели [16]. I. Higs и соавт. отмечали неблагоприятное прогностическое влияние высокого уровня экспрессии антигена CD5: обнаружена корреляция между экспрессией CD5 > 85% и временем удвоения числа лимфоцитов менее 12 мес. и необходимостью терапии в течение 6 мес. [18].

Достоверно повышенным был уровень CD19+CD23+-лимфоидных элементов в I группе по сравнению со II только в абсолютном показателе, различий в процентном содержании этих клеток не обнаружено. В отдельных работах отмечается благоприятное влияние на выживаемость пациентов количества CD19+CD23+ клеток более 40%, напротив, низкая экспрессия этого маркера связана с высоким уровнем пролимфоцитов в костном мозге, лимфоцитов в периферической крови и продвинутой стадией болезни [21].

Особое место занимают данные изучения экспрессии антигена CD38. Абсолютный показатель содержания CD38-позитивных клеток оказался достоверно выше в I группе. Этот маркер играет важную роль в пролиферации лимфоцитов [15]. Отмечают, что позитивная экспрессия CD38 связана с продвинутыми стадиями В и С по Binet, меньшей выживаемостью и интервалом, свободным от лечения [9]. Неблагоприятное прогностическое значение положительной экспрессии антигена отмечено и в других публикациях [11,13]. Т.Е. Бялик экспрессию CD38 считает наиболее значимым прогностическим фактором, негативно влияющим на общую и безрецидивную выживаемость [1].

В обеих группах больных отмечалось снижение количества Т-лимфоцитов по сравнению с нормой, при этом у пациентов I группы абсолютное содержание Т-клеток: CD3+, CD8+, CD4+ и CD7+ было достоверно выше. В литературе нам не встретилось сведений, характеризующих Т₁-лимфоцитарный пул в костном мозге при В-клеточном хроническом лимфолейко-

зе. В периферической крови у больных имеются уникальные Т-хелпероподобные CD8-клетки, продуцирующие ИЛ-4, что влияет на возникновение резистентности к апоптозу и терапии [32]. В работе D. Serrano и соавт. [36] отмечается, что у большинства пациентов с хроническим лимфолейкозом количество Т-клеток в периферической крови возрастает, преимущественно за счет CD8, и уменьшается соотношение CD4/CD8. Возможно, высокий уровень CD8 и CD4-клеток является элементом противоопухолевой защиты [33], но доказательств этому пока не получено [37].

Таким образом, представленные данные позволяют констатировать, что лейкоэмический процесс у пациентов старшей возрастной группы характеризуется некоторыми биологическими особенностями по сравнению с таковыми у более молодых. У них выше клеточность костного мозга за счет абсолютного увеличения лимфоидного пула, опухолевой популяции свойственна более выраженная экспрессия антигенов CD19+CD5+, CD19+CD23+. Течение В-клеточного хронического лимфолейкоза у пациентов старше 70 лет имеет такие отличительные неблагоприятные признаки, как большая опухолевая масса и экспрессия антигена CD38+.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бялик Т.Е. Биологические маркеры как прогностические факторы при хроническом лимфолейкозе. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
2. Волкова М.А. Хронический лимфолейкоз. В кн.: Клиническая онкогематология. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007. С. 771-807.
3. Грибова И.А., Воробьев П.А. Гематологическая норма. В кн.: Руководство по гематологии; под ред. А.И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2002. С. 61-63.
4. Луговская С.А., Почтарь М.Е., Тушицын Н.Н. Иммунофенотипирование в диагностике гемобластозов. М.: Трида, 2005. С. 165.
5. Bennet J.M., Catovsky D., Daniel M.T. // J. Clin. Pathol. 1989. № 42. P. 567-584.
6. Binet J.L., Auquier A., Dighiero G. et al. // Cancer. 1981. № 48. P. 198-206.
7. Bosch F., Montserrat E. Prognostic Indicators of Chronic Lymphocytic Leukemia. In: Chronic Lymphocytic Leukemia. Ed. by Guy B. Faguet. New Jersey: Humana Press Inc. Totowa, 2004. P. 201-218.
8. Call T.G., Philiky R.L., Noel P. et al. Mayo Clin. // Proc. 1994. Vol. 69. № 4. P. 323-328.
9. Chevalier P., Penther D., Avet-Loiseau H. et al. // Brit. J. Haematol. 2002. № 116. P. 142-150.
10. Criel A., Wlodarska I., Meeus P. et al. // Brit. J. Haematol. 1994. № 87. P. 523-528.
11. D'Arena G., Musto P., Cascavilla N. et al. // Leukemia and Lymphoma. 2001. № 42. P. 109-114.
12. Diehl L.F., Karnell L.H., Menck H.R. et al. // Cancer. 1999. № 86. P. 2684-2692.
13. Durig J., Nashan M., Schmuicer U. et al. // Leukemia. 2002. № 16. P. 30-35.
14. Francis S., Karanth M., Pratt G. et al. // Cancer. 2006. Vol. 107. № 5. P. 1023-1033.
15. Funaro A., Reini M., Trubiani O. et al. // The journal of Immunology. 1998. № 160. P. 2238-2247.
16. Gary-Gouy H., Harriagve J., Bismuth G. et al. // Blood. 2002. № 100. P. 4537-543.
17. Hallec M., Stahel R.A., Griel R. // Annals of Oncology. 2005. № 16. P. i50-i51.
18. Hings I., Neil E. Kay, Ranheim E. et al. // Leukemia and Lymphoma. 1993. № 12. P. 59-67.
19. Hisada M., Biggar R.J., Greene M.H. et al. // Blood. 2001. № 98. P. 1979-1981.
20. Hoffkes H.-G., Schmidtke G., Uppenkamp M. et al. // Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology. 1996. № 3. P. 30-36.
21. Jurisic V., Colovic N., Kraguliac N. et al. // Med. Oncol. 2008. Online First.
22. Kalil N., Cheson B.D. // The Oncologist. 1999. № 4. P. 352-369.
23. Khouri I.F., Keating M.G., Champlin R. et al. // Curr. Opin. Hematol. 1998. № 5. P. 454-459.
24. Kozuch P., O'Brien S., Kantarjian H. et al. Anderson Cancer Center Experience in CLL patients aged 70 years and older. Programme and Abstract Book 61, Paris; 8 International Workshop on CLL, 1999.
25. Lima M., O'Brien S., Lerner S. et al. // 1998. Vol. 25, № 1. P. 107-116.
26. Matutes E. // Leukemia Res. 1996. № 5. P. 375-377.
27. Matutes E., Oscier D., Garcia-Marco J. et al. // Brit. J. Haematol. 1996. № 92. P. 382-388.
28. Mauro F.R., Foa R., Gianarelli D. // Blood. 1999. № 94. P. 448-454.
29. Mauro F.R., Foa R. Young. Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. In: CLL: Molecular, Genetics, Biology, Diagnosis, and Management. Ed. by Guy B. Faguet. 2004. P. 401-413.
30. Molica S., Brugiately M., Callea V et al. // Europ. J. Haematol. 1994. Vol. 52. № 4. P. 216-221.
31. Montserrat E., Gomis F., Vallespi T. et al. // Blood. 1991. № 78. P. 1545-1551.
32. Mu X., Kay N.E., Gosland M.P. et al. // Brit. J. Haematol. 1997. № 96. P. 733-735.
33. Rezvany M.R., Jeddi-Tehrani M., Rabbani H. et al. // Brit. J. Haematol. 2000. № 111. P. 230-238.
34. Ripolles L., Ortega M., Ortuno F. et al. // Cancer genetics and cytogenetics. 2006. № 171. P. 57-64.
35. Rozman C., Bosch F., Montserrat E. // Leukemia. 1997. Vol. 11. № 6. P. 775-778.
36. Serrano D., Monteiro J., Allen S.L. et al. // J. Immunol. 1997. № 158. P. 1482-1489.
37. Van den Hove L.E., Vandenberghe P., Van Gool S.W. et al. // Leuk. Res. 1998. № 22. P. 175-184.

Поступила 12.10.2008

МОНИТОРИРОВАНИЕ ПРОТОКОЛА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ «ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ» НА ПРИМЕРЕ ЛЕЧЕНИЯ ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ФЕРРУМ ЛЕК И ФЕНЮЛЬС

Н.И. Некрасова¹, П.А. Воробьев², М.В. Авксентьева³, А.А. Доркина

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

На примере исследования 132 больных железодефицитной анемией в возрасте от 60 до 86 лет с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта, проведенного в рамках мониторинга протокола ведения больных «Железодефицитная анемия», сравнивались клинико-экономическая эффективность и переносимость препаратов Феррум Лек и Фенюльс. Продолжительность приема препаратов составила 6 недель.

Сравнение эффективности этих препаратов показало более высокую клиническую эффективность препарата Феррум Лек. Регресс симптомов анемии был более выражен, положительная клиническая динамика наблюдалась уже на начальных этапах лечения при приеме Феррум Лек. Лечение препаратом Феррум Лек крайне редко сопровождалось побочными эффектами, тогда как побочные эффекты, вызванные приемом Фенюльса, заставили отказаться от лечения почти 14% больных. Несмотря на бóльшую стоимость, лечение препаратом Феррум Лек является более экономически оправданным для лечения пожилых больных железодефицитной анемией с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: протокол ведения больных, железодефицитная анемия, экономическая эффективность, пожилой возраст, Феррум Лек, Фенюльс, заболевания органов пищеварения
Key words: vascular gastric anomalies, iron-deficiency anemia, oral iron therapy

¹ Некрасова Наталья Игоревна, доцент кафедры гематологии и гериатрии ФППОв, канд. мед. наук, тел.: 8-499-782-31-09, e-mail: mtpndm@dol.ru.

² Воробьев Павел Андреевич, заведующий кафедрой гематологии и гериатрии ФППОв, д-р мед. наук, профессор, тел.: 8-499-782-31-09, e-mail: mtpndm@dol.ru.

³ Авксентьева Мария Владимировна, профессор курса стандартизации в здравоохранении ММА им. И.М. Сеченова, д-р мед. наук, тел.: 8-499-245-33-83, e-mail: balch@dol.ru.

В пожилом возрасте источник кровопотери чаще всего локализуется в желудочно-кишечном тракте [1]. Причиной могут быть новообразования (рак, лимфома, лимфосаркома), расширенные вены пищевода, желудка, геморрой, эрозии и язвы [2,3]. Железодефицитная анемия при раке толстой кишки развивается в 50% случаев [4].

Нельзя забывать, что причиной хронической кровопотери у больных пожилого и старческого возраста может быть прием лекарственных средств, например, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-гастропатии) [5]. Длительное применение этих препаратов приводит к нарушению кишечной проницаемости, язвам и воспалению в тонкой кишке, в толстой - к воспалению, язвам, стриктурам, возможен сегментарный ишемический колит [6].

Хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта занимают особое положение в развитии анемического синдрома из-за 3 факторов — хронической кровопотери, персистирующего воспаления, уменьшения количества всасываемого железа. Эпителий желудка и кишечника относится к таким тканям, клетки которых непрерывно обновляются. При хроническом воспалении процесс клеточного обновления в слизистой оболочке нарушается, в результате снижается функциональная способность желудочных желез, желез кишечника, секреция пепсина и соляной кислоты [7]. Атрофия слизистой оболочки желудка выявляется у 25,6% по сравнению с 4,6% в контрольной группе [8,9].

Из-за повреждения эпителия уменьшается поступление железа в организм вследствие функциональной неполноценности клеток, в частности, в них содержится повышенное количество железа в виде лактоферрина, вероятно, из-за неспособности клетки передавать его через клеточную мембрану трансферрину.

Дисбиоз, заселение желудка и кишечника патогенными и условно-патогенными микроорганизмами также являются важными факторами патогенеза дефицита железа [10,11]. С одной стороны, патогенная флора вызывает и поддерживает воспалительный процесс в кишечнике, снижая поступление железа в циркуляцию, с другой — кишечные бактерии сами являются конкурентными потребителями алиментарного железа. Нельзя исключать и недиагностирован-

ную глистную инвазию как причину, вызывающую и поддерживающую воспаление.

Нельзя не сказать и о таком механизме уменьшенного всасывания железа, как мощный цитокиновый каскад с выделением большого количества провоспалительных интерлейкинов — ИЛ-8, позже ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО- α . Доказано, что высокий уровень этих медиаторов воспаления снижает абсорбцию железа и выход его в циркуляцию в связи со стимуляцией клетками печени регуляторного белка гепсидина.

Таким образом, при хроническом воспалении организм одновременно теряет и недополучает железо, а также в какой-то мере утрачивает способность его перераспределять.

Диагностика железодефицитной анемии, как правило, не представляет трудности. Основные положения диагностического поиска — активное выявление жалоб анемического и сидеропенического синдромов, лабораторное подтверждение дефицита железа. Следующий этап — поиск его причины, исключение онкологической и сосудистой патологии. С этой целью должны применяться все доступные методы визуализации, патоморфологическое исследование гистологических препаратов. Эффективным лечение железодефицитной анемии будет только при устранении ее причины.

Для коррекции железодефицитной анемии применяются препараты железа для приема внутрь. Возможно, при тяжелом поражении желудочно-кишечного тракта с мальабсорбцией эффективность таблетированных форм железосодержащих препаратов будет невелика. Однако, учитывая высокий риск осложнений парентерального введения препаратов железа, лечение следует начинать именно с таблетированных препаратов, особенно в условиях поликлиники. Большой арсенал препаратов таблетированного железа по химическому составу делится на две группы:

- препараты солей двухвалентного железа в виде сульфата, фумарата, глюконата, хлорида железа и др;
- препараты трехвалентного железа — протеиновые и гидроксид-полимальтозные комплексы.

Препараты двухвалентного железа обладают хорошей растворимостью и высокой способностью к диссоциации. Препараты неионного соединения железа — соединение трехвалентного

железа с веществом большой молекулярной массы. В частности, гидроксид-полимальтозный комплекс Fe (III) состоит из многоядерных центров гидроксида — Fe (III), окруженных нековалентно связанными молекулами полимальтозы, что обеспечивает поступление Fe (III) из кишечника в кровь не диффузией, а активным всасыванием. Это объясняет невозможность передозировки препаратов в отличие от солей железа. Взаимодействие данного комплекса с компонентами пищи и лекарственными препаратами не происходит, что позволяет применять препарат, не нарушая режим и характер питания, а также одновременно применять лекарственные препараты для лечения других заболеваний.

Цель исследования — сравнение 2 препаратов — препарата трехвалентного железа в виде гидроксид-полимальтозного комплекса (Феррум Лек, Lek d.d., Словения) и комплексного препарата двухвалентного железа в виде сульфата (Фенюльс, Ranbaxy, Индия). Оценивали и сравнивали клинико-экономическую эффективность и переносимость препаратов при лечении больных железодефицитной анемией пожилого и старческого возраста с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта.

Исследование проводилось в рамках мониторинга протокола ведения больных «Железодефицитная анемия» (2004) [12]. Первый опыт внедрения состоялся в поликлиниках гг. Чебоксары и Воронежа, где была оценена возможность применения протокола у больных среднего возраста и детей [13]. В рамках настоящего этапа мониторинга проводилась оценка возможности применения протокола у пожилых больных железодефицитной анемией с сопутствующими воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включались пациенты в возрасте 60 лет и старше с впервые установленным диагнозом железодефицитной анемии (гемоглобин менее 110 г/л; сывороточное железо менее 13 мкмоль/л у мужчин и 12 мкмоль/л у женщин) и хроническим воспалительным заболеванием желудочно-кишечного тракта. Исключались из исследования пациенты с хронической почечной недостаточностью, онкологическим заболеванием, если диагноз железодефицитной анемии был установлен более чем за месяц

до включения в исследование или пациент на протяжении последнего месяца принимал препараты железа. На первом визите пациент заполнял карту информированного согласия на участие в исследовании и опросник качества жизни EQ-5D. Врач вносил в специально разработанную для исследования индивидуальную регистрационную карту пациента симптомы болезни, данные лабораторных и инструментальных методов исследования в день включения в исследование (1-й визит) и далее на 5–7-е сутки (2-й визит) и на 42-е сутки (3-й визит). Выбор препарата железа проводился слепым методом — методом конвертов.

Клиническая эффективность оценивалась по динамике симптомов анемии, для чего наиболее часто встречающиеся симптомы как специфические, так и неспецифические в виде таблицы были представлены в индивидуальной регистрационной карте пациента. Врач совместно с пациентом определял выраженность каждого симптома (значительная, незначительная) и отмечал это в карте.

Для оценки клинико-экономической эффективности были выбраны два уровня критерия: достижение гемоглобина 110 г/л, достижение целевого гемоглобина, равного 120 г/л; прирост гемоглобина (разница показателя гемоглобина крови до и после лечения). Фиксировались нежелательные явления в период проводимого лечения.

Клинико-экономический анализ включал: расчет показателя «затраты — эффективность», «затраты — утилитарность» (полезность). Показатель «затраты — эффективность» рассчитывался по формуле:

$$CER = C/Ef,$$

где CER — показатель затрат, приходящихся на единицу эффективности вмешательства;

C — средние общие затраты на ведение пациента (лекарственные препараты, медицинские услуги, продолжительность лечения);

Ef — эффективность лечения (в единицах измерения, соответствующих задачам исследования) [14].

Показатель «затраты — утилитарность» (полезность) рассчитывался по формуле:

$$CUR = C/Ut,$$

где CUR — показатель затрат на единицу полезности;

C — затраты;

Ut — утилитарность.

Для оценки утилитарности использовались показатели визуально-аналоговой шкалы опросника EQ-5D, заполняемого пациентом на первом и последнем визитах.

Стоимость медицинских услуг определяли в соответствии с принятыми тарифами ОМС на оказа-

ние медицинской помощи на 2005 г. по данным территориальных ФОМС и лечебных учреждений. Цены на лекарственные препараты брали из опубликованных в Интернете прайс-листов аптек за 2006 г. (www.medlux.ru). Стоимость лекарственного средства вычисляли как среднее значение из всех предлагаемых цен.

Оценка возможности применения протокола ведения больных «Железодефицитная анемия» в реальной практике проводилась путем сравнения перечня всех медицинских услуг, оказанных пациенту на этапе постановки диагноза и на этапах проводимого лечения с требованиями протокола. Согласно протоколу, все медицинские услуги разделены на 3 группы: обязательные для постановки диагноза и входящие в протокол ведения больных «Железодефицитная анемия»; дополнительные, но входящие в протокол ведения больных «Железодефицитная анемия»; дополнительные услуги, не входящие в протокол ведения больных.

Полученные данные обработаны по критериям параметрической и непараметрической статистики. Достоверность отклонений оценивалась с применением t-критерия Стьюдента и критерия χ -квадрат. Результаты также обработаны по критерию Фридмана. Отличия признаны статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Исследование проводилось в амбулаторно-поликлинических учреждениях гг. Ставрополя, Хабаровска и Ярославля. В исследование были включены 132 пациента в возрасте от 60 до 86 лет (средний возраст — $69,11 \pm 6,39$), в том числе 102 женщины (77,27%) и 30 мужчин (22,73%). В результате рандомизации были сформированы 2 группы пациентов по 66 человек в каждой. Пациенты первой группы принимали препарат Феррум Лек, представляющий из себя гидроксид-полимальтозный комплекс Fe (III) в виде жевательных таблеток в дозе 200 мг в сутки. Пациенты второй группы принимали препарат Фенюльс, в состав которого входит двухвалентное железо в виде сульфата железа. Суточная доза железа составила 180 мг. Дозы препаратов соответствовали требованиям протокола ведения больных. Курс лечения препаратами железа составлял 6 недель.

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, средний возраст в группе получавших Феррум Лек, составил $69,23 \pm 6,86$ лет, а получавших Фенюльс — $68,94 \pm 5,95$ лет. Женщины соответственно составляли 75,76 и 78,79%.

Продолжительность приема препаратов железа составила 6 недель. Исследование закончили 116 пациентов, в том числе 62 — из числа принимавших Феррум Лек и 54 — из числа принимавших Фенюльс. В группе Феррум Лек 1 пациент прекратил

дальнейшее лечение из-за развития побочных эффектов терапии; 2 — по собственному желанию; 1 человек выбыл из наблюдения; в группе «Фенюльс» 9 пациентов прекратили дальнейшее лечение из-за развития побочных эффектов терапии; 3 — по собственному желанию.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты предъявляли жалобы на повышенную утомляемость, снижение работоспособности, слабость, головокружение и одышку при физической нагрузке. Реже всего (менее 15%) встречались извращение вкуса (патофагия), пристрастие к запахам (патосмия) и нарушение глотания. Частота симптомов заболевания в группах, примерно, совпадала, различия были не достоверны, кроме симптомов «мелькание мушек перед глазами» и «сердцебиение». Эти жалобы встречались достоверно чаще в группе пациентов, принимавших Феррум Лек ($p \leq 0,05$).

На втором визите (7-й день лечения) было отмечено улучшение самочувствия пациентов в обеих группах. Вопреки существующему мнению о меньшем эффекте препаратов трехвалентного железа по сравнению с двухвалентным, нами были получены данные о более выраженной клинической эффективности Феррум Лека по сравнению с Фенюльсом: в этой группе были получены достоверно лучшие результаты ($p \leq 0,05$) по динамике следующих симптомов: тошнота, головокружения, шум в ушах, патосмия, недержание мочи при смехе, кашель.

К окончанию лечения в группе «Феррум Лек» достоверно уменьшились практически все симптомы ($p \leq 0,05$), кроме таких симптомов, как патосмия, нарушение глотания, патофагия. Распространенность последних изменилась недостоверно, так же, как и в группе пациентов, принимавших Фенюльс.

В группе пациентов, принимавших Фенюльс, достоверное уменьшение частоты жалоб наблюдалось реже. Не получены достоверные результаты по таким симптомам, как запор, сонливость, частое ночное мочеиспускание, сухость кожи и слизистых, сухость и ломкость ногтей, недержание мочи. Статистически достоверное улучшение отмечено по 11 симптомам из 21, а в группе пациентов, принимавших Феррум Лек, — по 18 симптомам из 21 ($p \leq 0,05$).

На рис. 1, 2 графически представлена динамика отдельных симптомов заболевания до и

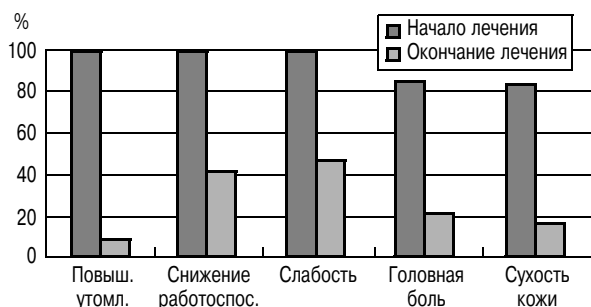


Рис. 1. Динамика симптомов железодефицитной анемии на фоне приема препарата Феррум Лек.

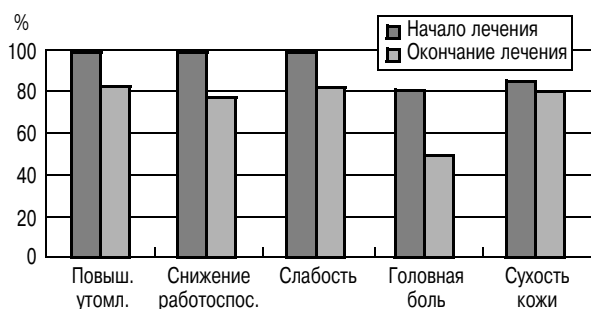


Рис. 2. Динамика симптомов железодефицитной анемии на фоне приема препарата Фенюльс.

после лечения. В группе «Феррум Лек» получены статистически значимые результаты ($p \leq 0,05$), в отличие от группы «Фенюльс».

Сравнение эффективности двух препаратов основывалось на изменении уровня гемоглобина у каждого пациента и в среднем в группе. В начале исследования средние значения гемоглобина составили $97,8 \pm 10,5$ и $102,6 \pm 11,4$ г/л в группах пациентов, принимающих Феррум Лек и Фенюльс соответственно (различия статистически не достоверны).

Доля пациентов, у которых уровень гемоглобина повысился до 110 г/л и выше, составила 93,94%, в группе, лечившихся препаратом Феррум Лек, и 80,3% в группе, лечившихся препаратом Фенюльс (различия статистически достоверны, $\chi^2 = 4,321$; $p = 0,036$, табл. 1).

Гемоглобин 120 г/л в группе пациентов, принимавших Феррум Лек, был достигнут у 81,82% пациентов и у 54,55% в группе пациентов, принимавших Фенюльс (различия статистически достоверны, $\chi^2 = 10,092$; $p = 0,034$) (см. табл. 1).

Оценка эффективности по критерию прироста гемоглобина показала, что в группе «Феррум Лек» он составил $30,1 \pm 10,3$ г/, в группе «Фенюльс» — $19,8 \pm 7,9$ г/л. Таким образом, по

критерию прироста гемоглобина в группе «Феррум Лек» были отмечены достоверно лучшие результаты ($p = 0,005$).

Затраты на достижение уровня гемоглобина 110 г/л составляют при применении Феррум Лека 3712,4 руб., а при применении Фенюльса — 4118,65 руб.; затраты на достижение целевого уровня гемоглобина 120 г/л составляет при применении Феррум Лека 4255,68 руб., при применении Фенюльса — 5990,76 руб. (табл. 2).

Таблица 1

Достижение положительного результата при лечении препаратами Феррум Лек и Фенюльс

| Показатели эффективности лечения | Группа «Фенюльс» | | Группа «Феррум Лек» | |
|----------------------------------|------------------|-------|---------------------|-------|
| | абс. | % | абс. | % |
| Гемоглобин 110 г/л и выше | 53 | 80,3 | 62 | 93,94 |
| Гемоглобин 120 г/л | 36 | 54,55 | 54 | 81,82 |

Таблица 2

Затраты—эффективность при применении препаратов Феррум Лек и Фенюльс

| Показатели (DC, Ef) и результаты (CER) | | Группа «Фенюльс» n = 66 | Группа «Феррум Лек» n = 66 |
|--|---|----------------------------|-------------------------------|
| DC | Среднее (Me) значение общих затрат в группе (руб.) на 1 пациента | 3294,92 | 3489,66 |
| Ef1 | Вероятность достижения гемоглобина 110 г/л и выше | 0,8 | 0,94 |
| Ef2 | Вероятность достижения гемоглобина 120 г/л | 0,55 | 0,82 |
| CER1 | Показатель «затраты—эффективность» по критерию эффективности «достижение уровня гемоглобина 110 г/л» (руб. на достижение 1 случая положительного результата) | 4118,65 | 3712,4 |
| CER2 | Показатель «затраты—эффективность» по критерию эффективности «достижение целевого уровня гемоглобина 120 г/л» (руб. на достижение 1 случая положительного результата) | 5990,76 | 4255,68 |

Средние затраты на на 1 г/л прироста гемоглобина составили при применении Феррум Лека $144,05 \pm 62,88$ руб., а при применении Фенюльса – $224,72 \pm 157,04$ руб. ($p = 0,001$).

Затраты на единицу полезности (утилитарности по Евроквол 5D) составляет при применении Феррум Лека 147,9 руб., а при применении Фенюльса – 207,9 руб. (табл. 3).

На протяжении всего исследования фиксировались и оценивались побочные эффекты,

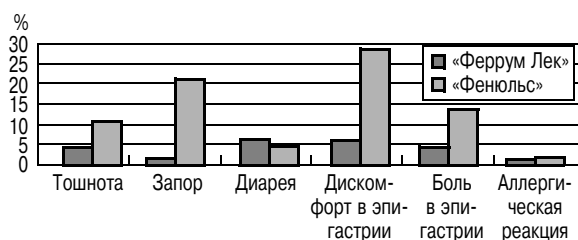


Рис. 3. Частота побочных эффектов у пациентов с железодефицитной анемией при лечении железосодержащими препаратами.

Таблица 3

Результаты анализа «затраты-утилитарность» при лечении препаратами Феррум Лек и Фенюльс

| Показатели (DC, Ut) и результаты (CUR), анализа «затраты-утилитарность» | | Группа «Фенюльс» n = 54 | Группа «Феррум Лек» n = 62 |
|---|--|----------------------------|-------------------------------|
| усл. обозн. | Показатели | | |
| DC | Среднее (Me) значение общих затрат в группе (рубли) на ведение 1 пациента | 3557,59 | 3697,62 |
| Ut | Среднее (Me) значение улучшения качества жизни по шкале-термометру | 17,11 | 25,0 |
| CUR | Показатель «затраты–утилитарность» по критерию «улучшение качества жизни по шкале-термометру» (руб. на единицу полезности) | 207,9 | 147,9 |

Таблица 4

Частота побочных эффектов у пациентов с железодефицитной анемией при лечении железосодержащими препаратами

| Побочное действие | Группа «Феррум Лек» | | Группа «Фенюльс» | |
|--------------------------|---------------------|-----|------------------|------|
| | абс. | % | абс. | % |
| Тошнота | 3 | 4,5 | 7 | 10,6 |
| Запор* | 1 | 1,5 | 14 | 21,2 |
| Диарея | 4 | 6,0 | 3 | 4,5 |
| Дискомфорт в эпигастрии* | 4 | 6,0 | 19 | 28,8 |
| Боль в эпигастрии | 3 | 4,5 | 9 | 13,6 |
| Аллергическая реакция | 1 | 1,5 | 1 | 1,5 |

Примечание. * Различия между группами статистически достоверны ($p \leq 0,05$).

связанные с приемом препаратов железа. В основном пациенты предъявляли жалобы на тошноту, боль и чувство дискомфорта в подложечной области, запор или диарею, у 2 пациентов прием препарата сопровождался появлением высыпаний на коже, что врачами было расценено как аллергическая реакция на препарат. Несмотря на то, что количество зафиксированных нежелательных явлений было не так велико в обеих группах, среди пациентов, принимавших Фенюльс, нежелательные явления встречались чаще. Так, дискомфорт в эпигастральной области беспокоил практически каждого 3-го пациента, запор – каждого 5-го (рис. 3, табл. 4).

Появление побочных эффектов явилось причиной прекращения лечения в группе принимавших Фенюльс, у 9 пациентов, в группе принимавших Феррум Лек, – 1.

Таким образом, сравнение эффективности препаратов Феррум Лек и Фенюльс показало более высокую клиническую эффективность препарата Феррум Лек. Регресс симптомов анемии был более выражен, положительная клиническая динамика наблюдалась уже на начальных этапах лечения при приеме Феррум Лек. Лечение препаратом Феррум Лек крайне редко сопровождалось побочными эффектами, тогда как побочные эффекты, вызванные приемом Фенюльса, заставили отказаться от лечения почти 14% больных. Несмотря на большую стоимость, лечение препаратом Феррум Лек является более экономически оправданным для лечения пожилых больных железодефицитной анемией с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта.

Анализ выполнения требований протокола ведения больных «Железодефицитная анемия» на этапе диагностики в реальной практике показал высокий процент выполнения основных

требований протокола: обязательный перечень услуг был выполнен в 82% случаев. Карты пациентов, в которых дополнительный перечень диагностики (необязательные услуги) вообще не использовался, составили около 9%, как и карт, где использовался только основной перечень диагностики, и не было дополнительных услуг. Вместе с тем была выявлена тенденция к неоправданному применению дополнительных методов диагностики, не требующихся для постановки диагноза «железодефицитная анемия», но необходимых для выявления причины заболевания – в 90% случаев применялись дополнительные услуги, не входящие в требования в протокола. Следовательно, формируя тариф на ведение больных железодефицитной анемией, необходимо предусмотреть их одновременное ведение по другим протоколам, особенно если это касается лиц пожилого и старческого возраста, например обязательное выполнение всем пациентам эндоскопического исследования с гистологическим изучением биопсийного материала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. М.: Ньюдиамед, 2001. 165 с.
2. Golubovi G., Kiurski M., Spica V, Tomasevi R., Pavlovi A., Duki N. Vascular gastric anomalies as a cause of relapsing bleeding // *Vojnosanit Pregl.* 2008 Sep. Vol. 65. № 9. P. 710-713.
3. Ho C.H., Yu Y.B., Wu P.H. The prevalence of iron deficiency anemia and its clinical implications in patients with colorectal carcinoma // *J. Chin. Med. Assoc.* 2008 Mar. Vol. 71. № 3. P. 119-22.
4. Masson S., Chinn D.J., Tabaqchali M.A., Waddup G., Dwarakanath A.D. Is anaemia relevant in the referral and diagnosis of colorectal cancer? // *Colorectal Dis.* 2007 Oct. Vol. 9. № 8. P. 736-739.
5. Adebayo D., Bjarnason I. Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? // *Postgrad. Med. J.* 2006 Mar. Vol. 82. № 965. P. 186-191. Review.
6. Thieffin G., Beaugierie L. Toxic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the small bowel, colon, and rectum // *Joint Bone Spine.* 2005 ul. Vol. 72. № 4. P. 286-294. Epub 2004 Nov 18. Review.
7. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада X, 1998. С. 80-85
8. Kaye P., Abdulla K., Wood J., James P., Foley S., Raganath K., Atherton J. Iron-induced mucosal pathology of the upper gastrointestinal tract: a common finding in patients on oral iron therapy // *Histopathology.* 2008 Jul 5. [Epub ahead of print].
9. Kaye P.V., Garsed K., Raganath K., Jawhari A., Pick B., Atherton J.C. The Clinical Utility and Diagnostic Yield of Routine Gastric Biopsies in the Investigation of Iron Deficiency Anemia: A Case-Control Study // *Amer. J. Gastroenterol.* 2008 Sep. Vol. 4. [Epub ahead of print].
10. Маев И.В., Зайратьянц О.В., Кучерявый Ю.А. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка в практике гастроэнтеролога: современный взгляд на проблему // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колпроктол.* 2006. № 4. С. 38-47.
11. Hershko C., Lahad A., Kereth D. Gastropathic sideropenia // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2005 Jun. Vol. 18. № 2. P. 363-380.
12. Протокол ведения больных «Железодефицитная анемия». М.: Ньюдиамед, 2005. 76 с.
13. Некрасова Н.И., Воробьев П.А., Авксентьева М.В. Анализ возможности внедрения Протокола ведения больных «Железодефицитная анемия» в Воронеже, Чебоксарах // *Проблемы стандартизации в здравоохранении.* 2005. № 7. С. 20-26.
14. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С., Сура М.В. Клинико-экономический анализ. М.: Ньюдиамед, 2004. 404 с.

Поступила 23.03.2009

Т-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

О.Л. Тимофеева¹, Е.Н. Шолохова², Н.Н. Тупицын², И.В. Поддубная¹

¹ Кафедра онкологии РМАПО, Москва

² ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Частота Т-клеточных неходжкинских лимфом у больных пожилого возраста составила 8,7% (15/171). Соотношение мужчины/женщины – 1/4, средний возраст пациентов 68 лет. Преобладали больные с генерализованным (III–IV стадии) процессом – 80,2%. Морфоиммунологические варианты: неспецифицированная Т-клеточная лимфома (8 больных); назальный тип экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы и крупноклеточная анапластическая лимфома (по 2 больных), остальные варианты (ангиоиммунобластная лимфома, лимфома Леннерта, Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов) – по одному наблюдению. Экстранодальные поражения встречаются часто, наиболее распространенная зона экстранодального поражения – кожа (55%). Неблагоприятный международный прогностический индекс в модификации для пожилых отмечен у 86% больных. На момент постановки диагноза все больные находились в удовлетворительном состоянии (ECOG 0–2), что позволяло проведение адекватной терапии.

Ключевые слова: Т-клеточные лимфомы, больные пожилого возраста

Key words: T-cell and Natural Killer Cell Neoplasms, elderly patients

Неходжкинские лимфомы – это гетерогенная группа злокачественных лимфопролиферативных опухолей, различных по гистологическому строению, иммунологическим характеристикам, клиническим проявлениям и прогнозу. В России они составляют 2,7% от всех злокачественных новообразований. Смертность от

злокачественных лимфом в структуре общей онкологической смертности составляет 2,3%. В последние годы заболеваемость неходжкинскими лимфомами имеет тенденцию к росту. В развитых странах за последние 20 лет она увеличилась более чем на 50% [1, 2]. Наиболее значимый фактор риска развития их – возраст. Уровень заболеваемости в возрасте 15–20 лет более чем в 10 раз ниже по сравнению с возрастом старше 75 лет. Эта особенность характерна и для мужчин, и для женщин [1].

По данным мировой статистики, наиболее часто диагностируются неходжкинские лимфомы В-клеточного происхождения (более 80%),

¹ Тимофеева Ольга Львовна, кафедра онкологии РМАПО, ст. лаборант, тел.: 324-15-00, e-mail: olgaltimofeeva@yandex.ru.

² Тупицын Николай Николаевич, заведующий лабораторией иммунологии и гемопоэза РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, д-р мед наук, профессор, тел.: 324-90-69, e-mail: imhaemo@ronc.ru.

лимфомы Т-клеточного происхождения составляют менее 20%.

В соответствии с классификацией ВОЗ (2001) [5] и клиническими проявлениями зрелые Т- и НК-клеточные опухоли подразделяют на 5 основных групп с выделением вариантов внутри каждой группы:

1. Лейкемические/диссеминированные лимфомы
 - Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз
 - Т-клеточный лейкоз, субстратом которого являются крупные гранулированные лимфоциты
 - агрессивный НК-клеточный лейкоз
 - Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых.
2. Кожные лимфомы
 - грибовидный микоз
 - синдром Сезари
 - первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома.
3. Прочие экстранодальные лимфомы
 - экстранодальная Т/НК-клеточная лимфома, назальный тип
 - гепатоспленическая $\gamma\delta$ -Т-клеточная лимфома
 - Т-клеточная лимфома энтеропатического типа
 - Т-клеточная лимфома типа подкожного панникулита.
4. Нодальные лимфомы
 - ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома
 - периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная
 - анапластическая крупноклеточная лимфома [3,5].

На примере Т-клеточных лимфом особенно хорошо видно, что диагностика этих опухолей не может быть только гистологической или иммуногистохимической. Часть периферических Т-клеточных лимфом составляют лимфопрлиферации с выраженным или исключительно лейкоемическим компонентом, при котором диагноз может быть поставлен на основании исследования клеток крови или костного мозга [4].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включен 171 больной с различными вариантами неходжкинских лимфом. Т-клеточные лимфомы диагностированы в 15 случаях. Критериями отбора служили возраст (60 лет и стар-

ше) и наличие морфоиммунологической верификации диагноза.

Всем больным проведено общеклиническое обследование, включающее все современные общепринятые методы диагностики онкогематологических заболеваний.

Для установления степени распространения опухолевого процесса использовалась классификация, принятая в Ann Arbor (1971) и дополненная в Cotswald (1989). Был определен международный прогностический индекс, а также прогностический индекс в модификации для пожилых. Общее состояние больных до начала лечения оценивалось по шкале ECOG.

Анализ непосредственных и отдаленных результатов терапии проведен с учетом международных стандартизованных критериев ответа на лечение при неходжкинских лимфомах [B.D. Cheson et al., 1999].

Морфологическая диагностика лимфом проводилась в отделе патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН по результатам гистологического исследования опухолевой ткани в соответствии с критериями классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2001 года [E.S. Jaffe et al., 2001].

Иммунофенотипирование клеток материала биопсии опухоли проводилось методом иммунофлюоресцентного окрашивания серийных свежемороженых (криостатных) срезов или иммуногистохимически по парафиновым срезам. Иммунологическое исследование клеток лейкоемического компонента проводили методом проточной цитометрии.

Для диагностики лимфом использована панель моноклональных антител (табл. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование включен 171 больной. Диагноз Т-клеточной лимфомы был установлен у 15 пациентов (8,7%), в остальных случаях диагностированы В-клеточные лимфомы.

Во всех случаях диагноз Т-клеточной лимфомы был установлен на основании гистологического и иммуноморфологического исследований экстрамедуллярной опухолевой ткани: лимфоузлов – 6 из 15 (39,6%), экстранодального опухолевого компонента – 8 из 15 (53,6%), клеток крови – 1 (6,8%).

Морфоиммунологические данные

Морфологически при исследовании биопсийного материала опухоли диагноз был подтвержден в 14 случаях, у 1 больного исследовали клет-

Набор моноклональных антител для иммунодиагностики Т-клеточных лимфом

| Наименование | Клеточный тип | Антиген |
|--------------|---|--|
| CD2 | Т-клетки, большинство NK-клеток | Рецепторы Е-розеткообразования, лиганд LFA-3 |
| CD3 | Мембранная экспрессия на зрелых Т-клетках | Ассоциирован с Т-клеточным рецептором (TCR), опосредует передачу сигнала с TCR |
| CD4 | Хелперные/«индукторные» Т-лимфоциты, моноциты, незрелые миелоидные клетки | Рецепторы для молекул HLA II |
| CD5 | Тимоциты, зрелые Т-клетки, субпопуляция В-клеток | Обще-Т-клеточный антиген |
| CD7 | Т-клетки, NK-клетки, субпопуляция незрелых | Обще-Т-клеточный антиген |
| CD8 | Цитотоксические/супрессорные Т-клетки, субпопуляция NK-клеток | Рецептор для молекул HLA I |
| CD10 | С-ОЛЛ, лимфоидные клетки-предшественницы, нейтрофилы, подклассе зрелых В-клеток | Общий антиген ОЛЛ (CALLA), нейтральная эндонептидаза (энкефалиназа) |
| CD19 | Предшественники В-клеток и зрелые В-клетки | Мост для сигнала через мембранные Ig |
| CD20 | Субпопуляция В-клеточных предшественников, В-клетки | Ионный канал, субстрат протеинкиназы С |
| CD23 | Субпопуляция В-клеток | Низкоаффинный Fc-ε рецептор |
| CD30 | Активированные Т- и В-лимфоциты, клетки Березовского-Штернберга | Гликопротеин с мол. массой 105кDa, антиген Ki-1 |
| CD34 | Миелоидные и лимфоидные клетки-предшественницы | Гликопротеин с мол. массой 105-120 кDa |
| CD38 | Активированные лимфоциты, субпопуляция В-клеток, плазматические клетки | Гликопротеин с мол. массой 45 кDa |
| CD45 | Все лейкоциты | Антиген T200, тирозин фосфатаза |
| CD163 | Гистиоциты и макрофаги | Скавенджер-рецептор |
| HLA-DR | В-лимфоциты, активированные Т-лимфоциты, моноциты, клетки-предшественницы | Мономорфные детерминанты HLA-DR |

ки крови. Морфоиммунологические варианты периферической Т-клеточной лимфомы представлены в табл. 2.

Как видно из таблицы, преобладали случаи неспецифицированной Т-клеточной лимфомы (53,6%), диагноз экстранодальной NK/Т-клеточной лимфомы, назальный тип и крупноклеточной анапластической лимфомы установлен у 2 пациентов каждый, остальные варианты (ангиоиммунобластная лимфома, лимфома Леннерта, Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов (Т-БГЛ) — по 1 наблюдению.

Неспецифицированная Т-клеточная лимфома диагностирована у 8 пациентов. Практически во всех случаях имела место мономорфная экспрессия антигена CD5 (7 из 8 больных, 87,5%). У всех больных этой группы на мембране опухолевых клеток обнаруживался антиген CD4. Выраженная экспрессия антигена CD7 отмечена только у 1 пациента. Необходимо отметить, что именно у этого больного на опухолевых клетках отсутствовал антиген CD5, а экспрессия антигена CD4 была достаточно слабой. Экспрессия HLA-DR антигена также была характерна для пациентов с неспецифицирован-

ной Т-клеточной лимфомой (75%). У 25% больных выявлен антиген CD38. В качестве дополнительных маркеров у ряда пациентов были изучены Т-клеточные антигены CD2 и CD3. Экспрессия этих антигенов также была характерна для пациентов этой группы. Ни в одном из изученных случаев на опухолевых клетках не отмечена экспрессия антигенов CD8 (маркер исследован у всех 8 больных). Экспрессия об-

Таблица 2

Распределение больных в соответствии с морфоиммунологическим вариантом лимфомы

| Морфоиммунологический вариант лимфомы | Количество больных | % |
|--|--------------------|------|
| Крупноклеточная анапластическая лимфома | 2 | 13 |
| Ангиоиммунобластная | 1 | 6,8 |
| Лимфома Леннерта | 1 | 6,8 |
| Экстранодальная NK/Т-клеточная лимфома, назальный тип | 2 | 13 |
| Неспецифицированная Т-клеточная лимфома | 8 | 53,6 |
| Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов (Т-БГЛ) | 1 | 6,8 |
| Всего: | 15 | 100 |

щелейкоцитарного антигена CD45 была выраженной. У 3 из 8 больных изучен антиген CD10, экспрессия отсутствовала. Реактивный компонент был весьма полиморфен. Количество В-клеток у всех больных было снижено, однако в отдельных случаях дифференцировались единичные редуцированные фолликулы. Фолликулярные дендритические клетки располагались в виде небольших нечетких скоплений или отсутствовали. Количество плазматических клеток варьировало от крупных скоплений до единичных плазмочитов, расположенных дискретно. Гистиоцитарный компонент в опухолевой ткани выявлялся всегда, клетки располагались в виде скоплений.

В двух случаях установлен диагноз крупноклеточной анапластической лимфомы. У одного пациента исследование проведено по материалу пункционной биопсии опухолевого образования паховой области. Опухолевые клетки отличались мономорфной экспрессией антигена CD30, на части опухолевых клеток выявлялась слабая положительная реакция с антигеном CD45. Т- и В-клеточные антигены отсутствовали. В другом случае исследование проведено по криостатным срезам. Выявлялись пласты опухолевых клеток, которые были положительны в реакции на CD30 и слабо экспрессировали общелейкоцитарный антиген CD45. Т-клеточные антигены (CD2, CD3, CD5, CD7, CD4, CD8) дифференцировались только на небольшой пропорции реактивных Т-лимфоцитов, расположенных дискретно. Определялись единичные В-клетки, гистиоциты, плазмочиты.

Диагноз ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы установлен у 1 пациента. Опухолевые клетки имели фенотип зрелых CD4-позитивных Т-клеток, располагались в виде скоплений и отдельных клеток. В опухолевой ткани выявлялись выраженные зоны дендритических клеток (позитивная экспрессия CD21), на фоне которых определялось значительное количество сосудов (позитивная экспрессия CD34). В ткани лимфатического узла определялись остаточные фолликулы, умеренно выраженная плазмклеточная и незначительная гистиоцитарная реакции.

В одном случае при гистологическом исследовании установлен диагноз лимфомы Леннерта. В первой редакции классификации ВОЗ (2001 г.) этот вариант был объединен с неспе-

цифицированной Т-клеточной лимфомой, однако в последней редакции (2008 г.) отмечена необходимость выделения этого варианта. При иммуноморфологическом исследовании криостатных срезов опухолевые клетки имели фенотип зрелых Т-клеток. Опухолевые клетки были мономорфны в реакции на CD5, часть из них экспрессировала антигены HLA-DR. В ткани лимфатического узла количество CD4+ лимфоцитов преобладало над CD8+ лимфоцитами. Антиген CD7 присутствовал на реактивных Т-лимфоцитах, дискретно расположенных в ткани лимфатического узла.

В двух случаях с учетом первичной локализации опухоли (слизистая оболочка носа, слизистая оболочка носоглотки) и иммуноморфологических данных установлен диагноз экстранодальной NK/Т-клеточной лимфомы назального типа. Следует отметить, что в обоих случаях нельзя исключить наличие периферической неспецифицированной Т-лимфомы (NK-клеточный антиген CD56 и антигены белков цитотоксических гранул не изучали из-за недостаточного объема биопсийного материала пораженной слизистой оболочки носа). Каких-либо особенностей иммунофенотипа не отмечено: в одном случае опухолевые клетки экспрессировали Т-клеточные антигены CD5, CD3, CD2, CD4, а также HLA-DR; в другом – CD5, CD7 и HLA-DR.

У больной с лейкоцитозом ($17 \times 10^9/\text{л}$) и абсолютным лимфоцитозом (80%) диагноз был поставлен при исследовании периферической крови методом проточной цитофлуориметрии. У этой больной опухолевые клетки были мономорфны по экспрессии Т-антигенов CD2 и CD8, также на значительной части клеток отмечалась экспрессия антигена CD38. Экспрессия Т-клеточных антигенов CD3, CD5, CD7 и CD4, а также HLA-DR-антигена отсутствовала. Таким образом, у больной была диагностирована Т-клеточная лимфома из больших гранулярных лимфоцитов (Т-БГЛ).

Клинические данные

Возраст больных Т-клеточной лимфомой варьировал от 60 до 83 лет (средний возраст – 68 лет, медиана – 65,1 лет). Соотношение мужчин и женщин отчетливо демонстрирует преобладание женщин (86%) во всех возрастных группах (табл. 3).

Таблица 3

Распределение больных с Т-клеточными неходжкинскими лимфомами по полу и возрасту

| Пол | Возраст, лет | | | Всего |
|---------|--------------|-----------|-------------|------------|
| | 60–69 | 70–79 | 80 и старше | |
| Мужской | 2 (13%) | 1 (6,8%) | 0 (0%) | 3 (19,8%) |
| Женский | 7 (46,7%) | 4 (26,7%) | 1 (6,8%) | 12 (80,2%) |
| Всего: | 9 (59,7%) | 5 (33,5%) | 1 (6,8%) | 15 (100%) |

Распространенность процесса была различна, но превалировало наличие генерализованных клинических проявлений: IV и III стадии были диагностированы в 80,2% случаев (IV стадия в 60,4%, III стадия – в 19,8%) (табл.4).

Локальные проявления болезни с поражением одного экстранодального органа (IE стадия) были выявлены в 21,5% случаев (у 3 больных).

Симптомы интоксикации, или В-симптомы, включающие снижение массы тела на 10% и более в течение 6 мес., наличие лихорадки ($>38^{\circ}\text{C}$) в течение не менее 3 дней подряд без признаков воспалительного процесса и ночная профузная потливость были выявлены у 4 из 15 (26,7%) больных.

Развитие симптомов интоксикации не коррелировало с возрастом и полом больных, отмечалось во всех случаях у больных с генерализованным опухолевым процессом. В 3 из 4 случаев наличия В-симптомов была IV стадия, в 1 случае – III стадия.

Общее состояние всех больных оценивалось по шкале ECOG. На момент постановки диагноза общее состояние всех 15 (100%) больных было удовлетворительным и соответствовало 0–2 баллам по шкале ECOG. Клиническое состояние больных различалось в разных возрастных группах: в возрасте 60–69 лет общее состояние было удовлетворительным почти у

всех пациентов (87,5%); в противоположность этому в более пожилом возрасте (70–83 лет) у подавляющего числа больных (84%) оно соответствовало 2 баллам по шкале ECOG.

Одним из частых клинических проявлений периферической Т-клеточной лимфомы было поражение различных групп лимфатических узлов – 12 из 15 (80,2%). Поражение периферических лимфатических узлов встретилось в 11 случаях (73,3%); поражение медиастинальных лимфатических узлов было реже – в 3 из 12 случаев (25%) и в 2 из 3 случаях (14%) сочеталось с поражением периферических лимфатических узлов (больные в возрасте 60 и 62 лет). Специфическое поражение забрюшинных лимфатических узлов также было диагностировано редко и только в сочетании с поражением периферических лимфатических узлов – 1 больная 72 лет (8,3%). Поражение одновременно всех групп лимфатических узлов встречалось крайне редко: только у 1 больной 66 лет (8,3%) было диагностировано поражение периферических, медиастинальных и забрюшинных лимфатических узлов.

Поражение костного мозга встречалось редко – в 1 из 15 (6,8%) случаев у больной 83 лет и сочеталось с поражением периферических групп лимфатических узлов. На фоне лейкоцитоза ($17 \times 10^9/\text{л}$) и абсолютного лимфоцитоза (80,0%), анемии (99 г/л), тромбоцитопении ($98 \times 10^9/\text{л}$) при аспирационной биопсии костного мозга в миелограмме был выявлен лимфоцитоз (42% зрелых лимфоцитов при нормоклеточном костном мозге).

Частым проявлением болезни было наличие экстранодальных опухолевых очагов – 73,3% (11 из 15 наблюдений). Изолированное экстранодальное поражение наблюдалось в 3 случаях, а в основном экстранодальные поражения имели место при генерализованном опухолевом процессе. Самым частым вариантом экстрано-

Таблица 4

Распределение больных Т-клеточными неходжкинскими лимфомами в зависимости от стадии заболевания

| Стадия заболевания | IE | II | III | IV | Всего |
|--------------------|----------|-------|-----------|----------|----------|
| Больные | 3 (19,8) | 0 (0) | 3 (19,8) | 9 (60,4) | |
| Всего: | 3 (19,8) | | 12 (80,2) | | 15 (100) |

Таблица 5

Количество экстранодальных зон поражений при Т-клеточных неходжкинских лимфомах

| Количество зон | Больные | |
|----------------|------------------|-----|
| | абсолютное число | % |
| 1 | 8 | 73 |
| 2 | 3 | 27 |
| Всего: | 11 | 100 |

Таблица 6

Экстранодальные проявления Т-клеточной лимфомы

| Локализация | Возраст, лет | | | Всего |
|-----------------------------|--------------|-------|-------|-------|
| | 60–69 | 70–79 | 80–86 | |
| Кожа | 4 | 3 | 0 | 7 |
| Слизистая носа и носоглотки | 1 | 1 | 0 | 2 |
| Щитовидная железа | 1 | 1 | 0 | 2 |
| Молочная железа | 2 | 0 | 0 | 2 |
| Сигмовидная кишка | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Всего: | 8 | 6 | 0 | 14 |

дального поражения было специфическое поражение кожи в любом возрасте – в 6 из 11 случаев (55%), а самым редким – поражение сигмовидной кишки – 1 случай из 11 (9%). Вовлечение одновременно 2 экстранодальных зон наблюдалось у 1/3 больных (табл. 5).

Кожные поражения были генерализованными, характеризовались наличием множественных опухолевых очагов неправильной формы с нечеткими границами с гиперемией и десквамацией. Опухолевый распад в области первичного очага поражения отмечен в 1 случае.

В отдельных случаях отмечено поражение слизистой оболочки носа (1), носоглотки (1), щитовидной железы (2), молочной железы (2) (табл. 6).

Изолированное поражение слизистой носа было диагностировано только в 1 случае – у больной 69 лет: при ЛОР осмотре выявлены изменения цвета и структуры слизистой оболочки, уплотнение и утолщение раковин носовых ходов. Фиброларингоскопия верхних дыхательных путей подтвердило изолированное поражение слизистой оболочки носа.

В другом случае у больной 70 лет наблюдалось сочетанное экстранодальное поражение: при фиброларингоскопии верхних дыхательных путей выявлены изменения слизистой носоглотки с распространением на слизистую оболочку трахеи. Кроме того, при ультразвуковом обследовании были выявлены очаговые изменения в обеих долях щитовидной железы (морфологически подтвержденные).

У больной 60 лет морфологически верифицированы поражение щитовидной железы, молочной железы и шейных лимфатических узлов. Размеры щитовидной железы были в пределах нормы. При ультразвуковом исследовании выявлены множественные очаговые изменения (0,5–1,0 см) в обеих долях щитовидной железы, опухолевый очаг в правой молочной железе размером 1,5 см в диаметре.

В одном случае генерализованная лимфаденопатия сочеталась с поражением молочной железы у больной 66 лет. При осмотре выявлена некоторая асимметрия молочных желез. При ультразвуковом исследовании в правой молочной железе выявлен безболезненный очаг размерами 1 × 1,3 см.

Вовлечение в опухолевый процесс сигмовидной кишки у больной 74 лет сочеталось с поражением кожи и периферических лимфатических узлов.

Таким образом, экстранодальные проявления заболевания выявлены в большинстве случаев – у 11 из 15 (73,3%) больных и в любом возрасте с вовлечением в основном только 1 экстранодальной зоны. Сочетанное поражение нескольких (максимально двух) экстранодальных зон встречалось редко – в 21,5% случаев (3 больных).

В соответствии с международным прогностическим индексом, для всех пациентов была определена группа риска:

- низкая степень риска (0–1 фактор) 1 больной (6,8%)
- низкая/промежуточная (2 фактора) 4 больных (26,7%)
- промежуточная/высокая (3 фактора) 7 больных (46,7%)
- высокая степень риска (4–5 факторов) 3 больных (19,8%)

Более половины пациентов (10 из 15; 66,5%) отнесены к неблагоприятной прогностической группе.

С учетом пожилого возраста больных (международный прогностический индекс для пожилых) к благоприятной прогностической группе (0 факторов) отнесены 2 человека (13%), к неблагоприятной прогностической группе (1–3 фактора) – 13 (87%). Таким образом, большинство больных имело высокую степень риска раннего прогрессирования.

При анализе лабораторных данных уровень лактатдегидрогеназы сыворотки крови более чем у половины больных – в 9 из 15 случаев (60%) был в норме (<450 Ед/л). Повышение уровня ее до двух норм (<900 Ед/л) отмечено только у женщин (5 случаев, 33%) и не коррелировало с возрастом пациенток. Уровень общего белка, альбумина, щелочной фосфатазы, креатинина был в пределах нормы. Суммарно

клинико-лабораторные показатели приведены в табл. 7.

Таким образом, очевидно определены особенности Т-клеточных неходжкинских лимфом у пожилых. Большинство больных (86%) были женского пола. В возрасте 60–69 лет находилось более половины больных – 57%. Средний возраст 67,9 лет. Преобладали больные с генерализованными стадиями заболевания – 80,2% (у 12 из 15 больных). У большинства больных был также высокий риск раннего прогрессирования – 87% в соответствии с международным прогностическим индексом для пожилых. Симптомы интоксикации сопровождали заболевание в 26,7% случаев. Наиболее частым проявлением Т-клеточных лимфом было опухолевое поражение периферических лимфатических узлов (80,2%), но генерализованная лимфаденопатия была редка – в 6,8%. Сочетанное поражение различных групп лимфатических узлов несколько чаще встречалось в возрасте 60–69 лет – 19,8% против 6,8% в возрасте 70–86 лет. Повышенная активность лактатдегидрогеназы была в 33% случаев. Анемия диагностирована относительно редко – в 19,8% случаев. Однако, несмотря на то что у большинства больных был генерализованный опухолевый процесс, сопровождавшийся симптомами интоксикации и изменениями в лабораторных показателях, все больные на момент постановки диагноза находились в удовлетворительном состоянии, что позволяло запланировать адекватную терапию.

Таблица 7

Клинико-лабораторные показатели при Т-клеточной лимфоме у пожилых

| Признак | Возраст, лет | | | Всего |
|----------------------------------|--------------|------------|------------|--------------|
| | 60–69 | 70–79 | 80–83 | |
| Женский пол | 7 | 4 | 1 | 12 |
| Мужской пол | 2 | 1 | 0 | 3 |
| Стадия I | 2 | 1 | 0 | 3 |
| II | 0 | 0 | 0 | 0 |
| III | 2 | 1 | 0 | 3 |
| IV | 5 | 3 | 1 | 9 |
| ЕСОГ 0–2 | 9 | 5 | 1 | 15 |
| 3–4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| МПИ 0–2 | 4 | 1 | 0 | 5 |
| 3–5 | 5 | 4 | 1 | 10 |
| МПИ для пожилых – благоприятный | 2 | 0 | 0 | 2 |
| – неблагоприятный | 7 | 5 | 1 | 13 |
| Наличие В-симптомов | 1 | 3 | 0 | 4 |
| Повышенный уровень ЛДГ | 3 | 2 | 0 | 5 |
| Нв ниже 120 г/л | 0 | 2 | 1 | 3 |
| Среднее количество зон поражения | 3,4 (1–7) | 4 (2–7) | 2 (2–2) | 3,5 (1–7) |
| Всего: | 9 | 5 | 1 | 15 |

Примечание. МПИ – международный прогностический индекс. ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поддубная И.В. В кн.: Клиническая онкогематология. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2001. С. 336–375.
2. Поддубная И.В. Балакирева Ю.Н. Клинико-морфологические особенности и факторы прогноза при первичных экстранодальных неходжкинских лимфомах. Материалы VIII российского онкологического конгресса. М., 2004. С. 79–81.
3. Тушицын Н.Н. В кн.: Клиническая онкогематология. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007. С. 338–369.
4. Тушицын Н.Н. и др. Экстравыпуск/Современная онкология. 2002. С. 4–12.
5. World Health Organization classification of tumors. Pathology & Genetics. Tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. 2001.

Поступила 20.02.2009

ГЕМОСТАЗ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ИБС ДО АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

В.Т. Долгих¹, Н.А. Морова¹, И.Л. Файль²

¹ Омская государственная медицинская академия

² Областная клиническая больница, Омск

Изучены параметры гемостаза у 49 больных ИБС в возрасте 43–69 лет (средний возраст $55,5 \pm 6,1$ лет) до операции коронарного шунтирования и 26 здоровых лиц того же возраста. Установлено, что у больных старше 60 лет, которым показано аортокоронарное шунтирование, повышен риск тромботических осложнений в связи с выраженной гиперфибриногенемией и тромбинемией. У них повышена функциональная активность тромбоцитов, они более устойчивы к антиагрегантному действию аспирина и находятся в более опасной ситуации во время и после аортокоронарного шунтирования в плане тромботических осложнений.

Ключевые слова: гемостаз, разные возрастные группы, аортокоронарное шунтирование
Key words: hemostasis, different age groups, coronary shunting

С увеличением средней продолжительности жизни людей в промышленно развитых странах возрастает доля лиц пожилого возраста, которые подвергаются различного рода хирургическим вмешательствам. Это относится и к аортокоронарному шунтированию. Частые послеоперационные тромбоэмболические осложнения у этих больных являются причиной повышенного внимания к состоянию системы гемостаза [2]. Проблема тромбоза шунтов после аортокоронарного шунтирования остается актуальной и

определяет необходимость мониторинга гемостазиологических параметров по достигаемому антитромботическому эффекту и выявления больных с аспиринарезистентностью [4,6]. Целью нашей работы было изучить параметры системы гемостаза в разных возрастных группах, включая лиц пожилого возраста, у больных ишемической болезнью сердца до аортокоронарного шунтирования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Гемостаз (гемостазиограмма) определяли у 49 больных в возрасте 43–69 лет (средний возраст $55,5 \pm 6,1$ года) с ишемической болезнью сердца, получавших перед операцией аспирин по 125 мг/сут. Препарат отменяли за сутки до операции. Пациентов с нестабильной стенокардией, а также больных, перенесших инфаркт миокарда в последние 4 мес., в исследование не включали. Пациентам планировалась операция аортокоронарного шунтирования венозными и артериальными кондуктами. Параметры системы гемостаза исследовали за

¹ Долгих Владимир Терентьевич, д-р мед. наук, профессор, 644099, Омск-99, ул. Ленина, 12, тел.: 8(3812)23-03-78, e-mail: prof_dolgich@mail.ru.

¹ Морова Наталья Александровна, д-р мед. наук, профессор, тел.: 8-904-322-85-84.

² Файль Ирина Леонидовна, врач клинической лабораторной диагностики, 644111, Омск-11, ул. Березовая, 3, тел.: 8(3812)93-79-40, e-mail: Marana728@mail.ru.

2 сут до операции. Обследуемые были разделены на 3 возрастные группы: I группу составили 10 пациентов в возрасте до 50 лет, II – 28 пациентов в возрасте 50–60 лет, III – 11 больных старше 60 лет. В группах изучались различия гемостазиологических показателей. Контрольную группу составили 26 здоровых мужчин, средний возраст – $54,7 \pm 5,8$ года, не принимавших медикаментов.

Состояние сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза оценивали по следующим показателям: агрегация тромбоцитов спонтанная, индуцированная АДФ (5 мкг/мл и 1,25 мкг/мл), адреналином (5 мкг/мл), коллагеном (20 мкг/мл) и ристомидином (12 мкг/мл). Коагуляционное звено гемостаза оценивали общепринятыми в гемостазиологии методами: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, с), протромбиновый индекс (ПТИ, %), активность фактора VIII (%), уровень фактора Виллебранда (ФВ, %), концентрация фибриногена (Фг, г/л). Противосвертывающую систему оценивали по уровню естественных антикоагулянтов: антитромбин-III (АТ-III, %); скрининг нарушений в системе протеина С («Парус»-тест), а фибринолитическую активность – по ХПа-зависимому фибринолизу (ХПа-ф, мин) и уровню плазминогена (%). Маркерами активации системы гемостаза служили растворимые фибриномономерные комплексы (РФМК, мг/100 мл) и D-димеры (нг/мл). Основные коагуляционные тесты определяли на анализаторе гемостаза Sysmex SA-50 (Япония), уровень фактора Виллебранда – на лазерном агрегометре (фирма «Биола», Россия) наборами фирмы «Технология-стандарт» (г. Барнаул). Активность антитромбина III и содержание плазминогена исследовалась на спектрофотометре JENWAY 63050 (Япония). D-димеры определяли на рефлектометре Nycocard Reader II. Активированное частичное тромбопластиновое время и концентрацию фибриногена определяли с использованием наборов фирмы «Behring». Для исследования протромбинового индекса, фактора VIII, скрининга нарушений в системе протеина С («Парус»-тест), ХПа-зависимого фибринолиза и растворимых фибриномономерных комплексов использовались реактивы фирмы «Технология-стандарт». Для определения D-димеров применяли диагностические наборы фирмы Nicomed («Nycocard»). Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью компьютерной программы Excel 7 для Windows стандартными методами вариационной статистики, включая корреляционный анализ, а также вычисление t-критерия Стьюдента для оценки достоверности различия при парных измерениях показателей. Данные в тексте и таблицах представлены в виде среднего значения (M), ошибки среднего арифметического значения (m) и t-критерия Стьюдента. Проведен корреляци-

онный анализ показателей с определением коэффициента корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение параметров системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца до коронарного шунтирования позволило установить их достоверные различия в разных возрастных группах (табл.). Так наибольшие отличия были выявлены у больных старше 60 лет (III группа). По сравнению с II группой у них был повышен уровень фактора Виллебранда на 17,9%, фибриногена – на 25%, растворимые фибриномономерные комплексы – на 60%; бóльшим было время ХПа-зависимого фибринолиза – на 56,7%. У больных старше 60 лет эти параметры гемостаза (кроме фактора Виллебранда) в среднем были выше нормативных показателей. Поскольку при увеличении количества фибриногена, который является острофазовым белком, в крови возрастают коагуляционные параметры [1], в частности активизируется внутренний путь активации свертывания крови, блокируется фибринолиз и нарастает тромбинемия, то эти больные особенно подвержены риску тромбоза.

В сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза у больных III группы выявлены более высокие значения спонтанной агрегации тромбоцитов (выше, чем во II группе на 17%), что свидетельствует о большей активации этого звена у лиц старшего возраста [2]. Значение индуцированной агрегации с адреналином в этой группе было выше в среднем на 9%, у них до операции выявлен больший процент лиц с аспирирезистентностью (36%).

За резистентность к аспирину в данном случае принималось значение адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов выше 33%. Антиагрегантный эффект аспирина считается достигнутым при снижении параметров агрегации с адреналином до 2/3–1/3 нижнего показателя контроля (нормы) [1].

В группе резистентных к аспирину после коронарного шунтирования 46% больных были в возрасте старше 60 лет, у 50% из них эта резистентность была до операции. Таким образом, у больных ИБС старшего возраста тромбоциты более устойчивы к антиагрегантному действию аспирина, и механизмы развития резистентности к нему различаются [3,5]. Наши исследова-

Гемостазиологические показатели больных ишемической болезнью сердца до коронарного шунтирования на фоне лечения аспирином (M ± m)

| Показатели | Группа | | |
|---|--------------|--------------|-----------------------------|
| | I | II | III |
| АЧТВ, с | 33,5 ± 1,12 | 30,1 ± 0,58* | 33,8 ± 1,14" |
| ПТИ, % | 92,8 ± 0,86 | 93,4 ± 1,14 | 92,8 ± 1,07 |
| Фактор VIII, % | 85,2 ± 7,76 | 100,6 ± 5,58 | 91,4 ± 10,80 |
| Фактор Виллебранда, % | 83,6 ± 6,52 | 87,5 ± 4,25 | 105,4 ± 7,89"" ¹ |
| Фибриноген, г/л | 2,64 ± 0,08 | 2,80 ± 0,10 | 3,75 ± 0,39"" ^A |
| Антитромбин III, % | 105,6 ± 4,47 | 103,8 ± 2,29 | 104,7 ± 3,99 |
| «Парус»-тест, но | 1,01 ± 0,02 | 1,02 ± 0,03 | 0,99 ± 0,05 |
| ХПа-ф, мин | 13,5 ± 2,9 | 9,7 ± 1,12 | 22,4 ± 7,15" |
| Плазминоген, % | 106,1 ± 3,98 | 111,4 ± 1,80 | 104,0 ± 5,58 |
| РФМК, мг/100мл | 4,3 ± 1,49 | 2,7 ± 0,59 | 6,7 ± 2,13" |
| D-димеры, нг/мл | 0,14 ± 0,02 | 0,38 ± 0,12 | 0,26 ± 0,10 |
| Спонтанная агрегация (R max), отн.ед. | 1,18 ± 0,06 | 1,20 ± 0,05 | 1,45 ± 0,06"" ¹ |
| АДФ ₅ мкг/мл -агрегация (LTmax), % | 49,5 ± 4,41 | 43,9 ± 3,19 | 48,6 ± 3,95 |
| АДФД ₅ мкг/мл -агрегация (LTmax), % | 13,3 ± 3,88 | 19,8 ± 2,88 | 21,0 ± 3,43 |
| Адреналин ₅ мкг/мл -агрегация (LTmax), % | 22,7 ± 4,98 | 23,1 ± 3,01 | 32,1 ± 6,10 |
| Коллаген ₂₀ мкг/мл -агрегация (LTmax), % | 67,7 ± 6,54 | 66,6 ± 3,99 | 73,0 ± 4,39 |
| РИСТОМИЦИН12 мкг/мл -агрегация (LTmax), % | 71,7 ± 5,98 | 70,8 ± 4,24 | 69,7 ± 6,67 |

Примечание. * – p < 0,05; *** – p < 0,001 – достоверные различия между группой I и 2; ¹ – p < 0,05; ¹¹¹¹ – p < 0,001 – достоверные различия между группой I и 3; " – p < 0,05; "" – p < 0,001 – достоверные различия между группой 2 и 3. АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время. ПТИ – тромбопластиновый индекс. РФМК – растворимые фибринмономерные комплексы.

ния показали, что с возрастом нарастает число этих лиц.

Незначительные различия отмечены у пациентов групп I и II. Так во II группе наблюдалось достоверное снижение активированного частичного тромбопластинового времени. Повышение уровня факторов VIII, Виллебранда, фибриногена и D-димеров было недостоверным. Индуцированная агрегация была превышена в I группе только с АДФ^{1,25} мкг/мл.

В нашем исследовании наблюдалась умеренная корреляция между содержанием фибриногена и возрастом (r = 0,30; p < 0,05), спонтанной агрегацией и возрастом (r = 0,30; p < 0,05); слабая, близкая к достоверной корреляция между возрастом и индуцированной агрегацией адреналином (r = 0,24; p > 0,05) и агрегацией с АДФ^{1,25} мкг/мл (r = 0,25; p > 0,05). Достоверной корреляции с другими параметрами гемостаза не установлено, что подтверждает наши выводы об увеличении с возрастом числа лиц с резистентностью к аспирину.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным исследования установлено, что у больных старше 60 лет, которым показано аортокоронарное шунтирование, повышен риск тромботических осложнений в связи с выражен-

ной гиперфибриногенемией и тромбинемией. У больных ИБС старшего возраста повышена функциональная активность тромбоцитов и они более устойчивы к антиагрегантному действию аспирина. Таким образом, пациенты старшего возраста находятся в более опасной ситуации во время и после операции аортокоронарного шунтирования в плане тромботических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Изд. 2-е, доп. М.: Ньюдиамед, 2001. 296 с.
2. Бернакевич А.И., Васильев С.А., Еськин Н.А. Состояние системы гемостаза у пациентов разных возрастных групп при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава // Тромбоз, гемостаз и реология. 2007. № 2. С. 30-37.
3. Маргынов А.И. Современный взгляд на позицию ацетилсалициловой кислоты в профилактике тромбозов и эмболии // Рос. кардиол. журн. 2004. № 3. С. 89-95.
4. Работников В.С., Петросян Ю.С., Власов Г.П. и др. Основные причины тромбоза аутогенных аортокоронарных шунтов // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1985. № 3. С. 27-34.
5. Ушкалова Е.А. Аспиринорезистентность: механизмы развития, методы определения и клиническое значение // Фарматека. 2006. № 13. С. 35-41.
6. Zimmermann N. Aspirin resistance after coronary artery bypass grafting // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2001. Vol. 121. P. 982-984.

Поступила 17.06.2008

УДК 616.411 – 003.972

МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

А.В. Кохно¹, Е.Н. Паровичникова², В.Г. Савченко³*Гематологический научный центр РАМН, Москва*

Миелодиспластический синдром – группа заболеваний со сложным патогенезом, который приводит к развитию диспластического кроветворения в сочетании с нормальным. В 30–40% случаев происходит трансформация болезни в острый лейкоз. Неоднородность цитологических, гистологических и цитогенетических проявлений рефрактерных анемий, особенно у пациентов старше 60 лет, определяет необходимость дифференциальной диагностики со многими гематологическими и негематологическими заболеваниями и, в отличие от острых лейкозов, диктует необходимость индивидуального подхода к выбору терапии.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром
Key words: myelodysplastic syndrome

Миелодиспластический синдром – гетерогенная группа клональных заболеваний системы кроветворения с морфологическими признаками диспластического кроветворения, цитопеническим синдромом и частой трансформацией в острый лейкоз (30–40%).

При описании случаев тяжелых анемий, не поддающихся терапии обычными методами и приводящих к летальному исходу в течение

¹ Кохно Алина Владимировна, канд. эконом. наук, ст. научный сотрудник, отделение высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга, ГНЦ РАМН, тел. 612-45-92, e-mail: alina@blood.ru.

² Паровичникова Елена Николаевна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга, ГНЦ РАМН. тел.: 612-43-13, e-mail: elenap@blood.ru.

³ Савченко Валерий Григорьевич, чл.-корр. РАМН, директор НИИ молекулярной гематологии и трансплантации костного мозга, тел.: 612-43-13, e-mail: svsg@blood.ru.

1–2 лет, Rhoads и Barker впервые ввели понятие «рефрактерной анемии» (1938). При исследовании костного мозга было обнаружено нарушение развития клеток всех ростков гемопоэза. Позднее Hamilton-Paterson (1949), Block с соавт. (1953) описали изменения в крови и костном мозге, предшествующие острому лейкозу. Так в описательной гематологии одновременно появились понятия «рефрактерная анемия» и «предлейкоз» [1]. В отечественной гематологии эта группа заболеваний описывается как «острый малоцентный лейкоз» [2].

В 1976 г. группой французских, американских и британских исследователей была предложена ФАБ-классификация острых лейкозов. Описаны «тлеющие» лейкозы у лиц старше 50 лет, объединенные в группу дизмиелопоэтического, или миелодиспластического, синдрома. Исследование особенностей кроветворения в течение 5 лет позволило этой группе ученых в 1982 г. охарактеризовать и выделить 5 клинических форм рефрактерной анемии, отлича-

тельными признаками которых были цитопенический синдром, нормо- или гиперцеллюлярный костный мозг, диспластические изменения в клетках кроветворной системы, клональные изменения кариотипа и частая трансформация ($\approx 30\%$) в острый лейкоз [3]. Несмотря на то, что термин «миелодиспластический синдром» предложен давно, совершенно ясно, что это не синдром, а группа заболеваний, с четкими диагностическими критериями каждого из них. Это нашло отражение в последней классификации ВОЗ (2000, 2008) (см. далее).

Заболеваемость миелодиспластическим синдромом, по данным зарубежной литературы, превышает таковую при острых и хронических лейкозах. Ежегодно в США диагностируют 10–20 000 его новых случаев, или 3,4–5,0 на 100 000 населения. Более 80% пациентов – люди старше 60 лет. Медиана возраста в разных странах Европы и Азии отличается, но превышает 60 лет.

Данные о распространенности синдрома в России отсутствуют, однако можно предположить, что большинство пациентов, особенно старших возрастов, не доходят до гематологов и наблюдаются у терапевтов или не доживают до этого события (продолжительность жизни мужчин в России – 60 лет, женщин – 73 года).

В 80–90% случаев этиология синдрома неизвестна, в 10–15% его развитию предшествует цитостатическая и/или лучевая терапия по поводу системного поражения соединительной ткани или другого онкогематологического или онкологического процесса. Вызывают развитие вторичного синдрома мельфалан, циклофосфан, хлорамбуцил, мустарген, антрациклины и этопозид.

Увеличивают риск развития синдрома курение, контакт с бензином, инсектицидами, пестицидами, органическими веществами, красками [1,5].

Патогенез рефрактерных анемий. Выделяют несколько этапов развития этих болезней. Воздействие повреждающих факторов на полипотентные стволовые гемопоэтические клетки приводит к формированию моноклонального кроветворения всех клеточных линий, в том числе и В-лимфоцитов. Только принадлежность Т-лимфоцитов к этому клону остается спорной. Подтверждают клональный характер кроветворения изменения кариотипа. Аномалии хромосом встречаются у 40–70% больных рефрак-

терными анемиями, и по мере трансформации в острый лейкоз вероятность изменений увеличивается. Патология кариотипа отмечается в 30–45%, при рефрактерной анемии с кольцевидными сидеробластами – в 30%, при анемии с избытком бластов – в 50–70% случаев [6]. Изменения хромосом имеют как качественный, так и количественный характер. Наиболее характерны трисомия 8, моносомия 5, отсутствие хромосомы 7/7q и хромосомы Y, делеция длинного плеча хромосомы 5 (5q-), хромосомы 11 (11q-), отсутствие хромосомы 13/13q- и 20q- и короткого плеча 12 (12p-), транслокации t(1;3); t(1;7); t(5;7); t(2;11); t(6;9); t(11;21), а также инверсия хромосомы 3 [7]. Кроме единичных хромосомных изменений, в 20% случаев наблюдаются множественные нарушения [6]. По влиянию изменений кариотипа на течение болезни выделяют благоприятные, неблагоприятные и промежуточные-1 и промежуточные-2 факторы прогноза течения болезни [7–9].

Дополнительные хромосомные аберрации в процессе заболевания рассматриваются как плохой прогностический признак – прогрессирование заболевания в рефрактерную анемию с избытком бластов или острый лейкоз. Однако при отсутствии указанных изменений кариотипа возможность прогрессирования процесса и трансформации в острый лейкоз не исключается [10].

В последние годы большое внимание уделяется регуляции генов, не связанной с изменением кода ДНК, – эпигенетическими изменениями. В опухолевых клетках, в том числе и при миелодиспластическом синдроме, общий низкий уровень метилирования сочетается с локальным гиперметилированием в промоторах генов-супрессоров опухоли, которые в нормальных клетках обычно находятся в неметилированном виде. Гиперметилирование генов-онкосупрессоров обусловлено воздействием изоформ фермента ДНК-метилтрансферазы, что приводит к подавлению экспрессии этих генов. Инактивация ДНК-метилтрансфераз может приводить к восстановлению баланса молчащих генов и дифференцировке клеток [11].

Другим, не менее значимым механизмом развития миелодисплазии в большинстве случаев является увеличение пролиферативной активности клеток костного мозга, которая сочетается с усилением апоптоза как в гемопоэтичес-

ких клетках, так и в клетках микроокружения [12–14], что послужило основой теории о неэффективном гемопоэзе.

Следует отметить существующие различия между вариантами рефрактерных анемий по степени апоптоза в клетках кроветворной системы [17–20]. Предполагается, что увеличение числа клеток костного мозга, находящихся в процессе апоптоза, и уменьшение их в процессе трансформации происходит в результате изменения воздействий на кроветворную систему про- и антиапоптотических факторов (цитокины), гиперэкспрессии онкогенов *c-Myc*, семейства *Bcl-2*, мутации гена *p53* [21–25].

Несмотря на повышение пролиферативной активности кроветворных клеток у большинства больных с рефрактерной анемией, в ряде случаев эта активность снижена, особенно при гипоплазии кроветворения, возможно, из-за цитотоксического действия Т-лимфоцитов на гемопоэз [25].

Особенности патогенеза синдрома обуславливают качественные и количественные изменения системы кроветворения, совокупность которых позволяет диагностировать тот или иной его вариант.

Цитологические и гистологические особенности костного мозга. Количественные и качественные изменения эритроидных предшественников в костном мозге и эритроцитов в периферической крови – общая черта рефрактерных анемий всех видов. Наиболее часто в клетках красного ряда изменяется форма, размер и количество ядер. В цитоплазме присутствуют вакуоли и базофильные гранулы. В костном мозге нередко эритрокариоциты с мегалобластидным оттенком и расположенными вокруг ядра гранулами гемосидерина (кольцевидные сидеробласты). Отмечаются и количественные нарушения в виде расширения красного ростка или парциальной красноклеточной аплазии [3]. В клетках гранулоцитарного ряда встречается как гиперсегментация ядра, так и псевдопельгеровская аномалия. Цитоплазматические аномалии выражаются в виде повышения, снижения зернистости вплоть до полного ее исчезновения, что сопровождается и изменением размера гранул [3].

В мегакариоцитарном ростке часто отмечаются микромегакариоциты менее 25 мкм в диаметре при норме 60–120 мкм, с одним или двумя

ядрами и зрелой цитоплазмой, в периферической крови нередко гигантские тромбоциты [3].

Вышеописанные изменения должны быть не менее чем в 10% клетках грануло-, эритро- и мегакариоцитарного ростков.

При гистологическом исследовании костного мозга изменена клеточность. Наиболее часто встречается гипер- или нормоклеточный костный мозг, в 10–15% случаев – гипоплазия кроветворной ткани [26]. Приблизительно в 60% случаях, вне зависимости от цитологической картины, отмечаются атипично расположенные незрелые предшественники в виде скоплений миелобластов и промиелоцитов, их относят к неблагоприятным факторам, которые определяют высокую вероятность трансформации в острый лейкоз [27].

Наблюдаются изменения стромального микроокружения: расширение синусоидов, увеличение количества сосудов в костном мозге, периваскулярный и интерстициальный фиброз. Увеличивается количество плазматических, тучных клеток, макрофагов, лимфоцитов в виде интерстициальной или нодулярной инфильтрации [28].

Гистологические особенности синдрома широко обсуждаются в литературе [29–35]. Влияние гипоплазии костного мозга, миелофиброза, лимфоидной инфильтрации и васкуляризации на вероятность трансформации в острый лейкоз не доказано. Однако при выборе терапии гистологические особенности кроветворения учитывать необходимо.

На основании морфологических признаков в 1986 г. была создана FAB-классификация и описаны 5 клинических форм синдрома:

Рефрактерная анемия (РА) – анемия, ретикулоцитопения, возможна – умеренная лейко и/или тромбоцитопения, бластные клетки не более 1%. В миелограмме – нормо- или гиперклеточный костный мозг с увеличением количества клеток эритроидного ряда и дизэритропоэзом, сидеробластами с кольцевидно расположенными зернами сидерина вокруг ядра менее 15% (кольцевидные сидеробласты). В грануло- и мегакариоцитарном ростках дисплазия не отмечается. Количество бластов в костном мозге не превышает 5%.

Рефрактерная анемия с кольцевидными сидеробластами (РАКС) – основной диагностический признак – более 15% кольцевидных форм эритробластов.

Рефрактерная анемия с избытком бластов (РАИБ) – двух- или трехростковая цитопения с явными признаками дизмиелопоэза, могут быть и кольцевидные сидеробласты, при этом количество бластов в костном мозге 5–20%, в гемограмме – не выше 5%.

Рефрактерная анемия с избытком бластов в трансформации (РАИБт) – в периферической крови бласты превышают 5%, в миелограмме – 20–30%, признаки дизмиелопоэза во все ростках кроветворения.

Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ) – главный признак абсолютный моноцитоз $>1 \cdot 10^9/\text{л}$ в крови, нередко с увеличением количества зрелых гранулоцитов с признаками дизгранулопоэза, бласты не выше 5%. В костном мозге признаки дизмиелопоэза, могут быть промоноциты [3].

Позднее, учитывая неоднородность клинических форм рефрактерных анемий, выделена форма, составляющая примерно 5–10%. Веду-

щий ее синдром – цитопения с двух- или трехлинейной дисплазией в клетках костного мозга и периферической крови, без увеличения количества бластов и моноцитов. Brunning и McKenna [36] предложили диагностировать ее как «неклассифицированный» вариант рефрактерной анемии, а Michels [37] – как «рефрактерную анемию с трехлинейной дисплазией».

В 2000 г. экспертами ВОЗ предложена новая классификация первичных миелодиспластических синдромов. Учитывая идентичность острых миелоидных лейкозов и РАИБт, последняя отнесена к острым лейкозам, и диагностическим принято считать более 20% бластных клеток в костном мозге.

Хронический миеломоноцитарный лейкоз также выведен из группы миелодиспластического синдрома и отнесен к разряду миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания.

В 2008 г. опубликована новая классификация ВОЗ [38] (табл. 1).

Таблица 1

Классификация миелодиспластических синдромов ВОЗ

| Нозологическая форма | Гемограмма | Костный мозг |
|--|---|---|
| Рефрактерная цитопения с однолинейной дисплазией: рефрактерная анемия (РА), рефрактерная нейтропения (РН), рефрактерная тромбоцитопения (РТ) | Однолинейная цитопения: анемия, нейтропения, тромбоцитопения. Бласты отсутствуют или $<1\%$. Моноциты $<1 \cdot 10^9/\text{л}$ | Дисплазия $>10\%$ клеток одного ростка кроветворения, $<5\%$ бластных клеток, $<15\%$ кольцевидных сидеробластов |
| Рефрактерная анемия с кольцевидными сидеробластами (РАКС) | Анемия. Бласты отсутствуют | Дизэритропоэз. Дисплазия в $<10\%$ клеток гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков, $<5\%$ бластных клеток, $>15\%$ кольцевидных сидеробластов |
| Рефрактерная цитопения с многолинейной дисплазией (РЦМД) | Цитопения Бласты отсутствуют или $<1\%$. Палочки Ауэра отсутствуют. Моноциты $<1 \cdot 10^9/\text{л}$ | Дисплазия в $\geq 10\%$ клеток в 2 ростках кроветворения и более. $<5\%$ бластных клеток. Палочки Ауэра отсутствуют. $\pm \geq 15\%$ кольцевидных сидеробластов |
| Рефрактерная анемия с избытком бластов – 1 (РАИБ-1) ¹ | Цитопения Бласты $<5\%$ Палочки Ауэра отсутствуют. Моноциты $<1 \times 10^9/\text{л}$ | Множественная дисплазия во всех ростках кроветворения Бластные клетки 5–9% Палочки Ауэра отсутствуют |
| Рефрактерная анемия с избытком бластов – 2 (РАИБ-2) ² | Цитопения. Бласты – 5–19% Палочки Ауэра \pm Моноциты $<1 \cdot 10^9/\text{л}$ | Множественная дисплазия во всех ростках кроветворения. Бластные клетки 10–19% Палочки Ауэра \pm |
| Миелодиспластический синдром неклассифицируемый (МДС-Н) ³ | Цитопения. Бласты $\leq 1\%$. Палочки Ауэра отсутствуют | Дисплазия менее чем в 10% клеток в 1 ростке кроветворения или более. Бластные клетки $<5\%$. Палочки Ауэра отсутствуют |
| МДС с делецией 5q | Анемия. Бласты отсутствуют или $<1\%$. Тромбоциты – норма или повышены | Дизэритропоэз. Бластные клетки $<5\%$. Нормальное или увеличенное количество одноядерных мегакариоцитов. Палочки Ауэра отсутствуют. Изолированная делеция 5q |

Примечания: ¹ Если в пунктате костного мозга бласты $<5\%$, в периферической крови – 2–4%, то вариант относится к РАИБ-1.

² Если в пунктате костного мозга бласты $<10\%$, в периферической крови $<5\%$, но в бластных клетках есть палочки Ауэра, то вариант относится к РАИБ-2.

³ Если в пунктате костного мозга бласты $<5\%$, в периферической крови – 1%, то вариант относится к МДС-Н.

Таблица 2

**Интернациональная прогностическая система
миелодиспластического синдрома (IPSS)**

| Прогностические факторы | Баллы | | | | |
|---|---------|---------------|--------|-------|-------|
| | 0 | 0,5 | 1,0 | 1,5 | 2,0 |
| Бластные клетки в костном мозге, % | <5 | 5–10 | – | 11–20 | 21–30 |
| Цитогенетика ^а (кариотип) | Хороший | Промежуточный | Плохой | | |
| Степень цитопении ^б | 0/1 | 2/3 | | | |

Примечания:

а. **Цитогенетика^а**: хороший кариотип: норма, 5q-, -Y, 20q-. Плохой кариотип: любые изменения хромосомы 7, комплексные (3 и более) aberrации. Промежуточный кариотип: другие изменения.

б. **Цитопения^б**: количество нейтрофилов $<1,5 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты $<100 \cdot 10^9$ /л, Hb <100 г/л.

Группы риска и медиана предполагаемой продолжительности жизни: низкая – 0 баллов – 5,7 лет, промежуточная-1 – 0,5–1 балл – 3,5 года, промежуточная-2 – 1,5–2 балла – 1,2 года, высокая – $\geq 2,5$ балла – 5 мес.

В 1997 г. предложена интернациональная прогностическая система (IPSS, табл. 2), которая на основании 3 параметров: цитопенический синдром, процент бластных клеток в костном мозге и особенности кариотипа позволяет оценить вероятную продолжительность жизни и трансформацию в острый лейкоз [8].

На основании принадлежности к группам риска в клиниках Европы и США выбирается терапевтическая тактика.

Принимая во внимание гетерогенность миелодиспластического синдрома, предпринимаются попытки выделить факторы, которые будут определять течение болезни, успех терапии. Доказано прогностически неблагоприятное влияние повышенной активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), уровня 2_{β} -микроглобулина [39]. Особое место отводится зависимости от гемотрансфузий, в 2005 г. предложена еще одна шкала оценки продолжительности жизни больных – WPSS, где учитываются те же параметры, что и в IPSS, но уже в соответствии с принятой классификацией ВОЗ и зависимостью от гемотрансфузий [40]. Однако в настоящее время еще не создана прогностическая система, ко-

торая позволила бы определить все параметры болезни, в том числе и гистоморфологические особенности кроветворной ткани.

Клиническая картина синдрома обусловлена как количественными, так и качественными изменениями системы кроветворения. Наиболее часты у пожилых пациентов анемические жалобы, длительное время скрытые, – это слабость, быстрая утомляемость, головокружение и сердцебиение как в покое, так и при физической нагрузке, учащение приступов стенокардии и прогрессирование сердечной недостаточности. Нередко поводом для общения с врачом являются частые обострения уже имеющихся хронических заболеваний и вновь возникшие инфекционные осложнения (50–60%), обусловленные нейтропенией и функциональной неполноценностью нейтрофилов (бактериальная пневмония, абсцесс кожи, оппортунистические инфекции – вирусные, пневмоцистные, микобактериальные).

Потенциально угрожающее жизни осложнение – геморрагический синдром отражает не только степень тромбоцитопении, но и нарушение адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов.

Описаны изменения иммунной системы – снижение активности NK-клеток, уменьшение CD4+ – Т-лимфоцитов, наличие моноклональной гаммапатии и аутоантител, изменение секреции иммуноглобулинов. Нередко синдром манифестирует аутоиммунным процессом: системным васкулитом, серонегативным артритом.

При обследовании пожилых людей в связи с анемией, двух- или трехростковой цитопенией в первую очередь необходимо исключить заболевания, которые могут быть «маской» синдрома: солидные опухоли с явным или скрытым кровотоком, с метастазированием в костный мозг или без него, туберкулез, лимфопролиферативные заболевания с поражением костного мозга или без него, системное поражение соединительной ткани, вирусные инфекции, включая вирусный гепатит, пароксизмальную ночную гемоглобинурию, острый эритробластный лейкоз, апластическую анемию, B_{12} - и фолиеводефицитную анемию, хронические заболевания печени и дефицит меди. При всех перечисленных заболеваниях могут быть признаки дизмиелопо-

эза, преимущественно в клетках красного ряда, и изменения в периферической крови.

Диагноз устанавливается только на основании данных комплексного обследования больного и на сочетании качественных и количественных изменений системы кроветворения при цитологическом, цитогенетическом и гистологическом исследовании костного мозга.

У больных с предполагаемым диагнозом миелодиспластического синдрома необходима билатеральная трепанобиопсия и стерильная пункция. При последующих повторных исследованиях костного мозга желательно выполнять пункцию в местах, где при предыдущем исследовании получен наибольший процент бластных клеток. Если при двух-, трехкратном исследовании процент бластных клеток варьирует, то диагноз устанавливается на основании самого большого значения.

Больные с предполагаемым диагнозом миелодиспластического синдрома, и особенно пожилые, должны быть обследованы минимум дважды, а для оптимального решения о терапии — трижды в течение 1–3, а иногда и 6–12 мес. [41].

Лечение. Современный подход к терапии больных с миелодиспластическим синдромом исключительно разнообразен. Это связано с гетерогенностью синдрома и особенностями патогенеза.

Основные методы:

- I. Адекватная сопроводительная терапия
 1. Заместительная терапия компонентами крови.
 2. Антибиотическая терапия.
 3. Эритропоэтины.
 4. Хелатная терапия.
- II. Трансплантация аллогенных стволовых гемопоэтических клеток (родственная и неродственная)
 - а) миелоаблативная
 - б) немиелоаблативная
- III. Цитостатическая терапия.
 1. Комбинированная цитостатическая терапия.
 2. Монотерапия цитостатическими препаратами (цитарабин, алкеран, 6-меркаптопурин, топотекан).
- IV. Эпигенетическая терапия
 1. Ингибиторы метилтрансфераз (децитабин, азацитидин)

2. Ингибиторы гистондеацетилаз (вальпроевая кислота, вориностат)

3. Ингибиторы протеасом (бортезомиб)

V. Иммуносупрессивная терапия (циклоsporин А, антитимоцитарный глобулин).

VI. Иммуномодулирующая и антиангиогенная терапия (леналидомид, талидомид, интерферон- α , антиФНО- α -антитела и антитела к рецепторам ФНО- α).

VII. Антиапоптотическая терапия:

1. Антицитокиновая (противовоспалительная) терапия.

2. Дифференцирующие агенты.

3. Гемопоэтические ростовые факторы.

VIII. Сочетанное воздействие.

Несмотря на современные представления о патогенезе миелодиспластического синдрома, остается терапевтическая дилемма: как лечить пациентов старше 60 лет.

В процессе динамического наблюдения необходимо определить принципиальную возможность трансплантации костного мозга, поскольку она может быть терапией первой линии и позволит достичь биологического излечения.

Если у пациента до 60–65 лет есть сиблинг, то в первую очередь необходимо HLA- и (или) ДНК-типирование для решения вопроса о возможности аллогенной трансплантации стволовых и гемопоэтических клеток. Если выполнить ее невозможно, то терапевтическая тактика зависит от клеточности костного мозга и количества бластных клеток в миелограмме.

При выборе терапии необходимо учитывать многие медико-социальные факторы: вариант синдрома, степень цитопении и темп ее изменений, количество бластных клеток в костном мозге и их стабильность в течение времени, изменения кариотипа, клеточность костного мозга, вероятность трансформации в острый лейкоз, зависимость от гемотрансфузий, биологический возраст пациента, который нередко отличается от паспортного, наличие тяжелой сопутствующей патологии, которая может препятствовать специфической терапии или осложнять ее проведение.

I. Адекватная сопроводительная терапия помогает продлить жизнь пациентов, не изменяя качества жизни.

Заместительная гемокомпонентная терапия отмытыми или размороженными донорскими эритроцитами позволяет уменьшить проявления анемии и длительное время помогает поддерживать уровень «комфортного» гемоглобина. Длительная трансфузия донорских эритроцитов вызывает перегрузку железом и способствует развитию вторичного гемохроматоза, который может приводить к нарушению функции сердца, печени, поджелудочной железы и тем самым ухудшать соматический статус и быть причиной летального исхода у этих пациентов.

С целью предупреждения вторичного гемохроматоза необходимо контролировать обмен железа и при признаках перегрузки, которая развивается после 10–20 трансфузий донорских эритроцитов, целесообразна длительная хелатная терапия эксидатом или десфералом, возможно, в сочетании с плазмаферезом. Данная терапия способствует также повышению количества тромбоцитов, лейкоцитов и гемоглобина, уменьшает зависимость от трансфузий эритроцитарной массы и увеличивает продолжительность жизни [42].

В случае тромбоцитопении и геморрагического синдрома необходима трансфузия тромбоконцентратов и свежезамороженной плазмы, желательна через антилейкоцитарные фильтры.

При инфекционных осложнениях необходима адекватная антибиотическая терапия с учетом инфекционного агента и характера воспалительного процесса.

Как сказано выше, основная проблема – это анемия. И одним из методов ее коррекции является терапия эритропоэтином. Концентрация эндогенного эритропоэтина в сыворотке крови у больных широко варьирует. Отмечена обратная корреляция уровня эндогенного эритропоэтина и тяжести анемии [43]. Применение эритропоэтина при заведомо высоком уровне эндогенного эритропоэтина предполагает, что очень высокая, «искусственно» созданная его концентрация улучшит дифференцировку и созревание эритроидных предшественников.

Терапия эритропоэтином эффективна лишь у 15–30% всех больных, однако ее эффективность возрастает до 40–70%, если препарат используется по показаниям. Определены следующие параметры прогноза его эффективности:

показатель эндогенного эритропоэтина ниже 500 ЕД/л для больных рефрактерной анемией с кольцевидными сидеробластами и ниже 200 ЕД/л для всех остальных, количество трансфузий донорских эритроцитов менее 2 доз в месяц и процент бластных клеток в костном мозге менее 10. У данных больных эффективность эритропоэтина увеличивается при его сочетании с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) [44]. У больных, у которых терапия эритропоэтином была эффективна, вероятность трансформации в острый лейкоз была достоверно ниже, чем у пациентов без ответа на препарат, и общая продолжительность жизни была достоверно выше: 53 и 23 мес. ($p = 0,009$) [45].

II. Трансплантация аллогенных стволовых гемопоэтических клеток считается единственным радикальным методом терапии, позволяющим потенциально излечить $\approx 30\%$ больных с миелодиспластическим синдромом. Однако пожилой возраст большинства пациентов и отсутствие HLA-идентичного сиблинга ограничивают возможности данного метода лечения. По данным Европейской группы ТКМ и исследователей из Сиэтла, безрецидивная выживаемость больных после этой трансплантации в течение 6 лет составила соответственно 41 и 40%, частота рецидивов болезни 22 и 18%, ранняя летальность – 37% [46].

Выделены прогностические факторы достижения положительных результатов лечения: возраст до 60 лет, отсутствие бластных клеток в костном мозге и неблагоприятных хромосомных изменений в кроветворных клетках (отсутствие хромосомы 7 или 7q-, трисомия 8, перестройка хромосомы 5, множественные хромосомные аномалии), а также короткая продолжительность болезни [46]. Однако немиелоаблативный режим кондиционирования рассматривают и как метод лечения больных старше 60 лет.

III. В 80-е годы цитостатическая терапия больных с миелодиспластическим синдромом по программам лечения острых миелоидных лейкозов позволила получить полную ремиссию у 22–60% пациентов [47], что было несколько хуже, чем у больных с первичными острыми нелимфобластными лейкозами. За последние 10 лет при этом синдроме стали использовать более интенсивную химиотерапию: высокие до-

зы цитарабина в сочетании с антрациклинами (митоксантрон, идарубицин), флударабин, этопозид, ингибитор топоизомеразы-1 – топотекан и колониестимулирующие факторы [48–53].

Несмотря на возможность достижения клинико-гематологической ремиссии у 60–70% больных, медиана выживаемости пациентов чаще составляет 12–13 мес. Поэтому интенсивная химиотерапия часто является лишь подготовительным этапом перед трансплантацией аллогенных гемопоэтических клеток.

Высокодозная химиотерапия у больных РАИБ старше 60 лет позволяет достичь непродолжительной ремиссии в меньшем проценте случаев, что можно объяснить длительной цитопенией после курса химиотерапии и высокой ранней летальностью, неблагоприятными изменениями кариотипа, повышением экспрессии гена множественной лекарственной устойчивости (*mdr*) и ранних миелоидных антигенов (CD33+, CD13+) в опухолевых клетках, что обуславливает высокий процент первично-резистентных форм болезни.

Первые сообщения о монотерапии малыми дозами цитостатических препаратов появились более 30 лет назад. Их применение основывалось на возможном дифференцирующем воздействии, что способствует созреванию патологических клеток. Позднее появились данные о сочетании циторедуктивного и дифференцирующего эффекта [47].

Применение малых доз цитарабина (10–30 мг/м²/день подкожно 2 раза в день 2–8 недель) позволяет добиться полной клинико-гематологической ремиссии у 26–46% больных, однако ремиссии непродолжительны – 6–8 мес, и летальность во время терапии достаточно высока – 15–20% [47]. Использование малых доз цитозара в сочетании с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ) при РАИБ, не увеличило процент ремиссий и продолжительность жизни [54]. Аналогичные результаты клинико-гематологических ремиссий были получены при использовании малых доз антрациклинов, в частности акларубицина и перорального идарубицина, 44 и 2–54% соответственно [47]. При использовании малых доз этопозида процент ремиссий был сопоставим с таковым при терапии малы-

ми дозами цитозара – 30% [55]. Эффективность малых доз мелфалана – 2 мг в сутки внутрь составила 38%, преимущественно при РАИБ и РАИБт, с нормальным кариотипом в сочетании с нормо- или гипоклеточным костным мозгом [56].

Малые дозы цитостатических препаратов позволяют получить положительный результат менее чем в 50% случаев, в связи с чем они могут использоваться для лечения пожилых больных старше 60 лет, пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, у которых невозможна интенсивная химиотерапия и трансплантация костного мозга.

IV. Эпигенетическая терапия. В терапии МДС нашли применение 2 препарата – ингибиторы ДНК-метилтрансфераз: 5-азациитидин (азациитидин-видаза) и 2-дезоксидецитабин (децитабин-дакоген).

Эффективность азациитидина составляет 60%, полная ремиссия – 7%, частичная – 16% и гематологическое улучшение – 37%. Данные показатели достоверно выше, чем при сопроводительной терапии: улучшение наблюдалось у 5% больных ($p < 0,001$). Медиана (Me) времени до трансформации в острый лейкоз или гибели 21 мес., в то время как у больных на фоне сопроводительной терапии эти события происходят раньше – через 11 мес. ($p = 0,007$). Медиана общей выживаемости также была достоверно выше при лечении азациитидином – 18 мес. и 11 мес. ($p = 0,03$) [57].

Эффективность децитабина в курсовой дозе 100 мг у больных с миелодиспластическим синдромом и хроническим миеломоноцитарным лейкозом составляет 73% (69 из 95 человек). Полная ремиссия достигнута у 32 (34%), причем в 39% случаев при 5-дневном внутривенном введении препарата в дозе 20 мг/м². Полный цитогенетический ответ был достигнут у 17 (33%) пациентов из 53, частичный – у 12, что суммарно составляет 57%. В 16 случаях (17%) отмечена прогрессия заболевания в острый лейкоз. Медиана общей выживаемости составила 19 мес. [58].

При многофакторном анализе эффективности терапии децитабином выделены следующие параметры, которые способствуют достижению полной ремиссии: хронический миеломоноци-

тарный лейкоз по сравнению с миелодиспластическим синдромом, непродолжительный период болезни без предшествующей терапии синдрома. На продолжительность общей выживаемости оказывают неблагоприятное влияние: аномалия хромосом 5 и/или 7, предшествующая терапия, исключая ростовые факторы, и пожилой возраст пациентов [59].

V. Иммуносупрессивная терапия. Учитывая возможный иммунный генез анемии и тромбоцитопении, в терапии синдрома используются иммуносупрессивные препараты. В 80-е годы M. Sulecki и A. Tichelli был предложен антицитотарный глобулин [60] для достижения клинико-гематологической ремиссии у больных рефрактерными анемиями.

Терапия антицитотарным глобулином, по данным американских ученых из Бетезды, в дозе 40 мг/кг/день в течение 4 дней позволила у 11 пациентов из 25 (44%) улучшить показатели периферической крови и полностью редуцировать зависимость от гемотрансфузий. Лучшие результаты были отмечены у больных с рефрактерными анемиями [62,63].

В 1996 г. В.Г. Савченко с соавт. опубликовали результаты использования циклоспорина А у больных с рефрактерным миелодистоническим синдромом [61].

Циклоспорин А оказывает иммуносупрессивное действие, широко используется в лечении аутоиммунных заболеваний, в органной трансплантологии с целью профилактики отторжения, а также при трансплантации костного мозга и в терапии апластических анемий. У больных с миелодиспластическим синдромом и гипоплазией кроветворения, по данным A. Raza, на фоне терапии препаратом полностью подавляется апоптоз, что сочетается с клиническим эффектом [13]. Доказано и непосредственное стимулирующее действие циклоспорина на пролиферацию гемопоэтических клеток в культурах, из которых были удалены Т-лимфоциты, что исключает их опосредованный эффект [64]. Клинический ответ у больных рефрактерной анемией с гипоплазией кроветворения сопровождался увеличением количества эритроидных и миелоидных колоний *in vitro* [65].

Терапия циклоспорином в дозе 5 мг/кг/день внутрь, по данным исследования ГНЦ РАМН

(2008), в 55% случаев способствовала клинико-гематологическому улучшению (29 из 52) и в 19% – полной ремиссии (10 из 29). Трансформация в острый лейкоз отмечена в 20% случаев. Наибольший эффект был у больных с рефрактерной анемией, рефрактерной цитопенией с многолинейной дисплазией, анемией с избытком бластов-1, протекающих с гипоплазией кроветворения или гипо/гиперклеточным костным мозгом. Первичный эффект достигается в среднем через 3 мес. от начала терапии [41].

VI. Иммуномодулирующая и антиангиогенная терапия. В зарубежной литературе последние годы широко освещается применение иммуномодулирующих препаратов (талидомид, леналидомид) у больных миелодиспластическим синдромом. Эффективность талидомида составляет 31% (16 из 51 пациента), однако токсичность препарата ограничивает его использование. Применение леналидомида у трансфузионно-зависимых пациентов в 63% случаев привело к повышению показателей гемоглобина и снижению зависимости от трансфузий донорских эритроцитов вплоть до полной их отмены. Наибольшая эффективность – 83% у больных с 5q-, в то время как у больных с нормальным кариотипом в 53% случаев. Цитогенетический ответ достигнут у 9 пациентов из 12 (75%) [66].

Интерферон- α у больных с рефрактерной анемией в дозе 0,5–3 000 000 ЕД 3–7 раз в неделю подкожно в течение 4–120 недель позволяет улучшить показатели периферической крови у 0–47% больных [47]. К сожалению, терапия интерфероном- α сопровождается частыми побочными эффектами и ограничена у этих больных с тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом в связи с блокирующим действием препарата на рост предшественников мегакариоцитов [67].

VII. Антиапоптотическая терапия. Учитывая увеличение запрограммированной гибели клеток кроветворной системы при миелодиспластическом синдроме, в последние годы в терапии пациентов широко используют препараты, которые способствуют снижению апоптоза в клетках гемопоэза.

I. Антицитокиновая (противовоспалительная) терапия: пентоксифиллин, ципрофлоксацин и дексаметазон.

Пентоксифиллин (трентал) в сочетании с дексаметазоном подавляет транскрипцию матричной РНК фактора некроза опухоли, что ведет к снижению его концентрации в сыворотке крови и ингибированию апоптоза. Ципрофлоксацин снижает печеночный метаболизм пентоксифиллина и дексаметазона [68–70].

Использование сочетания пентоксифиллина (2000 мг/день внутрь) и ципрофлоксацина (1000 мг/день внутрь) в течение 28 дней, по данным J. Nemunaitis, не уменьшало зависимость от гемотрансфузий и не способствовало достижению ремиссии у 14 больных рефрактерными анемиями. Однако на фоне лечения у больных снижался уровень фактора некроза опухоли в сыворотке крови [68]. Добавление дексаметазона к терапии пентоксифиллином и ципрофлоксацином в течение 12 недель способствовало достижению ремиссии в 42% случаев, причем у 28% больных достигался и цитогенетический ответ [69].

2. Дифференцирующая терапия базируется на стимуляции кроветворения, что приводит к повышению показателей периферической крови — зрелых потомков диспластического клона. К препаратам этой группы относят: амифостин (тиофосфат). Предполагается, что препарат защищает неопухолевые клетки от цитостатического (алкилирующие агенты, препараты платины, митомицин С) и лучевого воздействия, что уменьшает вероятность и степень негематологических (нефро-, ото-, нейро- и пульмонотоксичность) и гематологических (нейтро- и тромбоцитопении) побочных эффектов [71]. Действие на гемопоэтические клетки-предшественницы остается до конца неясным [72, 73]. При монотерапии амифостином в дозе 100–400 мг/м² в/в 3 раза в неделю на протяжении 3 недель у 83% больных отмечено повышение показателей периферической крови и у 33% — снижение зависимости от гемотрансфузий. Цитогенетическая ремиссия не достигнута ни у одного пациента. По данным многоцентрового исследования, из 100 больных рефрактерными анемиями положительный ответ в виде повышения показателей периферической крови достигнут в 40% случаев, у 35% больных рефрактерной анемией с избытком бластов и РАИБт отмечено снижение процента бластных клеток в костном мозге

[81]. Ни у одного из 12 человек с рефрактерными анемиями, по данным D. Bowen, не достигнуто улучшения [74]. Добавление амифостина к антицитокиновой 2- или 3-компонентной схеме способствовало достижению частичной ремиссии у 22 человек (76%). Во время терапии и после нее полная ремиссия и цитогенетический ответ не были достигнуты [70].

Дериваты ретиноевой кислоты участвуют в пролиферации и дифференцировке миелоидных предшественников.

13-цис-ретиноевая кислота — изотретиноин, первый препарат ретиноевой кислоты, используемый в качестве монотерапии у больных рефрактерными анемиями, позволил получить положительные результаты в 12–60% случаев. Такой большой их разброс обусловлен дозой препарата (1 мг/кг — 4мг/кг или 20 мг/м² — 125 мг/м²) и продолжительностью терапии (2–30 недель) [47].

Полностью транс-ретиноевая кислота — третиноин (ATRA), индуцирует пролиферацию, дифференцировку и апоптоз миелоидных клеток, снижает концентрацию антиапоптотических протеинов bcl-2 и bcl-xl [75]. Монотерапия ATRA позволяет достичь положительного ответа только в 0–13%, однако ее сочетание с гидроксимочевинной — в 40%, с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором — в 20%, с последним и α-токоферолом — в 35%, с интерфероном-α и витамином D₃ — в 50% случаев [47]. Учитывая невысокую эффективность монотерапии, короткую продолжительность ремиссии при ней, в настоящее время у больных рефрактерными анемиями ATRA не следует использовать в качестве единственного препарата. Целесообразно ее применение в сочетании с другими лекарственными средствами.

Витамин D₃ способствует дифференцировке и созреванию гемопоэтических клеток миелоидного ряда [76]. Использование его производных — кальцитриола и кальцифедиола позволяет повысить показатели периферической крови и уменьшить зависимость от гемотрансфузий у пожилых пациентов [77]. Монотерапия витамином D₃ и его сочетание с ATRA и малыми дозами цитозара уменьшает вероятность трансформации болезни в острый лейкоз [47].

Ростовые факторы. Снижение эндогенной продукции ростового гранулоцитарного колони-естимулирующего фактора сопровождается снижением пролиферативной активности и повышением апоптоза в клетках—предшественниках гемопоэза.

Применение его повышает уровень нейтрофилов в 90% случаев. Эффект может сохраняться в течение 30 мес. Повышение уровня гемоглобина и снижение зависимости от гемотрансфузий во время терапии не отмечено. Наиболее частой причиной летального исхода при этом был тяжелый геморрагический синдром, обусловленный снижением количества тромбоцитов [47].

На основании литературных и собственных данных в ГНЦ РАН выработан алгоритм терапии больных [41] (табл. 3).

Всем больным до 60 лет, у которых есть сублинг, проводится HLA-типирование для решения вопроса о возможности аллогенной трансплантации костного мозга. При невозмож-

ности ее выполнения в течение 1–3 мес. проводится динамическое наблюдение, которое позволяет определить соматический статус пожилого пациента, наличие и тяжесть соматической патологии, установить степень зависимости от трансфузий компонентами крови, стабильность показателей гемограммы и костного мозга. В это время большое значение имеет адекватная сопутствующая терапия (заместительная гемокомпонентная и антибиотическая).

Больным с гипоплазией кроветворения проводится комбинированная иммуносупрессивная терапия. Для больных с рефрактерными анемиями с кольцевидными сидеробластами или без них, рефрактерной цитопенией и рефрактерной анемией с избытком бластов до 10% в костном мозге и гипоплазией кроветворной ткани терапией выбора является иммуносупрессивная терапия циклоспорином А в начальной дозе 5 мг/кг/сут внутрь в 2 приема. В дальнейшем доза зависит от уровня препарата в сыворотке крови, его клинической переносимости и биохимических показателей крови. Продолжительность терапии составляет не менее 12 мес., при этом ее эффективность оценивается через 3–4, 6 и 12 мес. После достижения полной ремиссии терапию препаратом необходимо продолжать еще 12 мес. от момента констатации клинико-гематологической ремиссии. После отмены препарата в случае рецидива – повторный курс иммуносупрессивной терапии.

В случае положительного ответа терапия циклоспорином А продолжается 1,5–2 года, с периодическим контролем костномозгового кроветворения, в дальнейшем возможно прекращение лечения и при ухудшении состояния (снижение показателей периферической крови, появление зависимости от трансфузий компонентов крови) возобновление терапии циклоспорином А в тех же дозах. При отсутствии эффекта через 3–4 мес. от начала приема или ухудшении состояния на фоне терапии курс прекращается.

При углублении гипоплазии кроветворной ткани возможна спленэктомия или курс терапии антилимфоцитарным глобулином в дозах, применяемых при апластической анемии, впоследствии возможен повторный курс терапии циклоспорином А в тех же дозах.

Таблица 3

Алгоритм терапии больных с миелодиспластическим синдромом

| Клеточность костного мозга | | | |
|---|---|-------------------------------|-----------------------------|
| гипо-, гипо/гипер- | | нормо-/гипер- | |
| бластные клетки в КМ, % | | бластные клетки в КМ, % | |
| <5 | >5 < 20 | <5 | >5 < 20 |
| Циклоспорин А | Циклоспорин А бласты <10 | Эритропоэтин при эЭПО <500 | Децитабин |
| АТГ | АТГ | Спленэктомия | FLAG, 7 + 3 < 30 лет |
| Спленэктомия | Децитабин | Интерферон-α | МДЦ – 28 дней >50 лет |
| Эритропоэтин при эЭПО < 500 Ед./мл | МДЦ – 14дней. 6-мер- каптоурин мельфалан | Децитабин | 6-Меркаптоурин |
| Хелатная терапия | | | |
| При фиброзе в костном мозге – преднизолон | | | |

Примечания. АТГ – антигитотитарный глобулин. МДЦ – малые дозы цитозара. FLAG, 7 + 3 – курсы полихимиотерапии. КМ – костный мозг. эЭПО – эндогенный эритропоэтин.

Лечебно-диагностическая спленэктомия, в том числе и как терапия первой линии, позволяет уменьшить зависимость от трансфузий компонентов крови. Гистологическое исследование удаленной селезенки и биоптата печени помогает в верификации диагноза миелодиспластического синдрома. Дальнейшая терапия зависит от данных исследований и варианта заболевания.

У больных рефрактерной анемией, анемией с кольцевидными сидеробластами, с рефрактерной цитопенией и многолинейной дисплазией (в соответствии с IPSS – низкая или промежуточная -1 степень риска) с гемоглобином ниже 100 г/л, эндогенным эритропоэтином ниже 500 Ед/мл, с количеством трансфузий менее 2 раз в месяц целесообразно применение эритропоэстимулирующих препаратов.

В качестве терапии выбора у больных рефрактерной анемией и рефрактерной цитопенией и многолинейной дисплазией с неблагоприятной аномалией кариотипа, рефрактерной анемией с избытком бластов можно применять курс децитабина по 20 мг/м², в/в в течение 1 ч 5 дней. Курсы повторяют через 28–35 дней (возможно увеличение интервалов) при отсутствии аплазии кроветворения и тяжелых инфекционных осложнений – в течение 2 лет.

При невозможности эпигенетической терапии больным с бластом в костном мозге более 10% проводятся курсы лечения малыми дозами цитозара по 20 мг 2 раза в день подкожно в течение 14 дней, с интервалами 4–6 недель в течение 2–3 лет. При гиперклеточном костном мозге и отсутствии тяжелой соматической патологии продолжительность курса может быть увеличена до 28 дней.

У пожилых людей при рефрактерной анемии с избытком бластов используют малые дозы мельфалана или 6-меркаптопурина.

При сочетании миелодиспластического синдрома с миелолипролиферативным целесообразно использовать интерферон-α.

Эпигенетическая или цитостатическая терапия сопровождается развитием миелотоксического агранулоцитоза, инфекционными осложнениями, увеличением зависимости от трансфузий компонентов крови. Современная сочетанная антибиотическая терапия с учетом инфекцион-

ного агента (бактерии, вирусы, грибы) позволяет купировать инфекционный процесс. Заместительная терапия донорскими тромбоцитами проводится при количестве тромбоцитов менее $30 \cdot 10^9$ /л, вне зависимости от наличия геморрагического синдрома, при его развитии трансфузии тромбоконцентрата могут сочетаться с переливанием свежезамороженной плазмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яворковский Л.И., Рязова Л.Ю., Соловей Д.Я., Яворковский Л.Л. Миелодиспластический синдром. Первичная миелопоэтическая дисплазия. Рига, 1992.
2. Воробьев А.И., Лорие Ю.И. Новое в гематологии. М.: Медицина, 1974. С. 57-78.
3. Bennett J., Catovsky D., Daniel M. et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes // Brit.J. Haematol. 1982. Vol. 51. № 2. P. 189-199.
4. Annals Academy of Medicine. 2004. Vol. 33. № 5.
5. Nisse C., Lorthois C., Dorp V. et al. Exposure to occupational and environmental factors in myelodysplastic syndromes. Preliminary results of a case-control study // Leukemia. 1995. № 9. P. 693-699.
6. Heim S. Cytogenetic findings in primary and secondary MDS // Leukemia Research. 1992. Vol. 16. № 1. P. 43-46.
7. Haase D., Germing U., Schanz J. et al. New insights into the prognostic of the karyotype in MDS and correlation with subtypes; evidence from a core dataset of 2124 patients // Blood. 2007. Vol. 110. P. 4385-4395.
8. Greenberg P., Cox C., LeBeau M. et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes // Blood. 1997. Vol. 89. P. 2079-2088.
9. Sole F., Luno E., Sanzo C. et al. Identification of novel cytogenetic markers with prognostic significance in a series of 968 patients with primary myelodysplastic syndrome // Haematologica. 2005. Vol. 90. P. 1168-1178.
10. Ohyashiki K., Ohyashiki J.H., Iwabuchi A. et al. Clinical aspects, cytogenetics and disease evolution in myelodysplastic syndromes // Leukemia and Lymphoma. 1996. Vol. 23. P. 409-415.
11. Kuendgen A., Lubbert M. Current status of epigenetic treatment in myelodysplastic syndromes // Ann. Hematol. 2008. Vol. 87. P. 601-611.
12. Ража А., Мандель С., Шетти В. и др. Новые представления о биологии миелодиспластических синдромов: усиленный апоптоз и роль цитокинов // Гематол. и трансфузиол. 1999. № 4. С. 25-29.
13. Raza A., Gregory S., Mundle S. et al. Increased apoptosis as the significant cause of ineffective hematopoietic in myelodysplastic syndromes // Blood. 1994. Vol. 84. № 10, Suppl. 1, abstr. 2528.
14. Raza A., Gezer S., Mundle S. et al. Apoptosis in bone marrow biopsy samples involving stromal and hematopoietic cell 50 patients with myelodysplastic syndrome // Blood. 1995. Vol. 86. № 1. P. 486-492.

15. Clark D.M., Lampert I.A. Apoptosis is a common histopathological finding in myelodysplasia: the correlate of ineffective hematopoiesis // *Leuk. Lymphoma*. 1990. № 2. P. 415-418.
16. Swerdiow S., Campo E., Harris N. et al. Lyon, 2008.
17. Bouscary D., De Vos J., Guesnu M. Fsa/Apo-1 (CD95) expression and apoptosis in patients with myelodysplastic syndromes // *Leukemia*. 1997. № 11. P. 839-845.
18. Bouscary D., Chen Y., Guesnu M. et al. Activity of the caspase-3/ CPP32 enzyme in increase in «early stage» myelodysplastic syndromes with excessive apoptosis, but caspase inhibition does not enhance colony formation in vitro // *Exp. Haematol.* 2000. Vol. 28. № 7. P. 784-791.
19. Hamada K., Takahashi I., Matsuoka M. et al. Apoptosis of peripheral leukocytes in patients with myelodysplastic syndromes // *Rinsho Ketsueki*. 1998. Vol. 39. № 11. P. 1079-1084.
20. Kurotaki H., Tsushima Y., Nagai K. et al. Apoptosis, bcl-a expression and p53 accumulation in myelodysplastic syndrome, myelodysplastic syndrome-derived acute myelogenous leukemia and de novo acute myelogenous leukemia // *Acta Haematol.* 2000. Vol. 102. № 3. P. 115-123.
21. Shimazaki K., Ohshima K., Suzumija J. et al. Evaluation of apoptosis as a prognostic factor in myelodysplastic syndromes // *Brit. J. Haematol.* 2000. Vol. 110. № 3. P. 584-590.
22. Davis R.E., Greenberg P.L. Bcl-2 expression by myeloid precursors in myelodysplastic syndromes: relation to disease progression // *Leuk. Research*. 1998. № 22. P. 767-777.
23. Gersuk G., Beckham C., Loken M. et al. A role for tumor necrotic factor-alpha, Fas and Fas-Ligand in marrow failure associated with myelodysplastic syndromes // *Brit. J. Haematol.* 1998. Vol. 103. № 1. P. 176-188.
24. Parker J., Fishlock K., Mijovic A. et al. Low-risk myelodysplastic syndrome is associated with excessive apoptosis and an increase ratio of pro- versus anti-apoptotic bcl-2-related proteins // *Brit. J. Haematol.* 1998. Vol. 103. № 4. P. 1075-1082.
25. Koike M., Ishiyama T., Tomoyasu et al. Spontaneous cytokine overproduction by peripheral blood mononuclear cells from patients with myelodysplastic syndromes and aplastic anemia // *Leuk. Research*. 1995. Vol. 19. № 9. P. 639-644.
26. Bartl R., Frisch B., Baumgart R. Morphologic classification of the myelodysplastic syndromes (MDS): combined utilization of bone marrow aspirates and trephine biopsies // *Leuk. Research*. 1992. Vol. 16. № 1. P. 15-33.
27. Mangi M., Salisbury J., Mufti G. Abnormal localization of immature precursors (ALIP) in the bone marrow of myelodysplastic syndromes: current state of knowledge and future direction // *Leuk. Research*. 1991. Vol. 15. № 7. P. 627-639.
28. Trigot G., De Wolf-Peters C., Hendrickx B. Histological findings in myelodysplastic syndromes and comparison with bone marrow smears // *Brit. J. Haematol.* 1984. № 57. P. 423-427.
29. Rios A., Canizo M.C., Sanz M.A. et al. Bone marrow biopsy in myelodysplastic syndromes: morphological characteristics and contribution to the study of prognostic factors // *Brit. J. Haematol.* 1990. № 75. P. 26-33.
30. Masehek H., Kalouti V., Rodriguez-Kaiser M. et al. // *Ann. Hematol.* 1993. Vol. 66. P. 117-122.
31. Mangi M.H., Mufti G.J. Primary myelodysplastic syndromes: diagnostic and prognostic significance of immunohistochemical assessment of bone marrow biopsies // *Blood*. 1992. Vol. 79. № 1. P. 198-205.
32. Mongkongsritragoon W., Letendre L., Li C.Y. Multiple lymphoid nodules in marrow have the same clonality as underlying myelodysplastic syndrome recognized with fluorescent in situ hybridization technique // *Amer. J. Hematol.* 1998. Vol. 59. № 3. P. 252-257.
33. Florensa L., Vallespi T., Woessner S. et al. Incidence and characteristics of lymphoid malignance in untreated myelodysplastic syndrome // *Leuk. Lymphoma*. 1996. Vol. 23. № 5-6. P. 609-612.
34. Shibata K., Shimamoto Y., Nakazato S. et al. Refractory anemia with ringer sideroblasts concurrent with multiple myeloma-a brief review of the recent literature // *Hematologia*. 1997. Vol. 28. № 4. P. 199-205.
35. Anzai T., Hirose W., Nakane H et al. Myelodysplastic syndrome associated with immunoblastic lymphadenopathy-like T-cell lymphoma: simultaneous clinical improvement with chemotherapy // *Jpn. J. Oncol.* 1994. Vol. 24. № 2. P. 106-110.
36. Brunning R.D., McKenna R.W. Myelodysplastic syndrome. In: Rosai J. (ed). *Atlas of Tumor Pathology*, third series, Fascicle 9: Tumors of the Bone marrow. Armed Forces Institute of Pathology: Washington DC, 1994. P. 161-168.
37. Michels S., Chan W., Jakubowsky D., Vogler R. Unclassifiable myelodysplastic syndrome: a study of sixteen cases with a proposals for a new subtype // *Lab. Invest.* 1990. Vol. 62. P. 67 (abstr.).
38. Классификация миелодиспластических синдромов ВОЗ, 2008.
39. Muller-Berndoff H., Haas P., Kunzmann R. et al. // *Ann Hematol.* 2006. Vol. 85. P. 502-513.
40. Malcovati L., Della Porta M.G., Pascuto C. et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 7594-7603.
41. Савченко В.Г. Программное лечение лейкозов, 2008.
42. Gattermann N. Overview of guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndrome and transfusional iron overload // *Int. J. Hematol.* 2008. Vol. 88. P. 24-29.
43. Thompson J., Gilliland D., Prechal J. et al. Effect of recombinant human erythropoietin combined with granulocyte macrophage colony-stimulating factor in the treatment of patients with myelodysplastic syndromes // *Blood*. 2000. Vol. 95. № 4. P. 1175-1179.
44. Moyo V., Lefebvre P., Sheng duh M. et al. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis // *Ann Hematol.* 2008.
45. Miller K., Haesook K., Greenberg P. et al. // *Blood*. 2004. Vol. 104. P. 70a.
46. Appelbaum S., Anderson M. And J. allogenic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome: outcomes analysis according to IPSS score // *Leukemia*. 1998. Vol. 12, suppl. 1. P. 25-29.
47. Sanz M.A., Sanz G., Vallespi T. A patient-oriented approach to treatment of myelodysplastic syndrome // *Hematologica*. 1998. Vol. 83. P. 910-935.

48. Fenaux P., Morel P., Rose C. et al. Prognostic factors in adult de novo myelodysplastic syndromes treated by intensive chemotherapy // *Brit. J. Haemat.* 1991. Vol. 77. P. 497-501.
49. Ruuti T., Hanninen A., Jarvetie G. et al. Intensive chemotherapy of poor prognosis myelodysplastic syndromes (MDS) and acute myeloid leukemia following MDS with idarubicin and cytarabine // *Leuk. Res.* 1997. Vol. 21. № 2. P. 133-138.
50. Wattel E., Solary E., Caillet D. et al. Intensive chemotherapy with or without quinine followed by autologous BMT in myelodysplastic syndromes and secondary leukemia. Preliminary results of a randomized trial // *Blood.* 1998. Vol. 86. Suppl. 1, abst. 804a.
51. Estey E., Thall P., Pierce S. et al. Randomized phase II study of fludarabine+ cytosine arabinoside + idarubicin +/- all-trans retinoic acid +/- granulocyte colony-stimulating factor in poor prognosis newly diagnosed acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes // *Blood.* 1999. Vol. 93. № 8. P. 2478-2484.
52. Ferrara F., Leoni F., Pinto A. et al. Fludarabine, cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high risk myelodysplastic syndromes // *Cancer.* 1999. Vol 86. № 10. P. 2006-2013.
53. Beran M., Estey E., O'Brien S. et al. Topotecan and cytarabine is an active combination regimen in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia // *J. Clin Oncol.* 1999. Vol. 17. № 9. P. 2819-2830.
54. Gerhardt H., Marcus R., Delmar A. et al. A randomized phase II study of low-dose cytosine arabinoside plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in myelodysplastic syndromes with a high-risk of developing leukemia // *Leukemia.* 1994. № 8. P. 16-23.
55. Ogata K., Yamata T., Ito T et al. Low-dose etoposide: a potential therapy for myelodysplastic syndromes // *Brit. J. Haemat.* 1992. Vol. 827. P. 354-357.
56. Omoto D., Deguchi S., Takaba S. et al. Low-dose melphalana for treatment of high-risk myelodysplastic syndromes // *Leukemia.* 1996. № 10. P. 609-614.
57. Silverman L., Demakos E., Peterson B., et al., Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. P. 2429-2440.
58. Kantarjian M., Oki Y., Garsia-Manero G. et al. Results of a randomized study of 3 schedules of low-doses decitabine in higher risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia // *Blood.* 2007. Vol. 109. P. 52-57.
59. Kantarjian M., O'Brein S., Shan J. et al. Update of the decitabine experience in higher risk myelodysplastic syndrome and analysis of prognostic factors associated with outcome // *Cancer.* 2007. Vol. 109. P. 265-73.
60. Molldrem J., Caples M., Mavroudis D. et al. Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndromes // *Brit. J. Haematol.* 1997. Vol. 99. P. 699-705.
61. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Михайлова Е.А. и др. Миелодиспластический синдром: некоторые вопросы патогенеза и лечения // *Тер. арх.* 1996. Т. 68. № 7. С. 34-37.
62. Killick S., Marsh J., Gordon-Smith E. et al. In vitro antithymocyte globulin stimulation of hemopoietic stem cells: correlation with clinical response in patients with aplastic anemia and myelodysplastic syndromes // *Blood.* 1998. Vol. 92. № 10, suppl.1, abst. 2851.
63. Barret A., Molldrem J., Saunthrajarian Y. et al. Prolonged transfusion independence and disease stability in patients with myelodysplastic syndromes responding to antithymocyte globulin // *Blood.* 1998. Vol. 92. № 10, suppl.1, abst. 2932.
64. Perry S., Kim M., Spangrude G. Direct effects of cyclosporine A on proliferation of hematopoietic stem and progenitor cells // *Cell Transplant.* 1999. Vol. 8. № 4. P. 339-344.
65. Catalano L., Selleri C., Califano C. et al. Prolonged response to cyclosporine A in hypoplastic refractory anemia and correlation with in vitro studies // *Haematologica.* 2000. Vol. 85. P. 113-138.
66. Giagounidis A., Germing U., Haase S. et al. Lenalidomide: a brief review of its therapeutic potential in myelodysplastic syndrome // *Therapeutics and Clinical risk management.* 2007. Vol. 3. № 4. P. 553-562.
67. Hofman W., Kalina U., Seipelt G. et al. Megakaryocytic growth in patients with refractory anemia is suppressed by treatment with interferon alpha // *Europ. J. Haematol.* 1999. Vol. 62. № 5. P. 336-340.
68. Nemunaitis J., Rosenfeld C., Getty L. et al. Pentoxifylline and ciprofloxacin in patients with myelodysplastic syndromes. A phase II trial // *Amer. J. Clin. Oncol.* 1995. Vol. 18. № 3. P. 189-193.
69. Raza A., Gezer S., Venugopal P. et al. Hematopoietic and cytogenetic responses to novel anti-cytokine therapy in myelodysplastic syndromes // *Proc ASCO.* 1997. Vol. 16, abstr. 7a.
70. Raza A., Qawi H., Lisak L. et al. Patients with myelodysplastic syndromes benefit from palliative therapy with amifostin, pentoxifylline and ciprofloxacin with or without dexamethasone // *Blood.* 2000. Vol. 95. № 5. P. 1580-1587.
71. Santini V., Giles F.J. The potential of amifostine: from cytoprotectant to therapeutic agent // *Haematologica.* 1999. Vol. 84. № 11. P. 1035-1042.
72. Rosenfeld C., List A. A hypothesis for the pathogenesis of myelodysplastic syndromes: implications for new therapies // *Leukemia.* 2000. № 14. P. 2-8.
73. Klimecki W., Heaton R., Glinsmann-Gibson B. et al. Amifostine suppresses apoptosis in myelodysplastic CD34+ cells and promotes progenitor growth via polyamine-like effects // *Blood.* 1997. Vol. 80, suppl. 1, abstr. 520a.
74. List A.F. Pharmacological differentiation and anti-apoptotic therapy in myelodysplastic syndromes / *Forum trends in experimental and clinic medicine.* 1999. № 9. P. 35-45.
75. Hassan Z., Fadeel B., Zhivotovsky B. et al. Two pathways of apoptosis induced with all-trans retinoic acid and etoposide in the myeloid cell line P39 // *Exp. Hematol.* 1999. Vol. 27. № 3. P. 1322-1329.
76. Nagata S., Golstein P. The Fas death factor // *Science.* 1995. Vol. 267. P. 1449-1455.
77. Mellibovsky L., Diez A., Perez-Vila E. et al. Vitamin D treatment in myelodysplastic syndromes. *Brit. J. Haematol.* 1998. Vol. 100. № 3. P. 516-520.

Поступила 20.02.2009

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

УДК 616.411 – 006.441: 612.67

Т-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА И РАК ЖЕЛУДКА У ПОЖИЛОГО ПАЦИЕНТА: ТРАНСФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ВМЕШАТЕЛЬСТВЕ

А.Ю. Буланов¹, Н.С. Аграчева, Е.М. Шулутко², С.Р. Карагулян³,
М.А. Силаев, Ю.Э. Виноградова

ГУ Гематологический научный центр РАМН, Москва

Ключевые слова: лимфома, рак желудка, операция, трансфузионная терапия, пожилой возраст
Key word: lymphoma, diffusa carcinoma of stomach, have an operation, aged

Важным аспектом ведения пожилых пациентов при объемных оперативных вмешательствах является контроль и управление системой гемостаза. Возрастные особенности, сопутствующие хронические заболевания, прием лекарственных средств делают далеко не всегда предсказуемым состояние системы гемостаза у данных больных. Проблему особенно осложняют паранеопластические изменения.

В этой связи представляется интересным клинический случай периоперационного ведения пожилого больного с лимфатической опухолью и раком желудка.

Пациент Б., 72 года, поступил в хирургическое отделение ГНЦ РАМН с диагнозом: Т-клеточная лимфома с поражением селезенки, спленомегалия, тромбоцитопения; аденокарцинома кардиального

отдела желудка. Опухоль желудка и опухолевое поражение селезенки со спленомегалией и тромбоцитопенией обусловили показания для сочетанной операции: гастрэктомии и спленэктомии.

При обследовании пациента в предоперационном периоде отмечены грубые нарушения коагуляционного гемостаза в сочетании с тромбоцитопенией (таблица). У пациента практически не действовал внутренний механизм свертывания крови, учитывая характер опухоли, позволяло предположить наличие ингибитора факторов свертывания. Данная ситуация по сути является прямым показанием для применения с целью обеспечения гемостаза

Показатели гемостаза больного Б. до операции

| Показатель | Значение |
|-----------------------------|----------------------------|
| АЧТВ | 136 с |
| МНО | 1,2 |
| Фибриноген | 2,4 г/л |
| Антитромбин III | 70% |
| Фактор VIII | 12,3% |
| Фактор IX | 5% |
| Фактор XI | 0% |
| Фактор XII | 17% |
| Количество тромбоцитов | 30–80 × 10 ⁹ /л |
| Агрегация тромбоцитов с АДФ | 32% |

Примечание. АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время. МНО – международное нормализованное отношение. АДФ – аденозиндифосфат.

¹ Буланов Андрей Юльевич, старший научный сотрудник, канд. мед. наук, тел. 613-26-28, 125167, Новозыковский проезд, 4а.

² Шулутко Елена Марковна, заведующая реанимацией, канд. мед. наук, 613-26-28, 125167, Новозыковский проезд, 4а.

³ Карагулян Сурен Роландович, руководитель отделения хирургии, 612-21-23, Новозыковский проезд, 4а.

befor oper

Sample: 27.09.2007 09:23-10:50



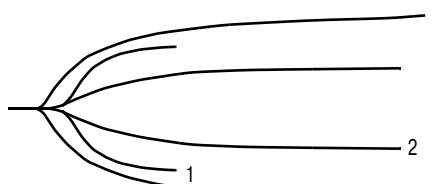
| R | K | Angle | MA | PMA | G | EPL | A | CI | LY30 |
|------|------|-------|-------|-----|-----------|------|------|------|------|
| min | min | deg | mm | | d/sc | % | mm | | % |
| 11,4 | 13,6 | 19,2 | 29,8 | 1,0 | 1,1K | 0,0 | 31,7 | -3,1 | 0,0 |
| 9-27 | 2-9 | 22-58 | 44-64 | | 3,6K-8,5K | 0-15 | | -3-3 | 0-8 |

Рис. 1. Исходная тромбоэластограмма больного Б.

1 – нормальная кривая; 2 – кривая пациента.

befor oper

Sample: 27.09.2007 09:23-10:50



| R | K | Angle | MA | PMA | G | EPL | A | CI | LY30 |
|------|------|-------|-------|-----|-----------|------|------|------|------|
| min | min | deg | mm | | d/sc | % | mm | | % |
| 11,4 | 13,6 | 19,2 | 29,8 | 1,0 | 2,1K | 0,0 | 31,7 | -3,1 | 0,0 |
| 9-27 | 2-9 | 22-58 | 44-64 | | 3,6K-8,5K | 0-15 | | -3-3 | 0-8 |

Рис. 2. Динамика тромбоэластограммы при тестировании фибры in vitro.

1 – нормальная кривая; 2 – кривая пациента; 3 – кривая после добавления фибры.

за в периоперационный период препаратов так называемого шунтового гемостаза (фейба, активированный рекомбинантный фактор VII свертывания крови).

Однако обращало на себя внимание при столь значимых лабораторных нарушениях отсутствие у пациента проявлений как спонтанного геморрагического синдрома, так и повышенной кровоточивости при пункции периферических вен, анализах и других процедурах. Не отмечалось повышенной кровоточивости и при выполненной месяц назад диагностической лапароскопии с биопсией забрюшинных лимфатических узлов. Для прояснения ситуации с системой гемостаза была выполнена тромбоэластография, которая не выявила существенных нарушений коагуляционного гемостаза. Изменения соответствовали скорее имевшейся тромбоцитопении (рис. 1). Более того, тестирование in vitro с добавлением фибры в средней терапевтической дозе показало склонность к выраженной гиперкоагуляции (рис. 2), что нельзя считать благоприятным моментом, учитывая возраст пациента, предполагаемый длительный период ограничения его подвижности, наличие варикозного расширения вен нижних конечностей.

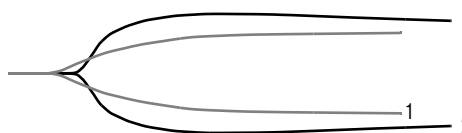
В связи с этим было принято решение ограничиться в периоперационный период стандартной трансфузионной терапией пациента с тромбоцитопенией с применением фармацевтических гемостатиков лишь в случае коагулопатического кровотечения.

Данная тактика оказалась абсолютно оправданной. Трансфузия концентрата тромбоцитов в расчетной дозе (8 терапевтических доз) привела к нормализации тромбоэластографической картины (рис. 3). При кровопотере 1800 мл потерю компонентов системы гемостаза компенсировали трансфузией свежезамороженной плазмы в объеме 840 мл, эффективность которой также была документирована тромбоэластографией. Усиление кровоточивости в конце операции было тромбоцитопеническим и скорректировано дополнительной трансфузией тромбоцитов.

Суммарная кровопотеря составила 3750 мл, что не выходит за пределы разумного, учитывая объем вмешательства, размер и состояние селезенки и наличие спаечного процесса в брюшной полости. Объем и качественный состав инфузионной терапии во время операции и в раннем послеоперационном периоде также не выходил за стандартный предел (рис. 4).

after PLT

Sample: 27.09.2007 10:59-12:37



| R | K | Angle | MA | PMA | G | EPL | A | CI | LY30 |
|------|-----|-------|-------|-----|-----------|------|------|------|------|
| min | min | deg | mm | | d/sc | % | mm | | % |
| 15,7 | 3,7 | 44,5 | 46,8 | 0,0 | 4,4K | 0,3 | 41,7 | -2,1 | 0,3 |
| 9-27 | 2-9 | 22-58 | 44-64 | | 3,6K-8,5K | 0-15 | | -3-3 | 0-8 |

Рис. 3. Эффект трансфузии тромбоконцентрата.

1 – исходная тромбоэластограмма; 2 – тромбоэластограмма после трансфузии.

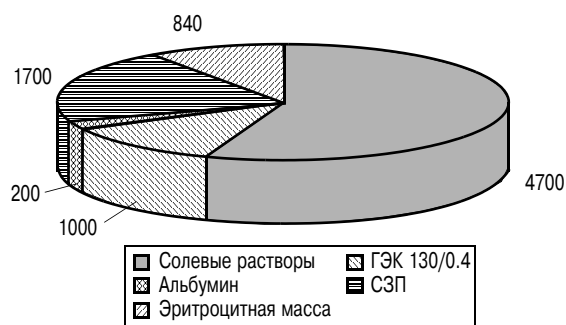


Рис. 4. Состав интраоперационной инфузионной терапии. ГЭК – гидроксиэтилкрахмал. СЗП – свежезамороженная плазма.

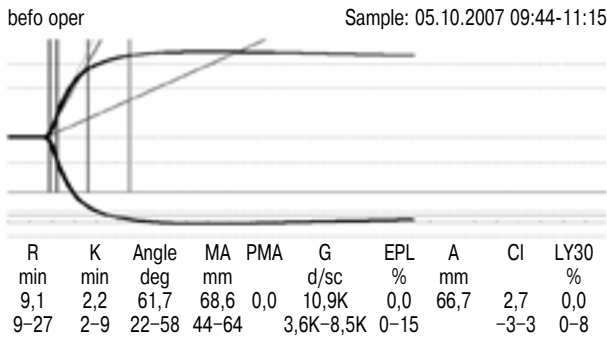


Рис. 5. Тромбоэластограмма пациента Б. на 7-е сутки после операции.

В послеоперационном периоде геморрагических осложнений не отмечалось. Через неделю после оперативного вмешательства полностью регрессировала тромбоцитопения, практически нормализовался уровень факторов свертывания крови. ТЭГ-картина характеризовалась склонностью к гиперкоагуляции (рис. 5).

Одним из нечастых, но известных спутников лимфопролиферативных заболеваний являются нарушения гемостаза, обусловленные действием антител к факторам свертывания (иммунным ингибиторам). В большинстве случаев страдают фактор VIII и фактор Виллебранда, реже факторы IX, V, VII, II и XI. Клинически эти нарушения, аналогично ингибиторной гемофилии, как правило, сопровождаются тяжелыми геморрагическими осложнениями. С целью купирования острого геморрагического синдрома наиболее эффективен так называемый обходной путь коррекции гемостаза препаратом рекомбинантного активированного фактора VII свертывания крови (НовоСэвен) или препаратом концентрата протромбинового комплекса, в частности фейбы. Эффективная противоопухолевая терапия приводит к спонтанной элиминации ингибитора.

В нашем случае клинических проявлений дефицита факторов свертывания крови не отмечалось, что не совсем понятно. Возможно, это связано с другими изменениями гемостаза прокоагулянтного характера.

Важно отметить, что традиционные коагулологические тесты в данном случае не отражали полной картины системы гемостаза и лабораторным ориентиром стала тромбоэластография. Суть ее заключается в графическом представлении тромбообразования и лизиса полученного тромба с количественной оценкой ряда показате-

телей. Метод позволяет наиболее полно интегрально оценить состояние гемостаза в данное время и с учетом ряда факторов, в частности реальной температуры тела пациента. Основными показателями классической тромбоэластографии являются так называемые интервалы r и k (аналоги хронометрических показателей традиционной коагулограммы – активированного частичного тромбопластинового времени и тромбинового времени), угол α , максимальная амплитуда тромбоэластографии (mA) и процент 30-минутного лизиса (рис. 6). R , k и угол α характеризуют процесс свертывания крови, mA отражает главным образом функцию тромбоцитов и в меньшей степени зависит от содержания фибриногена, 30-минутный лизис отражает активность фибринолиза. В практике существует и другой вариант метода (ROTEG), по сути и возможностям существенно не отличающийся от используемого нами.

Применение тромбоэластографии в нашем случае позволило отказаться от агрессивной трансфузиологической тактики без ущерба для эффективности. Довольно красноречив пример с точки зрения фармакоэкономики. Так обеспечение гемостаза во время оперативного вмешательства с использованием НовоСэвена (опираясь на данные традиционных коагулологических тестов и анализ факторов свертывания крови) обошлось бы ориентировочно в 500 000 руб. Стоимость же использования стандартных трансфузионных сред под контролем тромбоэластографии составила около 15 000 руб. Экономия ощутима и сопоставима со стоимостью тромбоэластографа.

Незаменимым компонентом трансфузиологического пособия при острой кровопотере является инфузионная терапия, и в частности синтетические коллоидные объемзамещающие растворы. Выбор последних определяется главным образом их выраженным влиянием на систему

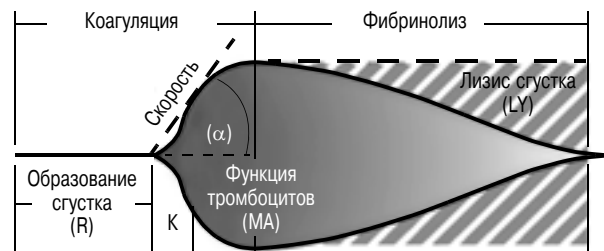


Рис. 6. Схема тромбоэластограммы.

гемостаза, посему в нашем случае использовался раствор гидроксиэтилированного крахмала последнего поколения (ГЭК 130/0.4) волювен как наиболее безопасный.

Таким образом, в настоящее время в арсенале клинициста имеется широкий ассортимент трансфузионных средств, позволяющих управлять системой гемостаза, что дает возможность выбора оптимальной трансфузиологической тактики у каждого конкретного пациента. Сделать этот выбор осознанным позволяют современные методы лабораторного контроля. Важно не пренебрегать имеющимися возможностями, в особенности в нетипичных клинических ситуациях, аналогичных описанной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. Приобретенные геморрагические коагулопатии. Руководство по гематологии. Т.3. Под ред. А.И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2005.
2. Bombeli T., Spahn D.R. Updates in perioperative coagulation: physiology and management of thromboembolism and haemorrhage // *B. J. Anesth.* 2004. Vol. 93. P. 275-287.
3. Fenger-Eriksen C. et al. Thromboelastographic whole blood clot formation after ex vivo addition of plasma substitutes: improve,ents of the induced coagulopathy with fibrinogen concentrate // *B. J. Anesth.* 2005. Vol. 94. P. 324-329.
4. Молчанов И.В., Буланов А.Ю., Шулутко Е.М. Некоторые аспекты безопасности инфузионной терапии // *Клин. анестезиол. и реаниматол.* 2004. Т. 1. № 3. С. 140-143.

Поступила 11.02.2009



КАРДИАЛГИИ

4-е издание,
переработанное и дополненное
**А.И. Воробьев, Т.В. Шишкова,
И.П. Коломойцева, П.А. Воробьев**
Издательство НЬЮДИАМЕД
2008 г.

Книга посвящена кардиалгии — симптому очень многих болезней, в большинстве не связанных с собственно патологией сердца. В ней описаны клиника, диагностика и лечение при кардиалгии, возникающей вследствие болезней нервной системы, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата, некоторых поражений сердечной мышцы (при гипотиреозе и тиреотоксикозе), алкогольная и медикаментозная кардиопатия, кардиалгия при пролапсе митрального клапана. Особое внимание уделено климактерической кардиопатии — наиболее частой причине болевого синдрома, который приходится дифференцировать с синдромами коронарной недоста-

точности. В 4-м издании (1-е издание вышло в 1973 г., 2-е — в 1980 г, 3-е — в 1998 г.) материал существенно переработан и дополнен.

Книга рассчитана на терапевтов, кардиологов, гинекологов, психиатров и врачей других специальностей.

УДК 616.151.5: 612.67

ГЕМОФИЛИЯ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА: ХИРУРГИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ

В.Е. Мамонов¹, Д.В. Васильев²

ГУ Гематологический научный центр РАМН, Москва

Приведены собственные наблюдения за лечением больных гемофилией разных возрастных категорий в ГНЦ РАМН. У пожилых пациентов основные проблемы связаны с последствиями гемофилической артропатии, кровоизлиянием в головной мозг, желудочно-кишечными кровотечениями. Обосновано, в каких случаях необходимы хирургические вмешательства. Сделаны следующие выводы. Заместительная гемостатическая терапия больных гемофилией старше 60 лет не отличается от таковой у молодых пациентов. Необходимо осторожно назначать большие дозы концентратов фактора IX в связи с риском тромботических осложнений. Большинство больных инфицированы вирусом гепатита С, в связи с чем необходимо соблюдать правила гигиены при работе с пациентами и биологическими жидкостями. У больных гемофилией старших возрастных групп не отмечено появления ингибитора факторов VIII/IX в ответ на гемостатическую терапию, что связано с особенностями иммунного ответа в этом возрасте.

Ключевые слова: гемофилия, пожилой возраст, операции
Key words: haemophilia, surgery/aged

Гемофилия известна с глубокой древности. Первые описания наследственной кровоточивости у мужчин относятся к V в.н.э., когда в Талмуде отдельно были оговорены противопоказания к обрезанию крайней плоти у мальчиков, если у его матери два предшествующих сына погибли от кровотечения в результате операции, даже если эта женщина в этом промежутке вре-

мени вступила в брак с другим мужчиной. В то же время указывалось на то, что если у мужчины ранее погибло два сына, то его сыновья от другой женщины должны были подвергнуться операции.

Согласно современным представлениям, гемофилия — это геморрагический диатез, обусловленный дефицитом плазменного фактора VIII (гемофилия А) или IX (гемофилия В) свертывания крови, наследуемый по рецессивному признаку, сцепленному с X-хромосомой. Единый тип наследования и схожие клинические проявления способствовали тому, что до середины XX в. гемофилия А и В была объедине-

¹ Мамонов Василий Евгеньевич, руководитель отделения ОРВОГ, профессор, д-р мед. наук, тел.: 612-21-23, Новозыковский проезд, 4а.

² Васильев Дмитрий Владимирович, тел.: 612-21-23, Новозыковский проезд, 4а.

на в одну нозологическую форму. И в настоящее время без специальных лабораторных тестов клинически дифференцировать гемофилию А и В невозможно. Исследователи, изучающие клинические проявления гемофилии, часто не делают различий между этими двумя типами коагулопатий, принимая во внимание только уровень активности фактора VIII или IX в крови больного. Степень снижения активности дефицитного фактора определяет тяжесть болезни. Различают гемофилию: тяжелую — уровень FVIII/FIX менее 2% нормы, средней тяжести — уровень дефицитного фактора 2–5% нормы и легкую — 5–25%. Наиболее яркие геморрагические проявления гемофилии при ее тяжелой форме. С повышением активности дефицитного фактора более 3% спонтанные геморрагические осложнения встречаются значительно реже или могут полностью отсутствовать при легкой гемофилии.

Несколько слов о свойствах факторов VIII и IX свертывания крови и их участии в гемокоагуляции. Физико-химические свойства факторов VIII и IX значительно различаются. Так, фактор Кристмаса (FIX) — витамин К-зависимый фермент, период полувыведения около 30 ч, высоко устойчивый к химическим и термическим воздействиям. С другой стороны, антигемофильный глобулин (FVIII: C) представляет собой неферментный фактор свертывания и выполняет функцию катализатора процесса активации фактора IX. Свою прокоагулянтную активность FVIII проявляет только в комплексе с фактором Виллебранда, с которым он образует неустойчивый белковый комплекс. Период полувыведения FVIII составляет около 12 ч. Несмотря на указанные различия, в каскадно-комплексном механизме гемокоагуляции факторы VIII и IX выполняют единую функцию — участвуют в образовании протромбиназы по внутреннему механизму активации. FIX активирует фактор X, однако в отсутствие FVIII процесс активации на поверхности фосфолипидов протекает медленно. FVIII, являясь кофактором FIX, ускоряет активацию фактора X примерно в 200 000 раз. Активированный фактор X принимает участие в образовании протромбиназы, завершая первую фазу гемокоагуляции.

Распространенность гемофилии А в популяции составляет 1:10 000 новорожденных мальчиков, гемофилии В — 1:30 000. Соотношение больных гемофилией А и В в популяции 4:1.

Несмотря на наследственный характер болезни, ежегодно среди новых случаев гемофилии не прослеживается семейный анамнез геморрагического диатеза. Это связано с новыми мутациями генов факторов VIII или IX свертывания крови. Новые мутации гена FIX возникают примерно в 2% новых случаев гемофилии В, а около половины всех новых случаев гемофилии А являются результатом мутаций в семьях, ранее не имевших указаний на ее наличие.

Для проявлений гемофилии характерна возрастная эволюция: в первые годы жизни преобладают кровотечения из поврежденной слизистой оболочки рта и носа, подкожные гематомы; в дошкольном и школьном возрасте на первый план выступают рецидивирующий гемартроз и связанная с ним контрактура и осевая деформация суставов; в юношеском возрасте возникают забрюшинные гематомы, гематурия; у взрослых пациентов основные проблемы связаны с последствиями гемофилической артропатии, кровоизлиянием в головной мозг, желудочно-кишечным кровотечением, присоединением неспецифической патологии внутренних органов.

По статистическим данным 1937 г., 90% больных гемофилией умирали, не достигнув пубертатного возраста. Средний возраст больных составлял в то время 16–17 лет. В 1970-е годы с появлением антигемофильной плазмы и криопреципитата средний возраст больных гемофилией составлял уже 30–35 лет. В настоящее время продолжительность жизни больных гемофилией приближается к таковой в общей популяции. В связи с этим к основному недугу присоединяется патология пожилого и старческого возраста.

В специализированном хирургическом отделении ГНЦ РАМН в период с 1998 по 2005 гг. наблюдались 11 пациентов с гемофилией в возрасте 60–75 лет (средний возраст 65 лет), 9 больных гемофилией А и 2 больных гемофилией В. У 7 пациентов была тяжелая форма болезни, у 4 — легкая. Один пациент госпитализировался трижды в возрасте 62, 65 и 66 лет; один — дважды в возрасте 60 и 66 лет. В 7 случаях по-

водом для госпитализации послужила патология, не связанная с гемофилией: аденома простаты, перелом костей, травма головы, периодонтит, злокачественное новообразование глазного яблока. В 2 случаях поводом для госпитализации послужило обострение суставной патологии. В 2 случаях больные были госпитализированы с обширными гематомами мягких тканей, а еще двое — с кровоизлиянием в головной мозг.

Всего нашим пациентам было выполнено 6 оперативных вмешательств (таблица). В одном случае в результате прогрессирующей неврологической симптоматики после трепанации черепа по поводу массивного внутримозгового кровоизлияния наступил летальный исход. У больных гемофилией пожилого и старческого возраста кровоизлияние в головной мозг является основной причиной такого исхода.

Гемостатическая терапия во всех случаях хирургических вмешательств проводилась концентратами факторов. Концентраты FVIII по степени очистки различаются на препараты низ-

кой, промежуточной, высокой и сверхвысокой очистки. Препараты сверхвысокой очистки из донорской плазмы получают с помощью моноклональных антител к FVIII. Высокоочищенные концентраты получают методом ионообменной хроматографии, рекомбинантные препараты FVIII — с помощью рекомбинантной ДНК-технологии. Чистота препаратов определяется содержанием белковых примесей, в основном фибриногена, фибронектина и гамма-глобулинов. Рекомбинантные препараты факторов совсем не содержат фибриногена и фибронектина. Препараты моноклональные и высокоочищенные концентраты содержат следы этих белков. Препараты промежуточной и низкой степени очистки содержат значительное количество фибриногена, фибронектина и гамма-глобулинов. Несмотря на различия в способах получения и в степени очистки от белковых примесей, время восстановления в плазме больного составляет 5–30 мин, а период полувыведения концентратов FVIII *in vivo* варьирует в пределах 8–20 ч в зависимости от возраста и индивидуальных особенностей пациента. С возрастом период полувыведения концентратов факторов в крови больного увеличивается. Все современные концентраты FVIII подвергаются вирусной инактивации.

Концентраты FIX, в зависимости от присутствия в них примесей белков и других витамин К-зависимых факторов свертывания, разделяют на препараты низкой, средней и высокой степени очистки. Основным недостатком препаратов низкой степени очистки являются частые тромботические осложнения при их использовании, связанные с присутствием небольших количеств активированных факторов свертывания. Препараты FIX средней и низкой очистки имеют низкую специфическую активность — 2 МЕ/мг белка. Высокоочищенные препараты имеют специфическую активность 90–250 МЕ/мг белка, что достигается ионообменной хроматографией или с помощью моноклональных антител. Обладая высокой специфической активностью, высокоочищенные концентраты FIX имеют низкую тромбогенность при использовании в терапевтических дозах (не более 50 МЕ/кг). Период полувыведения FIX составляет 18–30 ч. Восстановление *in vivo* FIX значительно ниже, чем у

| Причина госпитализации | Число наблюдений | Оперативное лечение | Результат лечения |
|--|------------------|--|----------------------------------|
| Кровоизлияние в мозг | 2 | Декомпрессионная трепанация черепа — 1 | Летальный исход — 1, хороший — 1 |
| Аденома простаты | 2 | Чреспузырная простатэктомия | Хороший |
| Перелом костей | 2 | Не проводилось | Удовлетворительный |
| Гематома мягких тканей | 2 | Не проводилось | Хороший |
| Периодонтит | 1 | Экстракция зуба | Хороший |
| Травма головы | 1 | Хирургическая обработка раны | Хороший |
| Обострение суставной патологии | 2 | Не проводилось | Удовлетворительный |
| Носовое кровотечение, гипертонический криз | 1 | Не проводилось | Хороший |
| Новообразование глазного яблока | 1 | Энуклеация глаза | Хороший |

FVIII, и составляет 20–60% содержания концентрата *in vitro*. Все современные концентраты FIX подвергаются вирусной инаktivации.

Схемы гемостатической терапии у пациентов пожилого возраста не отличались от общепринятых для больных гемофилией. Разовая доза препаратов рассчитывалась по формуле: $X = M \times L \times 0,5$, где X – доза фактора свертывания для однократного введения (МЕ), M – масса тела (кг), L – процент желаемого уровня фактора в плазме пациента.

При гемостатической терапии во время хирургического вмешательства и у больных с угрожающим кровотечением собственный уровень дефицитного фактора в крови пациента не учитывается. Для обеспечения гемостаза во время операций и в urgentных ситуациях уровень недостающего фактора в крови больного необходимо повысить до 80–100% и удерживать до полной остановки кровотечения. Поддерживающая терапия проводится в течение 14–21-го дня до заживления раны или полного купирования геморрагического осложнения, при этом концентрацию факторов в крови необходимо сохранять на уровне 30–50%.

Назначать препараты FIX необходимо с осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста, поскольку их передозировка может приводить к тромботическим осложнениям, инфаркту миокарда.

У пожилых пациентов, проходивших лечение в ГНЦ РАМН, геморрагические осложнения в виде гемтампонады мочевого пузыря и длительной гематурии наблюдались в обоих случаях простатэктомии. У остальных пациентов не было геморрагических осложнений на фоне терапии. Ни у одного пациента не отмечено появление ингибитора факторов VIII/IX в ответ на заместительную терапию.

Отличительной чертой пожилых пациентов с тяжелой гемофилией является тотальная и длительная инфицированность вирусами гепатита С, что связано с многочисленными трансфузиями неочищенных препаратов плазмы в течение жизни. Носительство вируса гепатита С у этих больных, как правило, не сопровождается тяжелой печеночной дисфункцией. Причина подобного «благоприятного» течения хронического вирусного гепатита до конца не изучена. Воз-

можна иммунизация этих больных различными штаммами вируса с формированием перекрестного иммунитета.

Для больных гемофилией вообще, а для пожилых пациентов в особенности, характерен высокий риск перелома костей. Частота переломов длинных трубчатых костей у больных гемофилией в 3–4 раза выше, чем таковая в общей популяции. Большинство переломов – патологические на фоне структурно-анатомических изменений костей конечностей вследствие гемофилической артропатии или, значительно реже, на фоне остеолитического воздействия псевдоопухоли. Наиболее типичная локализация переломов: дистальный отдел и диафиз бедренной и плечевой кости, проксимальный отдел и диафиз большеберцовой кости, реже – надколенник, проксимальный отдел бедренной кости и дистальный отдел костей предплечья. У наших пациентов отмечались переломы проксимального отдела бедренной кости и ключицы, что не совсем типично для популяции больных гемофилией и более характерно для стариков без патологии плазменного гемостаза.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что создание государственных программ помощи больным гемофилией сопровождается увеличением продолжительности и улучшением качества их жизни. Число больных старше 60 лет с каждым годом становится все больше, и необходимо быть готовыми к наличию у них патологии, не связанной с гемофилией. На основании собственных наблюдений можем сделать следующие выводы:

- заместительная гемостатическая терапия больных гемофилией старше 60 лет не отличается от таковой у молодых пациентов;
- необходимо осторожно назначать большие дозы концентратов фактора IX в связи с риском тромботических осложнений;
- большинство больных инфицированы вирусом гепатита С, в связи с чем необходимо соблюдать правила гигиены при работе с пациентами и биологическими жидкостями;
- у больных гемофилией старших возрастных групп не отмечено появления ингибитора факторов VIII/IX в ответ на гемостатическую терапию, что связано с особенностями иммунного ответа в этом возрасте.

УДК 615. 384: 616. 127 – 005.8

ВЛИЯНИЕ ПЕРФТОРАНА НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

А.А. Абусуев¹

¹ Дагестанская государственная медицинская академия,
Махачкала

Обобщен материал по лечению 220 больных пожилого возраста с острым инфарктом миокарда, которые были разделены на 3 группы в зависимости от метода лечения: 1-я – 93 человека получали стандартную тромболитическую терапию стрептазой, 2-я – 62 пациента получали перфторан и 3-я – 65 больных получали комбинированную терапию стрептазой и перфтораном. Исследовано влияние перфторана на реологические свойства крови. Полученные результаты свидетельствуют о том, что своевременное применение перфторана в комплексном лечении острого инфаркта миокарда способствует улучшению реологии крови и клинического течения заболевания.

Ключевые слова: реология, острый инфаркт миокарда, тромболитическая терапия, перфторан, пожилой больной
Key words: rheology, acute myocardial infarction, thrombolytic therapy, perftoran, aged patient

Несмотря на несомненные успехи в лечении больных пожилого возраста с острым инфарктом миокарда, связанные с внедрением в практику новых методов терапии, общая летальность при нем остается высокой, особенно в острый период болезни [2,7], который характеризуется значительными нарушениями реологии крови и возрастными особенностями больных, в ряде

случаев определяющих тяжесть течения и прогноз [1,8].

В патогенезе острого инфаркта миокарда большое значение имеют нарушения реологических свойств крови и микроциркуляции [11,12]. Ухудшение реологических свойств крови тесно связано с изменением функциональных особенностей мембран эритроцитов [9]. Главными патогенетическими факторами нарушений реологии крови в системе микроциркуляции являются усиленная агрегация и пониженная деформируемость эритроцитов, высокий гематокрит и повышенная вязкость плазмы [10].

¹ Абусуев Анвар Абусуевич, канд. мед. наук, Дагестанская государственная медицинская академия, г. Махачкала, 367000, пл. Ленина, 1, тел.: 8(8722)67-47-68. E-mail: geli_respect@mail.ru.

Гиперкоагуляция эритроцитов, возникающая у больных с острым инфарктом миокарда, нарушает нормальную структуру кровотока в микрососудах и приводит к повышению агрегации эритроцитов, вязкости крови, микроциркуляторному блоку, тканевой гипоксии [9].

В последние годы было изучено влияние инфузии перфторана на коагуляционный потенциал крови и ее биохимический состав. В работах В.В. Мороза и соавт., Н.Л. Крылова [1995, 2006] доказаны закономерность снижения после перфторана вязкости цельной крови во всех сосудах (аорте, артериях и капиллярах), уменьшение индекса агрегации и облегчение деформируемости эритроцитов.

Перфторан — полифункциональный препарат, обладающий в том числе реологическими и мембранопротекторными свойствами [5,6,8]. По данным литературы, растворяясь в мембране эритроцитов, он делает их более эластичными и легко деформируемыми, при снижении вязкости крови, что улучшает их прохождение через капилляры, следовательно, и доставку кислорода тканям [4,8,13]. Перфторан, улучшая реологию крови, способствует реканализации сосудистого русла [5]. Учитывая изложенное, в настоящем исследовании в программу комплексной терапии больных с острым инфарктом миокарда включили перфторан.

Цель исследования: оценить влияние перфторана на реологические свойства крови в остром периоде инфаркта миокарда и возможности их коррекции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были обследованы 220 больных с острым инфарктом миокарда, из них: мужчин — 186, женщин — 34 (средний возраст $66,23 \pm 3,35$ лет). Больные были разделены на 3 группы.

1-я группа — 93 человека получали системную тромболитическую терапию стрептазой в дозе 1 500 000 ЕД внутривенно капельно в течение 30–60 мин; 2-я группа — 62 пациента, в комплексном лечении которых применялся перфторан; 3-я группа — 65 больных получали комбинированное лечение стрептазой и перфтораном. Кроме того, исследуемые группы получали базисную традиционную терапию, которая включала наркотические анальгетики, нитраты, β -адреноблокаторы, дезагреганты, антикоагулянты, по показаниям антиарит-

мические средства, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Исследования проводили до начала и после лечения на 5–7-е сутки. Все 3 группы включали больных, у которых с момента появления болевого синдрома прошло не более 6–12 ч.

Для оценки состояния системы гемостаза применяли методы оценки эритроцитарного, прокоагуляционного и звеньев ингибиторов свертывания крови.

Количественная оценка параметров вязкости плазмы проводилась с помощью ротационного вискозиметра АКР — 2. Определяли вязкость крови высокой скорости сдвига, вязкость крови низкой скорости сдвига, индекс агрегации эритроцитов (фотометрическим способом), индекс деформируемости эритроцитов (фильтрационным методом с помощью аппарата ИДА-1).

Исследование реологических свойств крови по данным коагулограммы включало: определение концентрации фибриногена методом Р.А. Рутберга [1961], времени свертывания крови по — Lee White [1955], активированного времени рекальцификации в присутствии каолина — по методу Bergerhof U, [1954], активированного частичного тромбластинового времени согласно инструкции фирмы «Технология — стандарт» (Россия), протромбинового индекса — по А. Quick [1966], фибринолитической активности — по методу М.А. Котовшиковой [1961], гематокрита (Ht).

Перед инфузией перфторана с профилактической целью предупреждения развития аллергической реакции проводили премедикацию гормональными и антигистаминными препаратами: преднизолоном 30 мг и пипольфеном 50 мг внутримышечно. Затем проводили биологическую пробу: после медленного введения первых 5 капель перфторана прекращали инфузию на 3 мин, затем вводили еще 30 капель и снова прекращали введение на 3 мин. При хорошей переносимости больными препарата и отсутствии реакции продолжали инфузию перфторана из расчета 3–5 мл/кг массы тела больного со скоростью 35–45 капель в 1 мин под контролем артериального и центрального венозного давления. Перфторан вводили через отдельную систему для инфузаций, исключив предварительное введение по ней коллоидных растворов.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ Биостат. Полученные данные представлены в виде среднеарифметической величины (M) и стандартного отклонения (sd). Значимость различий между группами определяли по критерию

Стьюдента, разницу до и после – по парному критерию Стьюдента. Отличие средних значений между выборками считались значимым при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным Г.И. Мchedlishvili [1989], М.В. Березина и соавт. [2006], изменения реологических свойств крови до начала лечения острого инфаркта миокарда, по-видимому, являются следствием гиперкоагуляции, нарушений коагулограммы. Функциональное и морфологическое единство показателей коагулограммы и реологии крови позволяет рассматривать как систему. Системный подход позволяет оценить как роль двух составляющих, так и влияние методов лечения на их структуру и может служить обоснованному выбору наиболее эффективных методов лечения больных с острым инфарктом миокарда.

Показатели коагулограммы у больных с острым инфарктом миокарда приведены в табл. 1, из которой видно, что фибриноген у больных 1-й группы после лечения уменьшился на 20,4% по сравнению с исходным, во 2-й и 3-й группах соответственно на 17,4 и 32,6%. Эти данные свидетельствуют о том, что включение перфторана в комбинации с системной тромболитической терапией в комплекс лечебных мероприятий способствует более существенному достоверному уменьшению фибриногена по сравнению с терапией больных 1-й и 2-й групп.

Время свертывания крови удлиняется после лечения в 1-й и 3-й группах больных соответственно на 30,9 и 54,9%. Во 2-й группе удлинение времени свертывания крови незначительное и статистически недостоверно. Такая динамика времени свертываемости крови свидетельствует об эффективности методов проводимого лечения, однако наиболее значимый эффект отмечен в 3-й группе, как и уменьшение фибриногена.

Сравнительный анализ активированного времени рекальцификации по 3 группам больных свидетельствует также о большем росте времени у больных 3-й группы. При этом разница между показателями в 3-й по сравнению с 1-й существенно меньше, чем по сравнению с 2-й группой больных. Так, в 3-й группе по сравнению с 1-й – на 22,9%, а по сравнению с 2-й – в 6,8 раза.

Протромбиновый индекс в результате лечения уменьшился у больных всех 3 групп, однако, если в 3-й и 1-й группах практически на одинаковую величину, во 2-й группе уменьшение практически в 2 раза менее значимо. При этом во всех 3 группах больных после лечения протромбиновый индекс был менее статистически значим по сравнению с исходным показателем.

Рост активированного частичного тромбопластинового времени после лечения в 1-й и 3-й группах больных составил соответственно 39,1 и 40,2% по сравнению с исходными показателями.

Таблица 1

Некоторые показатели коагулограммы у больных с острым инфарктом миокарда до и после лечения ($M \pm sd$)

| Показатели | Группы больных | | | | | |
|---------------------------------|----------------|---------------|--------------|---------------|--------------|---------------|
| | 1-я (n = 93) | | 2-я (n = 62) | | 3-я (n = 65) | |
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Фибриноген, г/л | 4,4 ± 0,6 | 3,5 ± 0,5* | 4,6 ± 0,8 | 3,8 ± 0,8* | 4,6 ± 0,7 | 3,1 ± 1,0* |
| Время свертывания крови, мин | 5,5 ± 0,6 | 7,2 ± 0,9* | 5,2 ± 0,6 | 5,6 ± 0,8 | 5,1 ± 0,6 | 7,9 ± 0,8* |
| АВР, с | 71,8 ± 1,5 | 76,2 ± 1,6* | 72,3 ± 1,2 | 73,1 ± 1,1* | 70,4 ± 1,3 | 75,7 ± 1,5* |
| ПТИ, % | 98,4 ± 2,7 | 87,5 ± 2,8* | 97,9 ± 2,8 | 92,6 ± 2,3* | 98,7 ± 2,6 | 86,3 ± 2,5* |
| АЧТВ, с | 37,1 ± 1,9 | 51,6 ± 2,4* | 36,6 ± 1,5 | 48,8 ± 1,6* | 37,1 ± 1,2 | 52,0 ± 1,9* |
| Фибринолитическая активность, % | 12,3 ± 0,7 | 16,9 ± 0,8* | 12,4 ± 0,8 | 14,3 ± 0,7* | 12,5 ± 0,6 | 17,6 ± 0,8* |

Примечание. АВР – активированное время рекальцификации, ПТИ – протромбированный индекс, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

* – $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями.

Фибринолитическая активность крови после лечения в 1-й и 3-й группах повысилась соответственно на 27,2 и 29,0%, во 2-й группе – на 13,3%.

Сравнительный анализ показателей коагулограммы у больных с острым инфарктом миокарда 3 групп, не имея значимой разницы до лечения, имеет положительные сдвиги после лечения, наибольшие в 3-й и 1-й группах больных. Индекс позитивного влияния стрептазы и перфторана на показатели коагулограммы наиболее значим по сравнению с 2-й группой больных.

Показатели реологического статуса у больных с острым инфарктом миокарда, получавших лечение без перфторана и с перфтораном, приведены в табл. 2.

Из приведенных данных исследования следует заключить: влияние структуры лечебных мероприятий на реологические показатели крови у больных с острым инфарктом миокарда очевидно. Показатель вязкости крови высокой скорости сдвига в 1-й и 2-й группах больных уменьшился после лечения на 6,1%. В 3-й группе больных после лечения он был меньше на 10,8% по сравнению с исходной величиной. Если сравнить его в 3-й группе не только с исходным показателем в этой же группе, но и показателями после лечения в 1-й и 2-й группах больных, то положительный эффект лечения стрептазой и

перфтораном будет больше соответственно на 77,0 и 58,8%.

Влияние лечения на показатель вязкости крови низкой скорости сдвига всех 3 групп больных несущественно по сравнению с исходным показателем. После лечения в 1-й группе он уменьшился на 1,1%, в 3-й – на 1,2%, во 2-й группе уменьшение этого реологического показателя вовсе не отмечено.

Индекс агрегации эритроцитов после лечения уменьшился у больных всех 3 групп: в 1-й группе – на 22,6%, во 2-й – на 18,7%, а в 3-й группе – на 37,2%. Как и другие реологические показатели, индекс агрегации на меньшую величину снизился у больных 2-й группы. Снижение индекса агрегации эритроцитов – один из важных реологических показателей, большее снижение его при лечении стрептазой и перфтораном позволяет рассматривать этот метод лечения как более эффективный способ уменьшения риска агрегации эритроцитов.

Индекс деформируемости эритроцитов увеличился у больных 2-й и 3-й групп соответственно на 8,3 и 16,7%. В 1-й группе сдвиг его не отмечен. Индексы агрегации и деформируемости эритроцитов улучшились в наибольшей степени при комбинированном лечении стрептазой и перфтораном.

Снижение вязкости плазмы после лечения отмечено во всех 3 группах больных: в 1-й группе – на 19,0%, во 2-й и 3-й – соответственно

Таблица 2

Реологические показатели крови у больных острым инфарктом миокарда до и после лечения (M ± sd)

| Показатели | Группы больных | | | | | |
|---------------|----------------|---------------|--------------|---------------|--------------|---------------|
| | 1-я (n = 93) | | 2-я (n = 62) | | 3-я (n = 65) | |
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| ВКВСС, мПа·с | 6,6 ± 0,5 | 6,2 ± 0,6* | 6,5 ± 0,6 | 6,1 ± 0,6* | 6,5 ± 0,6 | 5,8 ± 0,7* |
| ВКНСС, мПа·с | 8,7 ± 0,7 | 8,6 ± 0,8* | 8,7 ± 0,6 | 8,7 ± 0,7 | 8,6 ± 0,6 | 8,5 ± 0,7 |
| ИАЭ, усл. ед. | 3,1 ± 0,8 | 2,4 ± 0,5* | 3,2 ± 0,7 | 2,6 ± 0,6* | 3,2 ± 0,7 | 2,0 ± 0,7* |
| ИДЭ, усл. ед. | 1,2 ± 0,4 | 1,2 ± 0,5 | 1,2 ± 0,4 | 1,3 ± 0,4* | 1,2 ± 0,4 | 1,4 ± 0,5* |
| ВП, мПа·с | 2,1 ± 0,8 | 1,7 ± 0,6* | 2,1 ± 0,8 | 1,9 ± 0,6* | 2,1 ± 0,7 | 1,4 ± 0,5* |
| Ht, % | 48,2 ± 1,8 | 47,0 ± 1,6* | 48,3 ± 1,6 | 47,1 ± 1,5* | 48,0 ± 1,7 | 46,5 ± 1,6* |

Примечание. ВКВСС – вязкость крови высокой скорости сдвига, ВКНСС – вязкость крови низкой скорости сдвига, ИАЭ – индекс агрегации эритроцитов, ИДЭ – индекс деформируемости эритроцитов, ВП – вязкость плазмы.

* – p < 0,05 по сравнению с исходными значениями.

на 9,5 и 33,3%. В 3-й группе снижение вязкости плазмы выражено в 1,7 раза по сравнению с 1-й группой и в 3,5 раза интенсивнее по сравнению со 2-й.

Снижение показателя Нт после лечения в 3-й группе больных составило 3,1%, в 1-й и 2-й группах оно было одинаковым – 2,5 %, т. е. на снижение Нт у больных с острым инфарктом миокарда включение в терапию перфторана, в том числе и со стрептазой, существенного влияния не оказало.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют, что реологические показатели крови у больных 3-й группы, получавших лечение стрептазой в сочетании с перфтораном, лучше по сравнению с группой больных, получавших традиционную тромболитическую терапию. Результаты исследования влияния перфторана на коагулограмму и реологические показатели позволяют рекомендовать для лечения больных с острым инфарктом миокарда сочетание стрептазы и перфторана.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев О.М., Алиева М.Г., Абусуев А.А. Инфузия перфторана при остром инфаркте миокарда // Анестезиол. и реаниматол. 2002. Т. 6. С. 36-38.
2. Белоусов Д.Ю., Медников О.И. Потребность и использование антитромбоцитарных препаратов у больных, перенесших инфаркт миокарда // Качественная клин. практика. 2003. Т. 1. С. 1-8.
3. Березин М.В., Довгалок Ю.В., Лутай А.В., Березина А.М., Козин А.В. Цитоархитектоника и показатели агрегации эритроцитов у больных острым инфарктом миокарда // Кардиология. 2006. Т. 3. С. 25-29.
4. Ивановичий Г.Р. 50 лет легенде и реальность. Институт биофизики Академии наук // Вест. Российск. академии наук. 2003. Т. 4. С. 347-356.
5. Клинуненко Е.Н., Кравец О.В., Гулега И.Е. Стресс-протекторные эффекты перфторана. Перфторорганические соединения в биологии и медицине. 12-я Международ. конф. / Сб. материалов. Пущино, 1999. С. 70-76.
6. Лазаренко Д.Ю., Ханевич М.Д., Софронов Г.А. и др. Влияние перфторана на микроциркуляцию и реологические свойства крови у больных с гастродуоденальным кровотечением. Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии. 12-я Международ. конф. / Сб. материалов. Пущино, 2003. С. 30-35.
7. Люсов В.А. Инфаркт миокарда (вчера, сегодня, завтра). Актовая речь. М., 1999.
8. Мороз В.В., Молчанова Л.В., Герасимов Л.В. и др. Влияние перфторана на гемореологию и гемолиз у больных с тяжелой травмой и кровопотерей // Общая реаниматология. 2006. Т. II. № 1. С. 5-11.
9. Мчедlishvili Г.И. Микроциркуляция крови. Л.: Наука, 1989.
10. Мчедlishvili Г.И. Гемореология в системе микроциркуляции: ее специфика и практическое значение // Тромбоз, гемостаз и реология. 2002. Т. 4. № 12. С. 18-24.
11. Фатенков В.Н., Зарубина Е.Г., Милякова М.Н. Нарушения в структуре мембран эритроцитов у больных инфарктом миокарда // Кардиология. 2002. Т. 6. С. 54.
12. Durussel J.J., Berthault M.E., Guiffant G., Dufaux J. Effect of red blood cell hyperaggregation on the rat microcirculation blood flow // Acta Physiol. Scand. 1998. Vol. 163. № 1. P. 25-32.
13. Maevsky E., Ivanisky G. Effects of a perftoran emulsion. Artificial Oxygen Carrier // Its. Front. Linc. 2005. Vol. 12. P. 221-228.

Поступила 12.03.2009



БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Практическое пособие для терапевтов

И.Г. Даниляк, А.Д. Пальман

Издательство НЬЮДИАМЕД

2008 г.

Настоящее пособие основывается на современных представлениях о бронхиальной астме, ее этиологии и патогенезе, описывает наиболее рациональный подход к диагностике, лечению и профилактике этого серьезного заболевания.

Книга предназначена для терапевтов, пульмонологов, аллергологов и врачей всех специальностей, а также студентов медицинских вузов.

SUMMARY

CELLULAR ASPECTS OF PATHOGENESIS OF THE ARTERY STENOSIS AND THE RESTENOSIS OF STENTS

Z.A. Gabbasov, S.G. Kozlov

*Russian Cardiological Scientific and Research
Complex, Moscow*

Gabbasov Zufar Akhnafovich, Senior Research
Officer, Candidate of Medical Sciences, tel.: 414-62-79,
e-mail.: gabasob@cardio.ru

Atherosclerosis is considered to be a complex disease, and its understanding is based on a combination of different hypotheses. Mobilization of stem cells from the bone marrow, its migration to the area of damage and the following local differentiation are important stages of the cell response, which not only contribute to the isolation of the hearth injury / inflammation, but also determine the hardening type of formed plaques (fibrosis, ossification, chondrogenesis, the development of adipose tissue). Restenosis of stents is a reaction that differs from atherosclerotic lesions of vessels.

MORPHOIMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF B-CELL LYMPHCYTIC LEUKEMIA: THE AGE ASPECT

A.V. Shibinskaya, M.A. Frenkel, N.A. Kupryshina,
L.Yu. Gritsova, N.N. Tupitsyn

*Russian Oecological Research Center named
by N.N. Blokhin RAMS, Moscow*

Frenkel Marina Abramovna, Doctor of Medical
Sciences, Professor, tel.: 324-45-60,
e-mail: info@onco-need.ru

Tupitsyn Nikolay Nikolayevich, the Head of the
RORC RAMS Laboratory of Immunology and
Hemopoiesis, Doctor of Medical Sciences, Professor,
tel.: 324-90-69, e-mail: imhaemo@ronc.ru

The study of morphological and immunological parameters of peripheral blood and bone marrow in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia of middle, elderly and senile age was conducted. According to the results patients of older age group had higher cellularity of bone marrow caused by the absolute increase in the lymphoid pool, the population of tumor cells was characterized by more significant expression of CD19+, CD5+, CD19+, CD23+ antigens, than those one in patients of middle age.

These patients had bigger tumor mass and increased expression of CD38+ antigen.

MONITORING OF THE PROTOCOL FOR MANAGEMENT OF PATIENTS «IRON DEFICIENCY ANEMIA» BASED ON THE TREATMENT OF ELDERLY PATIENTS WITH DISEASES OF THE DIGESTIVE SYSTEM. EVALUATION OF CLINICAL AND COST EFFECTIVENESS OF FERRUM LEK AND FENYULS

N.I. Nekrasova, P.A. Vorobyev, M.V. Avksentyeva,
A.A. Dorkina

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Nekrasova Natalya Igorevna, Associate Professor
at the Department of Hematology and Geriatrics
of the Faculty of Postgraduate Education for Doctors,
Candidate of Medical Sciences, tel.: 8-499-782-31-09,
e-mail: mtpndm@dol.ru

Vorobyev Pavel Andreevich, the Head of the
Department of Hematology and Geriatrics of the
Faculty of Postgraduate Education for Doctors, Doctor
of Medical Sciences, Professor, tel.: 8-499-782-31-09,
e-mail: mtpndm@dol.ru

Avksentyeva Mariya Vladimirovna, Professor
of the Course of Standardization in Health Care
I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Doctor
of Medical Sciences, tel.: 8-499-245-33-83,
e-mail.: balch@dol.ru

In terms of monitoring the protocol for management of patients «Iron Deficiency Anemia» clinico-economic effectiveness and tolerance to Ferrum Lek and Fenyuls in 132 patients with iron deficiency anemia and concomitant diseases of the gastrointestinal tract, aged from 60 to 86 years, were compared. The duration of treatment — 6 weeks. Comparison of the effectiveness of these drugs has showed a higher clinical efficacy of Ferrum Lek. The regress of the anemia symptoms was more evident, and positive clinical dynamics was revealed at the initial stages of treatment in those patients, who received Ferrum Lek. Side effects of Ferrum Lek were observed in several cases, whereas almost 14% of patients refused to take Fenyuls because of its side effects. Despite the higher cost of Ferrum Lek application it is more cost-effective in patients with iron deficiency anemia and concomitant diseases of the gastrointestinal tract.

T-CELL LYMPHOMAS IN ELDERLY PATIENTS

O.L. Timofeyeva¹, Ye.N. Sholokhova², N.N. Tupitsyn²,
I.V. Poddubnaya¹.

¹ *Chair of Oncology, Russian Medical Academy
of Postgraduate Education, Moscow*

² *Russian Oncological Research Center named by
N.N. Blokhin RAMS, Moscow*

Timofeyeva Olga Lvovna, Chair of Oncology, Russian
Medical Academy of Postgraduate Education RAMS,
Senior Assistant, tel.: 324-15-00, e-mail:
olgaltimofeeva@yandex.ru

Tupitsyn Nikolay Nikolayevich, the Head
of the RORC RAMS Laboratory of Immunology and
Hemopoiesis, Doctor of Medical Sciences, Professor,
tel.: 324-90-69, e-mail: imhaemo@ronc.ru

The frequency of T-cell non-Hodgkin's lymphoma in elderly patients was 8,7% (15/171). The ratio of male/female — 1/4, the average age of patients — 68 years. Patients with generalized (III-IV stage) process were predominant — 80,2%. Morphoimmunological types: non-specific T-cell lymphoma (8 patients); nasal type of extranodal NK/T — cell lymphoma and large cell anaplastic lymphoma (in 2 patients), other types (angioimmunoblast lymphoma, Lennert lymphoma, T-cell leukemia of large granular lymphocytes) — for one observation. Extranodal lesions occurred frequently, the most common area of extranodal lesion — skin (55%). Unfavorable International Prognostic Index in modification for elderly patients was observed in 86% of patients. At the time of diagnosis the satisfactory state (ECOG 0-2) of all patients allowed to conduct an adequate therapy.

MYELODYSPLASTIC SYNDROME

A.V. Kokhno, Ye.N. Parovichnikova, V.G. Savchenko
Hematology Research Center RAMS, Moscow

Kokhno Alina Vladimirovna, Ph.D. in Economics,
Senior Research Officer, the Department of High Dose
Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation,
HRC RAMS, tel.: 612-45-92, e-mail: alina@blood.ru

Parovichnikova Yelena Nikolayevna, Doctor
of Medical Sciences, Senior Research Officer,
the Department of High Dose Chemotherapy
and Bone Marrow Transplantation, HRC RAMS,
tel.: 612-43-13, e-mail: elenap@blood.ru

Savchenko Valeriy Grigoryevich, Corresponding
member of RAMS, the Head of Research Institute of
Molecular Hematology and Bone Marrow
Transplantation, tel.: 612-43-13, e-mail: svg@blood.ru

Myelodysplastic syndrome is a group of diseases with complex pathogenesis, which lead to dysplastic hematopoiesis in combination with normal one. In 30—40% of cases

it transforms into the acute leukemia. The heterogeneity of cytological, histological and cytogenetic manifestations of refractory anemia, especially in patients older than 60 years, requires differential diagnosis of many hematologic and non-hematologic diseases and, in contrast to the acute leukemia, an individual approach to the choice of treatment.

T-CELL LYMPHOMAS AND GASTRIC CANCER IN ELDERLY PATIENTS. TRANSFUSION THERAPY DURING SURGERY

A.Yu. Bulanov, N.S. Agracheva, Ye.M. Shulutko,
S.R. Karagyulyan, M.A. Silayev, Yu.E. Vinogradova

Hematology Research Center RAMS, Moscow

Bulanov Andrey Yulyevich, Senior Research Officer,
Candidate of Medical Sciences, tel.: 613-26-28,
125167, Novozykovsky proezd, 4a

Shulutko Yelena Markovna, the Head
of Resuscitation, Candidate of Medical Sciences,
tel.: 613-26-28, 125167, Novozykovsky proezd, 4a

Karagulyan Suren Rolandovich, the Head of Surgery
Department, tel.: 612-21-23, Novozykovsky proezd, 4a

HEMOPHILIA IN ELDERLY PATIENTS: SURGERY

V.E. Mamonov, D.V. Vasilyev

Hematology Research Center RAMS, Moscow

Mamonov Vasiliy Yevgenyevich, the Head
of the Department of Reconstructive-Restorative
Orthopaedics for Patients with Hemophilia, Doctor
of Medical Sciences, Professor, tel.: 612-21-23
Novozykovsky proezd, 4a

Vasilyev Dmitriy Vladimirovich, tel.: 612-21-23,
Novozykovsky proezd, 4a

Own monitoring of the treatment of patients with hemophilia from different age groups was carried out at the Hematology Research Center RAMS. Major complications in elderly patients were determined by the hemophilic arthropathy, cerebral hemorrhage and gastrointestinal bleeding. We have substantiated in which cases it was necessary to perform the surgical intervention. Conclusions. Substitution haemostatic therapy in patients with hemophilia over 60 years does not differ from that one in young patients. It is necessary to prescribe high doses of the factor IX concentrates carefully because of the risk of thrombotic complications. Most patients are infected with hepatitis C virus, hence it is necessary to comply with the rules of hygiene work with patients and biological fluids. There is no producing of the inhibitor of VIII/IX factors as a response to the haemostatic therapy in elderly patients with hemophilia because of the age-determined peculiarities of immune response.

Key words: hemophilia, old age, surgery

ОГЛАВЛЕНИЕ—CONTENTS

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

КЛЕТОЧНЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА
СТЕНОЗИРОВАНИЯ АРТЕРИЙ И РЕСТЕНОЗА
СТЕНТОВ
З.А. Габбасов 3

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

МОРФОИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
В-КЛЕТОЧНОГО ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА
А.В. Шибинская, М.А. Френкель, Н.А. Кыпрышина,
Л.Ю. Гривцова, Н.Н. Тупицын. 10

МОНИТОРИРОВАНИЕ ПРОТОКОЛА ВЕДЕНИЯ
БОЛЬНЫХ «ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ»
НА ПРИМЕРЕ ЛЕЧЕНИЯ ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ
С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ.
ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКОНОМИЧЕСКОЙ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ФЕРРУМ ЛЕК
И ФЕНЮЛЬС
Н.И. Некрасова, П.А. Воробьев, М.В. Авксентьева,
А.А. Доркина. 16

T-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО
ВОЗРАСТА
О.Л. Тимофеева, Е.Н. Шолохова, Н.Н. Тупицын,
И.В. Поддубная 23

ГЕМОСТАЗ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ИБС
ДО АОРТАЛЬНОГО ШУНТИРОВАНИЯ
И.Л. Файль, В.Т. Долгих, Н.А. Морова 30

ОБЗОР

МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ
А.В. Кохно, Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко 33

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

T-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА И РАК ЖЕЛУДКА
У ПОЖИЛОГО ПАЦИЕНТА. ТРАНСФУЗИОННАЯ
ТЕРАПИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ВМЕШАТЕЛЬСТВЕ
А.Ю. Буланов, Н.С. Аграчева, Е.М. Шулутко,
С.Р. Карагулян, М.А. Силаев, Ю.Э. Виноградова 47

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

ГЕМОФИЛИЯ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА:
ХИРУРГИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ
В.Е. Мамонов, Д.В. Васильев 51

СРОЧНО В НОМЕР

ВЛИЯНИЕ ПЕРФТОРАНА НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ
СВОЙСТВА КРОВИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО
ВОЗРАСТА С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА
А.А. Абусев 55

SUMMARY 60

EDITORIAL

CELLULAR ASPECTS OF PATHOGENESIS
OF THE ARTERY STENOSIS AND THE RESTENOSIS
OF STENT
Z.A. Gabbasov. 3

ORIGINAL ARTICLES

MORPHOIMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS
OF B-CELL LYMPHOCYTIC LEUKEMIA
A.V. Shibinskaya, M.A. Frenkel, N.A. Kupryshina,
L.Yu. Grivtsova, N.N. Tupitsyn. 10

MONITORING OF THE PROTOCOL FOR
MANAGEMENT OF PATIENTS «IRON DEFICIENCY
ANEMIA» BASED ON THE TREATMENT OF
ELDERLY PATIENTS WITH DISEASES OF THE
DIGESTIVE SYSTEM. EVALUATION OF CLINICAL
AND COST EFFECTIVENESS OF FERRUM LEK
AND FENYULS
N.I. Nekrasova, P.A. Vorobyev, M.V. Avksentyeva,
A.A. Dorkina 16

T-CELL LYMPHOMAS IN ELDERLY
PATIENTS
O.L. Timofeyeva, Ye.N. Sholokhova, N.N. Tupitsyn,
I.V. Poddubnaya 23

HAEMOSTASIS IN ELDERLY PATIENTS WITH CHD
BEFORE THE AORTIC BYPASS
I.L. Fail, V.T. Dolgikh, N.A. Morova 30

REVIEW

MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME
A.V. Kokhno, Ye.N. Parovichnikova, V.G. Savchenko . . . 33

CLINICAL REVIEW

T-CELL LYMPHOMAS AND GASTRIC CANCER
IN ELDERLY PATIENT. TRANSFUSION THERAPY
DURING SURGERY
A.Yu. Bulanov, N.S. Agracheva, Ye.M. Shulutko,
S.R. Karagyulyan, M.A. Silayev, Yu.E. Vinogradova . . . 47

PRACTITIONERS ASSISTANCE

HEMOPHILIA IN ELDERLY PATIENTS:
SURGERY
V.E. Mamonov, D.V. Vasilyev. 51

URGENT ISSUE

THE INFLUENCE OF PERFTORAN ON THE
RHEOLOGICAL PROPERTIES OF BLOOD IN ELDERLY
PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION
A.A. Abusuev 55

SUMMARY. 60