

**Цель исследования**

Разработка метода лечения трофических поражений кожных покровов с применением АФТК у пациентов с геморрагическим васкулитом и ревматоидным артритом.

**Материалы и методы исследования**

Исследовалась плазма крови и тромбоциты пациентов с геморрагическими васкулитами и ревматоидным артритом. При помощи методов иммуноферментного анализа (ELISA) определяли концентрацию плазменного фибронектина, фибриногена, ростового фактора тромбоцитов. Уровень фактора Виллебранда оценивали по ристоцетин-кофакторной активности.

Обследовано 18 больных: 12 пациентов с геморрагическими васкулитами (5 мужчин и 7 женщин в возрасте от 17 до 46 лет) и 6 больных ревматоидным артритом (2-е мужчин и 4 женщины в возрасте от 20 до 38 лет).

Плазму пациентов, обогащенную тромбоцитами, для выделения АФТК получали при помощи метода прерывистого плазмафереза.

**Результаты исследования и их обсуждение**

Для повышения эффективности терапии трофических расстройств кожных покровов (эрозий и язв) нами разработан новый метод лечения с применением АФТК. Метод заключается в том, что обогащенную тромбоцитами аутоплазму пациента инкубируют на холоду с нефракционированным гепарином; полученный преципитат отделяют центрифугированием и затем ресуспендируют в растворе стерильного гидрокарбоната натрия. Полученную среду наносят на область трофического поражения от 2 до 4-х раз в день. По нашим данным, АФТК содержит большое количество плазменного фибронектина (1,5–2 мг/мл), фибриногена (0,7–1,1 г/л), фактора Виллебранда (45–59 %), тромбоцитарного фактора роста (53–61 %) и тромбоцитов (250–340 тыс. в мкл).

Нами впервые проведено клиническое исследование с применением АФТК — местное лечение трофических эрозий и язв кожных покровов, преимущественно, дистальных областей нижних конечностей у пациентов с геморрагическими васкулитами и ревматоидным артритом. Длительность трофических поражений кожных покровов составляла у пациентов от 1 до

4 мес. Традиционная терапия трофических расстройств была малоэффективна.

Первоначально пораженную поверхность обрабатывали 3 %-ной перекисью водорода, затем на область поражения наносили АФТК и давали ему подсохнуть в течение 10–15 мин. Область трофического поражения после каждого нанесения АФТК закрывали легкой марлевой повязкой.

Эффективность заживления эрозивных поражений кожи составила 100 %; заживление трофических язв кожи отмечено в 93 % случаев. Трудности заживления отмечались у больных с язвами более чем 3-х-месячной давности. Сроки рубцевания и полной репарации язвенных дефектов кожных покровов отмечались через 8–12 суток. Лечение АФТК хорошо переносится пациентами, общих и местных негативных реакций не отмечено. Наблюдение за пациентами в течение 6 мес. — 2-х лет показало, что процесс репарации носит стабильный характер: ни у одного больного рецидивов трофических язв и эрозий не наблюдалось.

**Заключение**

Таким образом, нами разработан новый метод местного лечения трофических поражений кожных покровов (эрозий и язв) с применением АФТК. АФТК содержит большое количество плазменного фибронектина, фибриногена, фактора Виллебранда, ростового фактора тромбоцитов и тромбоцитов. АФТК обладает высоким стимулирующим репаративным потенциалом и приводит к 100 % заживлению эрозий и 93 % заживлению трофических язв кожных покровов в короткие сроки его применения. АФТК хорошо переносится пациентами, местных и общих реакций не отмечается. Мы рекомендуем использовать АФТК для местного лечения эрозивных и язвенных поражений кожных покровов у пациентов с геморрагическими васкулитами и ревматоидным артритом.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Плазменный гепариновый преципитат как источник фибронектина для лечения больных с трофическими поражениями кожи / С. А. Васильев [и др.] // Терапевтический архив. — 1987. — № 6. — С. 127–130.
2. Клиническая эффективность аутофибронектина, полученного методом гепаринокриопреципитации у больных с трофическими поражениями кожи / С. А. Васильев [и др.] // Терапевтический архив. — 1991. — № 11. — С. 82–85.

УДК 616.419-006.448

**АБЕРРАНТНОСТЬ ИММУНОФЕНОТИПА КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ПЕРВИЧНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМАХ**

Н. Н. Климкович<sup>1</sup>, Т. И. Козарезова<sup>1</sup>, В. В. Смольникова<sup>2</sup>,  
Л. В. Колбаско<sup>2</sup>, Д. И. Суворов<sup>3</sup>, И. А. Искров<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

<sup>2</sup>9-я городская клиническая больница, г. Минск

<sup>3</sup>Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

Метод иммунофенотипирования позволяет определять и разграничивать специфические клеточные антигенные детерминанты, что дает возможность установления критериев распознавания морфологически недифференцируемых нормальных и патологических клеток. При миелодиспластических синдромах лейкозный

клон клеток имеет однородные морфоцитохимические характеристики и является гетерогенным по антигенной структуре бластных элементов, что определяет перспективы его иммунофенотипического изучения. При гетерогенности клеточной популяции у пациентов с миелодиспластическими синдромами иммунофенотип клеток костного мозга обнаруживает высокое диагностическое значение. Данный метод может служить инструментом для дифференциальной диагностики различных вариантов миелодиспластических синдромов и применяться при разработке прогностических критериев для этой патологии.

**Ключевые слова:** первичные миелодиспластические синдромы, иммунофенотип, костный мозг.

## IMMUNOPHENOTYPE ABERRANCE OF MARROW CELLS IN PRIMARY MYELODYSPLASTIC SYNDROMES

N. N. Klimkovich<sup>1</sup>, T. I. Kozarezova<sup>1</sup>, V. V. Smolnikova<sup>2</sup>,  
L. V. Kolbasko<sup>2</sup>, D. I. Suvorov<sup>3</sup>, I. A. Iskrov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk

<sup>2</sup>Municipal Clinical Hospital № 9, Minsk

<sup>3</sup>Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Minsk

The immunophenotyping method makes it possible to detect and delimit specific cellular antigenic determinants, which enables to establish the criteria for the identification of morphologically non-differentiable normal and pathologic cells. A leukemic cell clone has homogenous morphochemical characteristics in myelodysplastic syndromes. It is heterogenic in its antigenic structure of blastic elements which determines the prospects for its immunophenotypic investigation.

The immunophenotype of marrow cells displays a high diagnostic value by the heterogeneity of the cellular population in the patients with myelodysplastic syndromes. The given method may serve as a tool for differentiative diagnosis for different myelodysplastic syndromes and can be used in the elaboration of the prognostic criteria for this pathology.

**Key words:** primary myelodysplastic syndromes, immunophenotype, marrow.

Метод иммунофенотипирования позволяет дать характеристику клетке по ее функциональным рецепторам, и большой интерес исследователей к применению этого метода в гематологии определяет возможность установления критериев распознавания морфологически недифференцируемых нормальных и патологических клеток. С появлением высокоспецифичных моноклональных антител, позволяющих определять и разграничивать специфические антигенные детерминанты, современная медицина получила возможность достоверной диагностики, прогноза и выбора наиболее оптимальной тактики терапии. Неоспоримыми достоинствами иммунофенотипирования являются его высокая чувствительность, специфичность и относительная простота. При этом наибольшее значение и развитие метод иммунофенотипирования получил при болезнях крови, где является обязательным тестом, в первую очередь, для опухолевых гематологических заболеваний с высоким процентом бластных клеток. Однако, современная гематология все чаще использует метод иммунофенотипирования в диагностике и определении прогноза заболеваний с относительно невысоким процентом бластных клеток в костном мозге, например, таких как миелодиспластические синдромы (МДС).

Изучение механизмов развития МДС выявило, что их патогенетическая база предполагает возникновение и прогрессивное укрепление ано-

мальных клонов гемопоэтических клеток, которые замещают и подавляют нормальное кроветворение. При этом уровень поражения гемопоэза достаточно высокий, трансформация происходит на уровне полипотентной стволовой клетки, что в дальнейшем приводит к невозможности ее нормальной дифференцировки в зрелые клетки крови. Современные данные о патогенезе МДС позволяют предположить мозаичный характер кроветворения, когда гемопоэз представлен как генетически нестабильным клоном, так и нормальными кроветворными элементами [3].

### *Материалы и методы исследования*

В связи с клинико-морфологическим полиморфизмом и относительно стабильным течением МДС большой интерес вызывает изучение механизмов и проявлений прогрессирования нестабильного клона, в первую очередь, участие иммунной системы в этом процессе. Известно, что уникальной особенностью бластных клеток при МДС является сохранение ими дифференцировочного статуса предшественников гемопоэза. Однако, в отличие от нормальной клеточной дифференцировки, при которой невелик процент клеток, коэкспрессирующих маркеры различных линий и стадий гемопоэза, при МДС и острых нелимфобластных лейкозах одновременная экспрессия в норме не встречающихся антигенов определяется почти в 85 % случаев [1]. То есть, лейкозный клон клеток, имеющий однородные морфоцитохимические характеристики, является

гетерогенным по антигенной структуре бластных элементов, что определяет перспективы их иммунофенотипического изучения.

В исследование включены данные 79 пациентов с различными вариантами МДС, находившихся в отделениях гематологии УЗ «9-я городская клиническая больница» и ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека». Возрастная структура представлена диапазоном от 18 до 59 лет (медиана возраста 40,6 лет). Распределение по полу имело равновеликий характер (40 женщин и 39 мужчин). Вариант заболевания установлен согласно критериев ВОЗ классификации миелоидных неоплазий [2], по которой в 13,9 % случаев диагностирована рефрактерная анемия (RA) как вариант рефрактерной цитопении с однолинейной дисплазией, в 31,7 % — рефрактерная цитопения с множественной дисплазией (RCMD), в 1,3 % — рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами (RARS), в 46,8 % — рефрактерная анемия с избытком бластов (RAEB), в 2,5 % — 5q-синдром и в 3,8 % — хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML) как вариант миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваний.

Клинические проявления заболевания характеризовались анемическим, геморрагическим, пролиферативным и интоксикационным синдромами и отражали имеющиеся изменения в периферической крови. В дебюте заболевания у 89,8 % пациентов на первый план выступали симптомы, связанные с анемией. Инфекционные осложнения наблюдались с частотой 13,9 %. Геморрагический синдром при первичном обследовании диагностирован у 16,7 % пациентов. Органомегалия (лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия) наблюдались у 35,1 %, преимущественно, при вариантах CMML и RAEB. В гемограмме анемия установлена в 100 % случаев, при этом макроцитоз отмечен у 91,1 %, гиперхромия — у 74,6 %. Изменения количества лейкоцитов имели 53,2 % пациентов с МДС. Лейкоцитоз ( $43,9 \pm 13,1 \times 10^9/\text{л}$ ) у 20,2 % характеризовал варианты CMML и RAEB. Лейкопения диагностирована в 27,8 % ( $1,7 \pm 0,13 \times 10^9/\text{л}$ ). Базофилия ( $0,98 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$ ) отмечена в 7,6 % случаев, а нейтрофильный сдвиг влево до миелоцитов — в 36,7 %. Выход бластных клеток в периферическую кровь имели 22,8 % пациентов. Тромбоцитопения ( $42,6 \pm 9,8 \times 10^9/\text{л}$ ) диагностирована в 67,1 % случаев. Количественный анализ костномозгового кроветворения по данным миелограммы показал, что гипопластическое состояние костного мозга отмечалось в 7,6 % случаев (количество миелокариоцитов —  $27,3 \pm 11,5 \times 10^9/\text{л}$ ). Гиперпластический костный мозг характеризовал гемопоэз у 74,6 % пациентов (количество миелокариоцитов  $412,2 \pm 78,6 \times 10^9/\text{л}$ ). Гиперплазия эритроидного

ростка установлена в 77,2 %, при этом признаки мегалобластоидного кроветворения костного мозга наблюдались в 100 % случаев. Кроме того, для 82,3 % была характерна задержка созревания эритроидных клеток на уровне полихроматофильных нормобластов. Количество мегакариоцитов снижено у 79,7 % пациентов с различными вариантами МДС. У 89,8 % страдающих первичным МДС имело место омоложение гранулоцитарного ростка.

Иммунологический фенотип бластных клеток определен с использованием широкой панели моноклональных антител, результаты учитывали методом проточной цитофлуориметрии, антиген — положительным считалось наличие экспрессии маркера на более чем 20 % клеток.

#### **Результаты исследования**

В результате проведенных исследований выявлена гетерогенность иммуноцитологического состава клеток костного мозга при МДС. В основном характеристика иммунофенотипа соответствовала таковому совершенных миелоидных предшественников (CD34+, HLA-DR+, CD13+, CD33+). При этом степень экспрессии миелоидных антигенов и антигенов ранних предшественников находилась в зависимости от варианта МДС. Так, маркер созревающих миелоидных клеток CD15 имел максимальное распространение при RA ( $24,3 \pm 9,3$  %) и RCMD ( $22,1 \pm 7,1$  %). Одновременно с этим при анализе в динамике определена прямая связь степени экспрессии CD15 со скоростью прогрессирования заболевания. Достоверно более высокий уровень экспрессии CD15 отмечен при медленно прогрессирующем МДС по сравнению с быстрой прогрессией и трансформацией в острый лейкоз в короткий срок. Антиген CD117, характеризующий незрелые клетки, имел максимально выраженную экспрессию при вариантах RAEB ( $56,7 \pm 14,2$  %) и CMML ( $51,3 \pm 9,1$  %). Маркер CD38 находился на 34–93 % ( $62,4 \pm 11,0$ ) клеток КМ пациентов с вариантом RA, а CD3 экспрессировали  $51,5 \pm 9,8$  % клеток при варианте RARS. Кроме того, с RARS вариантом связан и высокий уровень экспрессии CD71 на гранулоцитах. При 5q-синдроме (2 пациента) установлено  $82,3 \pm 6,9$  % клеток, экспрессирующих CD45+CD14–.

Из всех вариантов МДС наиболее однородную группу по клеточному иммунофенотипу представляет собой RAEB. Этот вариант характеризуется возрастанием в костном мозге процента клеток с миелоидными антигенами, в первую очередь, CD33, а интенсивность их экспрессии приближается к показателям миелобластов, определенных в динамике при трансформации МДС в острый лейкоз.

Прогрессирование заболевания при всех вариантах МДС характеризовалось изменением фенотипа клеток КМ к более раннему — отме-

чена высокая интенсивность экспрессии антигенов миелоидной линии дифференцировки CD33, CD 13 и антигенов ранних кроветворных предшественников CD34+ и HLA-DR+. Так степень экспрессии CD34 и HLA-DR составила в среднем при вариантах RA/RARS —  $16,2 \pm 8,4\%$  и  $31,0 \pm 7,9\%$ , RCMD —  $29,3 \pm 10,1\%$  и  $37,4 \pm 9,7\%$ , RAEB —  $46,2 \pm 9,1\%$  и  $48,9 \pm 12,3\%$  соответственно. Антигены CD33 и CD13 имели  $38,6 \pm 11,5\%$  и  $68,2 \pm 9,9\%$  клеток при RA/RARS,  $57,6 \pm 13,4\%$  и  $62,7 \pm 10,3\%$  клеток при RCMD,  $71,0 \pm 14,5\%$  и  $51,3 \pm 12,7\%$  клеток при RAEB соответственно.

#### **Заключение**

Таким образом, при гетерогенности клеточной популяции у пациентов с МДС имму-

нофенотип клеток костного мозга обнаруживает высокое диагностическое и, возможно, прогностическое значение. Данный метод может служить инструментом для дифференциальной диагностики различных вариантов МДС.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Прогностическое значение иммунофенотипа злокачественных клеток (на примере острых нелимфобластных лейкозов) / И. Г. Маркина [и др.] // Рус. мед. журнал. — 2001. — Т. 9, № 22. — С. 1003–1008.
2. Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview / R. D. Brunning [et al.] // In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues / Ed. by S. H. Swerdlow [et al.] // Lyon: IARC. — 2008. — Vol. 2. — P. 88–93.
3. Stetler-Stevenson, M. Myelodysplastic syndromes: the role of flow cytometry in diagnosis and prognosis / M. Stetler-Stevenson, C. M. Yuan // International Journal of Laboratory Hematology. — 2009. — Vol. 31, № 5. — P. 479–483.

УДК 616.419-053.2-036.82

### **МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ С МИЕЛОИДНЫМИ НЕОПЛАЗИЯМИ**

**Т. И. Козарезова<sup>1</sup>, Н. Н. Климович<sup>1</sup>, В. И. Лагунович-Черепко<sup>2</sup>,  
Г. Н. Родионова<sup>2</sup>, В. И. Смычек<sup>3</sup>, В. В. Голикова<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

<sup>2</sup>Республиканская детская больница медицинской реабилитации, г. Минск

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт медико-социальной экспертизы и реабилитации, г. Минск

На современном этапе развития детской гематологии параллельно с успехами терапии возникла проблема поздних эффектов лечения, проявляющихся в виде нарушения функционирования основных систем жизнедеятельности организма. В статье представлено обоснование создания специальных реабилитационных программ, учитывающих комплексный характер нарушений и обеспечивающих эффективную их коррекцию. Предложена качественно новая организация лечебно-реабилитационных мероприятий с широким использованием лечебных и психологических методов. Авторами проведен анализ структуры сопутствующих заболеваний у детей с миелоидными неоплазиями, что позволило наметить подходы к созданию системы медицинской реабилитации для этой группы детей. Дана характеристика различных видов реабилитационной терапии и их эффективности.

Ключевые слова: дети, миелоидные неоплазии, медицинская реабилитация.

### **MEDICAL REHABILITATION OF CHILDREN WITH MYELOID NEOPLASMS**

**T. I. Kozarezova<sup>1</sup>, N. N. Klimkovich<sup>1</sup>, V. I. Lagunovich-Cherepko<sup>2</sup>,  
G. N. Rodionova<sup>2</sup>, V. I. Smychek<sup>3</sup>, V. V. Golikova<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Belarussian Medical Academy for Postgraduate Education, Minsk

<sup>2</sup>Republican Children's Hospital for Medical Rehabilitation, Minsk

<sup>3</sup>Research Institute of Medical Social Expertise and Rehabilitation, Minsk

At the present stage of the development of pediatric hematology along with the success of the therapy there is a problem of late treatment effects which reveal itself in functioning disturbances of the main systems of the organism vital activity. The article presents the substantiation of the creation of special rehabilitation programs which take into consideration the complex character of the disturbances and ensure their effective correction.

A qualitatively new organization of rehabilitation activities with the wide use of treatment-and-psychological methods has been proposed. The authors analyzed the structure of the concomitant diseases in the children suffering from myeloid neoplasms, which made it possible to outline the approaches to the creation of a medical rehabilitation system for this group of children. The description of different types of the rehabilitation therapy and their efficacy was given.

Key words: children, myeloid neoplasms, medical rehabilitation.

В структуре болезней детского возраста онкологические заболевания из клеток крови занимают одно из первых мест. Сегодня количе-

ство пациентов с онкопатологией возрастает, что обусловлено не только первичными случаями болезни, но и увеличением продолжи-