

Тромбоз Гемостаз Реология

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Выпускается один раз в квартал
Основан в 2001 г.

№ 1 (65)

Февраль 2016 г.

Quarterly
Since 2001

ISSN 2078-1008

Журнал включен в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук (редакция 17.10.2015)

Журнал ассоциирован с Европейской Средиземноморской Лигой против Тромбоэмболических расстройств

Научное общество «Клиническая гемостазиология»
ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Научное общество «Клиническая гемореология»

Главный редактор

Проф., д.м.н. Н.Н. Самсонова (Москва)

Editor-in-Chief

N. N. Samsonova, D.M., Prof. (Moscow)

Ответственный секретарь

А.А. Просвирнина

Executive Secretary

A. A. Prosvirnina

Редакционная коллегия:

Проф., д.б.н. Н.М. Антонова (София)
Проф., д.м.н. В.М. Баев (Пермь)
Проф., д.м.н. Т.В. Вавилова (С.-Петербург)
Проф., д.м.н. С.А. Васильев (Москва)
Проф., д.м.н. Н.А. Воробьева (Архангельск)
Проф., д.м.н. С.С. Дагбашян (Ереван)
К.б.н. Е.Э. Константинова (Минск)
Проф., д.м.н. Г.В. Коршунов (Саратов)
Проф., д.м.н. Б.И. Кузник (Чита)
Доцент, к.м.н. Н.Ю. Левшин (Ярославль)
Проф., д.м.н. В.Ю. Лишневецкая (Киев)
Проф., д.м.н. А.П. Момот (Барнаул)
Проф., д.б.н. А.В. Муравьев (Ярославль)
Проф., д.м.н. Л.П. Папаян (С.-Петербург)
Академик РАН, проф., д.м.н. А.Г. Румянцев (Москва)
Проф., д.м.н. С.А. Румянцев (Москва)
Проф., д.м.н. Е.А. Спиридонова (Москва)
Проф., д.б.н. С.М. Струкова (Москва)
Проф., д.м.н. М.М. Танашян (Москва)
Проф., д.м.н. Н.Н. Фирсов (Москва)
Проф., д.м.н. В.М. Чернов (Москва)

Editorial Board:

N.M. Antonova, D.Biol., Prof. (Sofia)
V.M. Baev, MD, Prof. (Perm)
T.V. Vavilova, MD, Prof. (St.-Peterburg)
S.A. Vasilyev, MD, Prof. (Moscow)
N.A. Vorobyeva, MD, Prof. (Moscow)
S.S. Daghbashyan, MD, Prof. (Erevan)
E.E. Konstantinova, Ph.D. (Minsk)
G.V. Korshunov, MD, Prof. (Saratov)
B.I. Kuznik, MD, Prof. (Chita)
N.Y. Levshin, Ph.D., Ass.Prof. (Yaroslavl)
V.Y. Lishnevskaya, MD, Prof. (Kiev)
A.P. Momot, MD, Prof. (Barnaul)
A.V. Muraviev, D.Biol., Prof. (Yaroslavl)
L.P. Papayan, MD, Prof. (St.-Peterburg)
A.G. Rumiantsev, MD, Prof., Academician of RAS (Moscow)
S.A. Roumiantsev, MD, Prof. (Moscow)
E.A. Spiridonova, MD, Prof. (Moscow)
S.M. Strukova, D.Biol., Prof. (Moscow)
M.M. Tanashyan, MD, Prof. (Moscow)
N.N. Firsov, MD, Prof. (Moscow)
V.M. Chernov, MD, Prof. (Moscow)

Адрес редакции

Москва 123104 а/я 131

Телефон

+7 (903) 144-46-34

Факс

+7 (495) 699-33-73

E-mail

hemostas@aha.ru
roitman@hemostas.ru

Web

www.thrj.ru
www.hemostas.ru

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Авторы, присылающие материалы для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация на сайте www.thrj.ru

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены.

© ООО «Гемостаз и Реология»

Учредитель: ООО «Гемостаз и Реология»

Заведующий редакцией

Р.В. Бойков

Редактор

М.Ю. Андрианова

Дизайн и верстка

К.А. Свищёв

Журнал «ТРОМБОЗ, ГЕМОСТАЗ И РЕОЛОГИЯ» зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия 24 августа 2001 года ПИ № 779636

Подписные индексы по каталогу «Роспечать»

— для индивидуальных подписчиков 18362
— для организаций 18363

Подписной индекс по каталогу «Пресса России»

— для индивидуальных подписчиков 83835
— для организаций 83837

Тираж 1500 экз.

Цена свободная.

СОДЕРЖАНИЕ

Новости 3**Обзор**

- Т.М. Решетняк*
Лечение антифосфолипидного синдрома:
современные стандарты..... 11
- А.В. Цепочкина, А.В. Понасенко*
Гены системы гемостаза
при определении рисков острых сосудистых событий
при сердечно-сосудистых заболеваниях..... 21

Оригинальные исследования

- Н.Н. Фирсов, В.О. Цветков,
К.С. Байбеков, Н.П. Александрова, И.В. Сирко*
Общие закономерности деформации
эритроцитов в сдвиговом потоке..... 27
- И.А. Соколова, М.Э. Гафарова,
Д.Д. Мациевский, Г.М. Наумова, А.А. Шахназаров*
О возможности выявления «гиперагрегации»
эритроцитов *in vivo*: пилотное исследование..... 32
- И.В. Нехаев, А.О. Приходченко,
П.В. Вяткин, А.В. Сытов, С.В. Ломидзе*
Периоперационные коагулопатии в онкохирургии.
Концентрат протромбинового комплекса..... 39
- Д.Р. Гамыркина, Н.А. Воробьева*
Роль генетических полиморфизмов, обуславливающих
состояние гиперкоагуляции, в проблеме привычного
невываивания беременности..... 51
- В.А. Елыкомов, А.Н. Мамаев, А.Н. Копылов, А.В. Гридчина*
Факторы тромбогенного риска у больных гемофилией,
перенесших оперативные вмешательства..... 57
- М.В. Руслякова, С.Г. Ивашкина*
Некоторые особенности лабораторного исследования
параметров гемостаза в условиях централизации
лабораторной службы..... 62
- О.С. Напалкова, В.Л. Эмануэль, М.А. Карпенко,
Т.В. Вавилова, Г.А. Березовская, А.Н. Яковлев,
В.А. Юдина, Е.Ю. Васильева, С.В. Лапин, А.В. Тишков*
Тест генерации тромбина в оценке риска
повторной операции реваскуляризации миокарда..... 65
- Е.Б. Протопопова, Н.Е. Мочкин, Е.А. Шестаков,
В.Я. Мельниченко, А.А. Вергопуло, Н.С. Кузьмин, Е.Б. Жибурт*
Нейтропения и переливание тромбоцитов
при аутологичной трансплантации стволовых клеток..... 72
- С.В. Игнатьев, С.Г. Владимирова, Е.П. Ивашкина,
О.Э. Вязникова, М.А. Кокорева, М.А. Тимофеева*
Угрожающие жизни кровотечения у пациентов
с болезнью Виллебранда и опыт их купирования..... 77
- А.В. Бадалян, Е.Е. Биткова, Ю.С. Гольдфарб,
В.Б. Хватов, А.Н. Елков, О.А. Левина*
Нарушения реологических показателей крови и их
коррекция при острых отравлениях химической
этиологии на этапе реабилитации..... 81

Разное

- Опубликовано в 2015 году..... 91

CONTENTS

News 3**Review**

- T.M. Reshetnyak*
Treatment of antiphospholipid syndrome:
modern standards..... 11
- A.V. Tsepokina, A.V. Ponasenko*
Genes of hemocoagulation's system
in risks determination of acute vascular events
at cardiovascular diseases..... 21

Original papers

- N.N. Firsov, V.O. Tsvetkov,
K.S. Baybekov, N.P. Alexandrova, I.V. Sirko*
General regularities
of erythrocytes deformation in shear flow..... 27
- I.A. Sokolova, M.E. Gafarova,
D.D. Matsievskiy, G.M. Naumova, A.A. Shakhnazarov*
About possibility of revealing of erythrocytes
«hyperaggregation» *in vivo*: a pilot study..... 32
- I.V. Nekhaev, A.O. Prikhodchenko,
P.V. Vyatkin, A.V. Sytov, S.V. Lomidze*
Perioperative coagulopathies in oncosurgery.
Prothrombin complex concentrate..... 39
- D.R. Gamyrkina, N.A. Vorobyova*
Role of genetic polymorphisms
causing hypercoagulation in problem
of habitual miscarriage..... 51
- V.A. Elykomov, A.N. Mamaev, A.N. Kopylov, A.V. Gridchina*
Thrombogenic risk factors
in hemophilia patients undergoing surgery..... 57
- M.V. Ruslyakova, S.G. Ivashkina*
Some peculiarities of laboratory study
of hemostatic parameters in conditions
of laboratory service centralization..... 62
- O.S. Napalkova, V.L. Emanuel, M.A. Karpenko,
T.V. Vavilova, G.A. Berezovskaya, A.N. Yakovlev,
V.A. Yudina, E.Yu. Vasileva, S.V. Lapin, A.V. Tishkov*
Thrombin generation test in risk assessment
for reoperation of myocardium revascularization..... 65
- E.B. Protopopova, N.E. Mochkin, E.A. Shestakov,
V.Ya. Melnichenko, A.A. Vergopulo, N.S. Kuzmin, E.B. Zhiburt*
Neutropenia and platelet transfusion
at autologous stem cell transplantation..... 72
- S.V. Ignatiev, S.G. Vladimirova, E.P. Ivashkina,
O.E. Vyaznikova, M.A. Kokoreva, M.A. Timofeeva*
Life-threatening bleedings in patients with
von Willebrand disease and experience of their stopping..... 77
- A.V. Badalyan, E.E. Bitkova, Yu.S. Goldfarb, V.B. Khvatov,
A.N. Elkov, O.A. Levina*
Disturbances of rheological blood parameters
and their correction in acute chemical
poisonings at rehabilitation stage..... 81

Miscellaneous

- Published in 2015..... 91

НЕЙТРОПЕНИЯ И ПЕРЕЛИВАНИЕ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Е.Б. Протопопова, Н.Е. Мочкин, Е.А. Шестаков, В.Я. Мельниченко,
А.А. Вергопуло, Н.С. Кузьмин, Е.Б. Жибурт

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Изучали особенности нейтропении и переливания тромбоцитов у 169 пациентов, получивших аутологичную трансплантацию кроветворных стволовых клеток (аутоТКСК). Установлено, что количество нейтрофилов до аутоТКСК не ассоциировано с трансфузиями тромбоцитов после трансплантации. Риск трансфузии связан с низким количеством нейтрофилов на первый день после аутоТКСК. Раннее развитие и более длительный период нейтропении после трансплантации характерен для реципиентов с аутоиммунными заболеваниями. Большее количество трансфузий у онкогематологических пациентов ассоциировалось с ранним началом, более длительным периодом нейтропении и временем восстановления числа нейтрофилов.

Ключевые слова: нейтрофилы — нейтропения — переливание крови — тромбоциты — трансплантация стволовых клеток.

NEUTROPENIA AND PLATELET TRANSFUSION AT AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION

E.B. Protopopova, N.E. Mochkin, E.A. Shestakov, V.Ya. Melnichenko,
A.A. Vergopulo, N.S. Kuzmin, E.B. Zhiburt

National Pirogov Medical Surgical Center, Health Ministry of Russian Federation, Moscow, Russia

We studied peculiarities of neutropenia and platelets transfusion in 169 patients who received autologous transplantation of hematopoietic stem cells (autoTHSC). It was found that the number of neutrophils before autoTHSC was not associated with platelet transfusions after transplantation. The risk of transfusion was associated with low neutrophils amount at the first day after autoTHSC. Early development and a longer period of neutropenia after transplantation were found in recipients with autoimmune diseases. The higher number of transfusions at oncohematology patients was associated with earlier onset, longer duration of neutropenia and longer recovery time of neutrophils amount.

Key words: neutrophils — neutropenia — blood transfusion — platelets — transplantation of stem cells.

ВВЕДЕНИЕ

Нейтропению, которая всегда сопровождает химиотерапию [1, 2] и аутологичную трансплантацию кроветворных стволовых клеток (аутоТКСК), связывают с высоким риском развития инфекций [3] и значительным влиянием на результаты лечения онкологических пациентов [1–4]. Установлено, что длительность нейтропении после аутоТКСК у онкогематологических пациентов различна при разных заболеваниях, но это не влияет на частоту и структуру инфекцион-

ных осложнений [5]. Однако онкологические пациенты с глубокой нейтропенией (миелотоксическим агранулоцитозом) длительностью более 7 дней входят в группу высокого риска развития инфекций [6]: у 1/3 таких пациентов возникают осложнения системы органов дыхания [6, 7].

Для практической работы можно определить степень тяжести нейтропении с использованием шкалы NCIC–CTC (National Cancer Institute of Canada — Common Toxicity Criteria): количество нейтрофильных лейкоцитов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ — легкая степень,

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Жибурт Е.Б. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой трансфузиологии и проблем переливания крови ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ.

Адрес: 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70.

E-mail: ezhiburt@yandex.ru

Статья поступила 25.10.2015, принята к печати 29.01.2016.

менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ — средняя степень, менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ — тяжелая степень нейтропении [8].

У онкогематологических пациентов после аутоТКСК нейтропения развивается на 4 (от одного до 15) день после трансплантации и продолжается 6 (от 3 до 27) дней [9], время восстановления абсолютного числа нейтрофилов свыше $0,5 \times 10^9/\text{л}$ — на 10–12 день [9, 10]. В 78,7% случаев регистрируют эпизоды фебрильной нейтропении, инфекционные осложнения возникают у 92,3% пациентов [11].

Применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов роста (Г-КСФ) играет важную роль в лечении гематологических опухолей, включая трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток и интенсивную химиотерапию [12]. Медицинские ассоциации других развитых стран рекомендуют применение гранулоцитарных факторов роста (филграстим) у пациентов со средним и высоким риском развития фебрильной нейтропении для профилактики и лечения [13–15]. Применение Г-КСФ позволяет сократить период нейтропении, частоту развития инфекций и увеличить раннюю выживаемость [16, 17]. Американские иммунологи для лечения нейтропении, ассоциированной с ТКСК, рекомендуют использовать гранулоцитарно-макрофагальный КСФ — сарграмостим, который в клинических исследованиях продемонстрировал высокое иммуностимулирующее действие [18].

В последние годы показано, что нейтрофилы участвуют в гемостазе, активируя тромбоциты, усиливая генерацию тромбина, угнетают фибринолиз и стабилизируют тромб [19–23]. Соответственно, можно предположить, что нейтропения увеличивает риск кровотечения и повышает потребность в переливании крови.

АутоТКСК — эффективный метод лечения онкогематологических и аутоиммунных заболеваний, включающий трансфузионную терапию, направленную на коррекцию нарушений гемостаза и транспорта кислорода [24–28].

Цель работы: определить характеристики нейтропении при аутоТКСК у пациентов с онкогематологическими и аутоиммунными заболеваниями; оценить возможную связь количества нейтрофилов и потребности в переливании тромбоцитов в процессе аутоТКСК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Клинике гематологии и клеточной терапии имени А.А. Максимова с 01.01.2013 по 01.09.2014 ретроспективно изучили период нейтропении у 169 пациентов после аутоТКСК. Кровотечений зарегистрировано не было, летальных исходов — 2. Всех пациентов

разделили на 2 группы: с аутоиммунными ($n = 87$) и онкогематологическими ($n = 82$) заболеваниями.

Первую группу, представленную пациентами с рассеянным склерозом, полинейропатией и болезнью Бехтерева, разделили на подгруппы: реципиенты ($n = 23$) и пациенты, не получавшие трансфузий ($n = 64$) концентратов тромбоцитов (КТ).

Вторую группу, представленную пациентами с множественной миеломой, неходжкинской лимфомой и лимфогранулематозом, также разделили на подгруппы: реципиенты, получившие 1 дозу КТ ($n = 46$), 2 дозы КТ ($n = 24$), 3 и более доз КТ ($n = 11$). Среди онкогематологических пациентов только один не получил трансфузии.

В соответствии с утвержденным протоколом трансплантации, содержание нейтрофилов в крови определяли за 14 дней до и с 1 по 15 день после аутоТКСК. Введение Г-КСФ (филграстим) с целью сокращения периода нейтропении после аутоТКСК начинали не позднее, чем через 24 часа после трансплантации, ежедневно в одно и то же время в дозировке 10 мкг (1 млн. МЕ)/1 кг массы тела до достижения абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) в крови свыше $1,0 \times 10^9/\text{л}$ в течение трех дней подряд.

Анализировали следующие показатели:

- содержание нейтрофилов в крови за 14 дней до и с 1 по 15 день после трансплантации;
- день начала нейтропении легкой, средней и тяжелой степени квалифицировали вышеуказанным способом по шкале NCIC–CTC [8];
- время восстановления числа нейтрофилов (ВВН) свыше $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и $1,0 \times 10^9/\text{л}$;
- длительность нейтропении средней (менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$) и тяжелой (менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$) степени с момента ее возникновения до дня восстановления АЧН свыше $1,0 \times 10^9/\text{л}$.

По примеру данных различных исследований [1, 3, 15, 17], показателем ВВН считали первый день, когда абсолютное число нейтрофилов достигало $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и держалось не ниже указанного уровня в течение 3 дней подряд.

Данные обработаны с использованием дескриптивных статистик при уровне значимости 0,05 и представлены в формате $M \pm SD$, где M — среднее, SD — стандартное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За 14 дней до аутоТКСК не найдено различий в количестве нейтрофилов между подгруппами пациентов с аутоиммунными и онкогематологическими заболеваниями.

На первый день после аутоТКСК выявлены различия между всеми подгруппами пациентов (табл. 1). В группе аутоиммунных заболеваний у реципиентов количество нейтрофилов в крови было на 45% меньше, чем у пациентов, не нуждавшихся в тромбоцитах. Среди онкогематологических пациентов меньшее количество нейтрофилов в крови было связано с переливанием большего количества доз КТ ($p \leq 0,05$). У всех пациентов, получивших аутоТКСК, количество нейтрофилов опускалось ниже $0,5 \times 10^9/\text{л}$.

В группе аутоиммунных заболеваний нейтропения разной степени тяжести у реципиентов тромбоцитов развивалась раньше, чем у пациентов, не получивших трансфузии: на 1,6–2,3 день и 2,5–3,2 день, соответственно. Среди подгрупп онкогематологических пациентов различий во времени начала нейтропении не выявлено (табл. 2).

В группе аутоиммунных заболеваний у реципиентов период нейтропении был на 15–17% длительнее, чем у пациентов, не получивших трансфузии, и составлял 7,6–8,2 и 6,5–6,8 дней, соответственно. Среди подгрупп онкогематологических пациентов

затяжная нейтропения была ассоциирована с переливанием большего количества доз КТ (табл. 3).

В группе аутоиммунных пациентов риск трансфузии тромбоцитов не влиял на время восстановления числа нейтрофилов. У онкогематологических реципиентов, которым переливали 3 и более доз КТ, ВВН свыше $0,5 \times 10^9/\text{л}$ было на 9–14% больше, чем у реципиентов, которым переливали меньшее количество доз. ВВН свыше $1,0 \times 10^9/\text{л}$ между этими подгруппами различалось на 11–12% ($p < 0,05$) (табл. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Количество нейтрофилов до аутоТКСК не ассоциировано с риском трансфузий тромбоцитов после трансплантации.

У пациентов с аутоиммунными заболеваниями количество нейтрофилов на первый день после аутоТКСК значительно ниже у будущих реципиентов тромбоцитов, чем у пациентов, которым не потребуются трансфузии КТ. Среди онкогематологических

Таблица 1

Количество нейтрофилов до и после аутологичной трансплантации кроветворных стволовых клеток ($M \pm SD$)

Группа пациентов	Количество нейтрофилов ($\times 10^9/\text{л}$)	
	14 дней до аутоТКСК	1 день после аутоТКСК
Аутоиммунные заболевания		
Не получали трансфузий КТ ($n = 64$)	$4,0 \pm 1,9$	$3,1 \pm 1,8$
Реципиенты КТ ($n = 23$)	$3,8 \pm 1,1$	$1,7 \pm 1,7^*$
Онкогематологические заболевания		
Реципиенты 1 дозы КТ ($n = 46$)	$3,2 \pm 1,5$	$3,0 \pm 1,8$
Реципиенты 2 доз КТ ($n = 24$)	$3,2 \pm 2,3$	$2,6 \pm 1,9^{**}$
Реципиенты 3 и более доз КТ ($n = 11$)	$2,7 \pm 0,9$	$2,1 \pm 1,6^{**}$

Примечание: * $p < 0,05$ — различия достоверны между реципиентами и пациентами, не получивших трансфузии КТ на 1 день после аутоТКСК; ** $p < 0,05$ — различия достоверны между реципиентами 1 и 2 доз КТ, 1 и 3 и более доз КТ на 1 день после аутоТКСК.

Таблица 2

Начало нейтропении после аутологичной трансплантации кроветворных стволовых клеток ($M \pm SD$)

Группа пациентов	День начала нейтропении		
	Легкая степень: АЧН менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$	Средняя степень: АЧН менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$	Тяжелая степень: АЧН менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$
Аутоиммунные заболевания			
Не получали трансфузий КТ ($n = 64$)	$2,5 \pm 1,1$	$2,9 \pm 1,2$	$3,2 \pm 1,3$
Реципиенты КТ ($n = 23$)	$1,6 \pm 0,8^*$	$1,7 \pm 0,9^*$	$2,3 \pm 0,9^*$
Онкогематологические заболевания			
Реципиенты 1 дозы КТ ($n = 46$)	$2,4 \pm 0,9$	$2,8 \pm 1,1$	$3,2 \pm 1,1$
Реципиенты 2 доз КТ ($n = 24$)	$2,0 \pm 0,8$	$2,6 \pm 0,8$	$2,8 \pm 0,8$
Реципиенты 3 и более доз КТ ($n = 11$)	$1,8 \pm 1,0$	$2,3 \pm 1,0$	$2,7 \pm 1,3$

Примечание: * $p < 0,05$ — различия достоверны между реципиентами и пациентами, не получивших трансфузии КТ.

Таблица 3

Длительность нейтропении после аутологичной трансплантации кроветворных стволовых клеток (M ± SD)

Группа пациентов	Длительность нейтропении (дни)	
	Средняя степень: АЧН менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$	Тяжелая степень: АЧН менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$
Аутоиммунные заболевания		
Не получали трансфузий КТ (n = 64)	6,8 ± 1,6	6,5 ± 1,7
Реципиенты КТ (n = 23)	8,2 ± 1,1*	7,6 ± 1,2*
Онкогематологические заболевания		
Реципиенты 1 дозы КТ (n = 46)	7,9 ± 1,1	7,5 ± 1,1
Реципиенты 2 доз КТ (n = 24)	8,5 ± 1,8**	8,3 ± 1,8**
Реципиенты 3 и более доз КТ (n = 11)	10,3 ± 2,6***	9,7 ± 2,3***

Примечание: *p < 0,05 — различия достоверны между реципиентами и пациентами, не получавших трансфузии КТ; **p < 0,05 — различия достоверны между группами реципиентов 1 и 2 доз КТ; ***p < 0,05 различия достоверны между реципиентами 2 и 3 и более доз КТ.

Таблица 4

Время восстановления числа нейтрофилов после аутологичной трансплантации кроветворных стволовых клеток (M ± SD)

Группа пациентов	Время восстановления числа нейтрофилов (дни)	
	АЧН более $1,0 \times 10^9/\text{л}$	АЧН более $0,5 \times 10^9/\text{л}$
Аутоиммунные заболевания		
Не получали трансфузий КТ (n = 64)	9,8 ± 1,6	9,5 ± 1,5
Реципиенты КТ (n = 23)	9,9 ± 0,8	9,6 ± 0,7
Онкогематологические заболевания		
Реципиенты 1 дозы КТ (n = 46)	10,7 ± 0,8	10,2 ± 0,8
Реципиенты 2 доз КТ (n = 24)	11,2 ± 1,7	10,7 ± 1,6
Реципиенты 3 и более доз КТ (n = 11)	12,6 ± 2,5*	11,8 ± 2,2*

Примечание: *p < 0,05 — различия достоверны между реципиентами 1 и 3 и более доз КТ

пациентов низкое количество нейтрофилов на первый день после аутоТКСК связано с переливанием большего количества доз КТ.

В группе аутоиммунных заболеваний раннее развитие и более длительный период нейтропении характерен для реципиентов тромбоцитов. У онкогематологических пациентов удлинение периода нейтропении ассоциировано с переливанием большего количества доз КТ.

Трансфузии тромбоцитов не влияют на время восстановления числа нейтрофилов после аутоТКСК у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Среди онкогематологических пациентов у реципиентов 3 и более доз КТ этот показатель значительно длительнее, чем у пациентов, получивших 1 дозу тромбоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Crawford J., Dale D.C., Lyman G.H. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new direc-

- tions for its management // Cancer. — 2004. — Vol. 100, № 2. — P. 228–237.
2. Brunck M.E., Nielsen L.K. Concise review: next-generation cell therapies to prevent infections in neutropenic patients // Stem. Cells Transl. Med. — 2014. — Vol. 3, № 4. — P. 541–548.
3. Kato H., Yamamoto K., Matsuo K. et al. Clinical impact and predisposing factors of delayed-onset neutropenia after autologous hematopoietic stem-cell transplantation for B-cell non-Hodgkin lymphoma: association with an incremental risk of infectious events // Ann. Oncol. — 2010. — Vol. 21. — P. 1699–1705.
4. Kuderer N.M., Dale D.C., Crawford J. et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients // Cancer. — 2006. — Vol. 106, № 10. — P. 2258–2266.
5. Auner H.W., Sill H., Mulabecirovic A. et al. Infectious complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation: comparison of patients with acute myeloid leukemia, malignant lymphoma, and multiple myeloma // Ann. Hematol. — 2002. — Vol. 81, № 7. — P. 374–377.
6. Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A. et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infec-

- tious Diseases Society of America // *Clin. Infect. Dis.* — 2011. — Vol. 52, № 4. — P. 427–431.
7. Balsat M., Xhaard A., Lengline E. et al. Worsening of respiratory status during neutropenia recovery in non-critically ill hematological patients: results of a prospective multicenter study // *Respiration.* — 2015. — Vol. 90, № 3. — P. 229–234.
 8. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). — Available at: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm (дата обращения: 24.10.2015).
 9. Zhang W.X., Zhao Q.Y., Huang H.Q. Febrile neutropenic infection occurred in cancer patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation // *Transplant. Proc.* — 2015. — Vol. 47, № 2. — P. 523–527.
 10. Bassi S., Stroppa E.M., Moroni C.F. et al. Safety and efficacy of granulocyte colony-stimulating factor biosimilars in engraftment after autologous stem cell transplantation for haematological malignancies: a 4-year, single institute experience with different conditioning regimens // *Blood Transfus.* — 2015. — Vol. 13, № 3. — P. 478–483.
 11. Gil L., Styczynski J., Komarnicki M. Infectious complication in 314 patients after high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: risk factors analysis and outcome // *Infection.* — 2007. — Vol. 35, № 6. — P. 421–427.
 12. Жибурт Е.Б., Серебряная Н.Б., Каткова И.В., Дьякова В.В. Цитокины в кроветворении, иммуногенезе и воспалении // *Terra Medica.* — 1996. — № 3. — С. 38–41.
 13. US Food and Drug Administration. FDA Oncologic Drugs Advisory Committee Meeting. Zarxio® (filgrastim) // Advisory committee briefing materials: available for public release. — 2015. — 344 p.
 14. Vehreschild J.J., Böhme A., Cornely O.A. et al. Prophylaxis of infectious complications with colony-stimulating factors in adult cancer patients undergoing chemotherapy: evidence-based guidelines from the Infectious Diseases Working Party AGIHO of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO) // *Ann. Oncol.* — 2014. — Vol. 25, № 9. — P. 1709–1718.
 15. Bennett C.L., Djulbegovic B., Norris L.B., Armitage J.O. Colony-stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 368, № 12. — P. 1131–1139.
 16. Mossad S.B., Longworth D.L., Goormastic M. et al. Early infectious complications in autologous bone marrow transplantation: a review of 219 patients // *Bone Marrow Transplant.* — 1996. — Vol. 18, № 2. — P. 265–271.
 17. Kouroukis C.T., Chia S., Verma S. et al. Canadian supportive care recommendations for the management of neutropenia in patients with cancer // *Curr. Oncol.* — 2008. — Vol. 15, № 1. — P. 9–23.
 18. Mehta H.M., Malandra M., Corey S.J. G-CSF and GM-CSF in neutropenia // *J. Immunol.* — 2015. — Vol. 195, № 4. — P. 1341–1349.
 19. Andrews R.K., Arthur J.F., Gardiner E.E. Neutrophil extracellular traps (NETs) and the role of platelets in infection // *Thromb. Haemost.* — 2014. — Vol. 112, № 4. — P. 659–665.
 20. Gould T.J., Vu T.T., Swystun L.L. et al. Neutrophil extracellular traps promote thrombin generation through platelet-dependent and platelet-independent mechanisms // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2014. — Vol. 34, № 9. — P. 1977–1984.
 21. Varjú I., Longstaff C., Szabó L. et al. DNA, histones and neutrophil extracellular traps exert anti-fibrinolytic effects in a plasma environment // *Thromb. Haemost.* — 2015. — Vol. 113, № 6. — P. 1289–1298.
 22. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Говорин А.В. и др. Система гемостаза, лейкоцитарно-тромбоцитарные взаимоотношения, белки острой фазы воспаления и цитокины у больных с различными формами ишемической болезни сердца // *Тромбоз, гемостаз и реология.* — 2009. — № 1 (37). — С. 49–63.
 23. Морозова И.Ю., Страббовская Н.Н., Кузник Б.И., Роднина О.С. Роль лейкоцитов в развитии нарушений гемостаза у больных с мозговым инсультом // *Тромбоз, гемостаз и реология.* — 2015. — № 1 (61). — С. 51–56.
 24. Протопопова Е.Б., Мадзаев С.Р., Султанбаев У.С. и др. Новое в доказательном переливании эритроцитов // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* — 2015. — Т. 10, № 1. — С. 56–58.
 25. Жибурт Е.Б., Мадзаев С.Р., Шестаков Е.А. и др. Медицинская и экономическая эффективность ограничительной стратегии переливания крови // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* — 2015. — Т. 10, № 1. — С. 100–102.
 26. Жибурт Е.Б., Мадзаев С.Р., Султанбаев У.С. и др. Новое в трансфузиологии (на Конгрессе Международного общества переливания крови в Сеуле) // *Эффективная фармакотерапия.* — 2015. — № 12. — С. 8–16.
 27. Протопопова Е.Б., Мочкин Н.Е., Султанбаев У.С. и др. Тромбоцитопения после трансплантации аутологичных стволовых клеток // *Казанский медицинский журнал.* — 2015. — Т. 96, № 3. — С. 428–431.
 28. Протопопова Е.Б., Филина Н.Г., Кузьмин Н.С. и др. Качество регулярных донаций тромбоцитов // *Вестник службы крови России.* — 2015. — № 2. — С. 35–38.