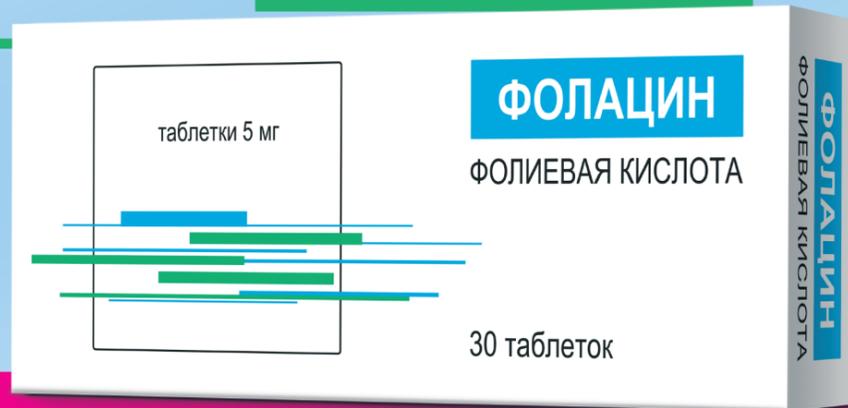


# ФОЛАЦИН



**ЕДИНСТВЕННЫЙ В РОССИИ  
МОНОПРЕПАРАТ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ  
С ДОЗОЙ 5 МГ В 1 ТАБЛЕТКЕ**

- ✓ Лечение и профилактика анемий, обусловленных дефицитом фолиевой кислоты
- ✓ Высокая биодоступность –  $C_{max}$  в крови через 30 минут после приема
- ✓ Удобная схема приема препарата
- ✓ Произведен по стандартам GMP

[www.folacin.ru](http://www.folacin.ru)

«ЯДРАН» российское представительство  
119330 Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, офис 3, 30  
Тел./Факс: (495)970-1882, 970-1283. [www.jadran.ru](http://www.jadran.ru); e-mail: [Jadran@jgl.ru](mailto:Jadran@jgl.ru)  
РУ: АС-001513 10.08.2010



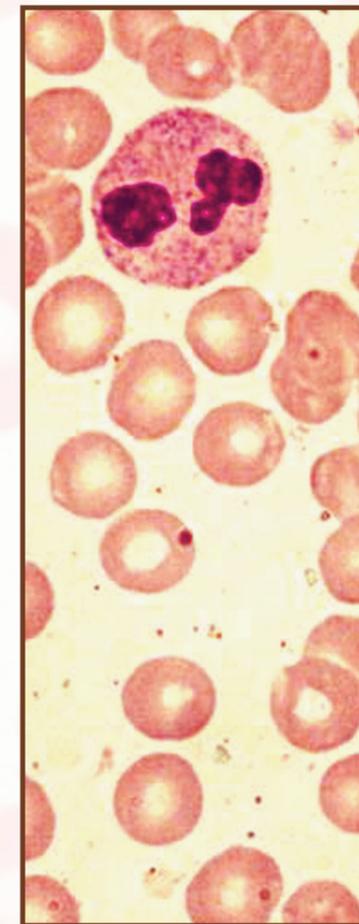
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ISSN 0234-5730



# ГЕМАТОЛОГИЯ и ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

Hematology and Transfusiology



3' 2015

Издательство "МЕДИЦИНА"

Volume 60 • № 3 • 2015

**ИМНОВИД®**  
(помалидомид) капсулы

## Уверенность в завтрашнем дне

Новые возможности  
для лечения пациентов  
с рецидивирующей  
и рефрактерной миеломой

- Достоверно эффективен у пациентов с рецидивирующей множественной миеломой, в том числе у рефрактерных к бортезомибу и к леналидомиду<sup>1</sup>
- Ответ на терапию Имновидом® получен у 32% пациентов в сравнении с 10% ответов на стандартную терапию<sup>1</sup>

1 San Miguel J., Weisel K., Moreau P., et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, Phase III trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(11): 1055-1066.

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ<sup>1</sup> ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИМНОВИД® (ПОМАЛИДОМИД). РЕГ.№ ЛП-002985**

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** капсулы 1 мг, 3 мг, 4 мг  
**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** Иммуномодулирующее средство  
**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Имновид в комбинации с дексаметазоном показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, получивших не менее двух предшествующих курсов лечения, включавших как леналидомид, так и бортезомиб, и у которых отмечалось прогрессирование заболевания на фоне последнего лечения.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к помалидомиду или любым другим компонентам препарата; Беременность и период грудного вскармливания; Для женщин: сохраненный детородный потенциал, за исключением случаев, когда соблюдены все необходимые условия Программы предохранения от беременности; Для мужчин: невозможность или неспособность соблюдать необходимые меры контрацепции; Детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности).

**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** У больных с почечной и/или печеночной недостаточностью, тромбозом глубоких вен (в т.ч. в анамнезе), с наличием факторов риска тромбозов (заболевания сердца или легких, повышенное артериальное давление или повышенная концентрация холестерина в крови, курительщики). При совместном приеме с препаратами, повышающими риск тромбозов, а именно, с препаратами, обладающими эритропротической активностью, и гормонозаместительной терапией. У больных с распространенной стадией заболевания и/или высокой опухолевой нагрузкой в связи с потенциальным риском развития синдрома лизиса опухоли. У больных с нейропатией (в т.ч. в анамнезе).

**БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ:** Помалидомид может обладать тератогенным действием у людей. Он противопоказан во время беременности и у женщин с сохраненным детородным потенциалом, за исключением случаев соблюдения всех условий предохранения от беременности. Не установлено, выделяется ли помалидомид с грудным молоком человека. Учитывая возможность нежелательного действия помалидомиды на новорожденных необходимо прекратить либо грудное вскармливание, либо прием препарата, принимая во внимание важность приема данного лекарственного средства для матери. У животных помалидомид обладает неблагоприятным влиянием на фертильность и тератогенным эффектом. Помалидомид проникает через плаценту и обнаруживается в крови плода (согласно данным, полученным на кроликах).

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Для приема внутрь. Принимать каждый день, в одно и то же время. Капсулы нельзя открывать, разламывать или разжевывать. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, вне зависимости от приема пищи. Рекомендуемая начальная доза препарата Имновид - 4 мг внутрь 1 раз в день с 1 по 21 день повторных 28-дневных циклов. Рекомендуемая доза дексаметазона - 40 мг внутрь 1 раз в день в 1, 8, 15 и 22 день каждого 28-дневного цикла. Лечение должно быть прекращено при прогрессировании болезни. Изменение дозы помалидомиды и дексаметазона или прерывание лечения - см. полную инструкцию к препарату. Дети и подростки: Имновид не рекомендуется для применения у детей и подростков в возрасте до 18 лет. Пожилые пациенты: изменение дозы помалидомиды у пациентов старше 65 лет не требуется. Для больных старше 75 лет - см. полную инструкцию. Нарушения функций почек: пациентов с почечной недостаточностью следует тщательно наблюдать для своевременного выявления нежелательных реакций. Нарушения функции печени: пациентов с нарушением функций печени необходимо тщательно наблюдать для своевременного выявления нежелательных реакций.

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** наиболее частые нежелательные реакции - нарушения со стороны крови и лимфатической системы: анемия (45,7%), нейтропения (45,3%) и тромбоцитопения (27%), среди общих нарушений - утомляемость (28,3%), повышение температуры (21%) и периферические отеки (13%); среди инфекций и паразитарных заболеваний - пневмония (10,7%). Периферическая нейропатия зарегистрирована у 12,3% пациентов, венозные эмболические и тромбоцитические нарушения (ВЭТН) - у 3,3%. Наиболее частые нежелательные реакции 3 или 4 степени - нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нейтропения (41,7%), анемия (27%) и тромбоцитопения (20,7%); инфекции и инвазии - пневмония (9%); общие расстройства и нарушения в месте введения препарата - утомляемость (4,7%), повышение температуры (3%), периферические отеки (1,3%). Наиболее частая серьезная нежелательная реакция -

пневмония (9,3%). Другие серьезные нежелательные реакции - фебрильная нейтропения (4,0%), нейтропения (2,0%), тромбоцитопения (1,7%) и ВЭТН (1,7%). Нежелательные реакции чаще возникали во время первых двух циклов лечения помалидомидом. - см. полную инструкцию к препарату.

НЛР, зарегистрированные в клинических исследованиях у пациентов с рефрактерной множественной миеломой на фоне терапии помалидомидом и дексаметазоном: Инфекционные и паразитарные заболевания: пневмония, нейтропенический сепсис, бронхопневмония, бронхит, ОРВИ, острые инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, назофарингит. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, анемия, фебрильная нейтропения. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: снижение аппетита, гипокалькемия, гипонатриемия. Нарушения психики: спутанность сознания. Нарушения со стороны нервной системы: заторможенность, периферическая сенсорная нейропатия, головокружение, тремор, периферическая сенсорная нейропатия, головокружение, тремор. Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: вертиго. Нарушения со стороны сосудов: тромбоз глубоких вен. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка, кашель, тромбоэмболия легочной артерии. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, запор, рвота. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: гипербилирубинемия. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, кожный зуд. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: боль в костях, мышечные спазмы. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: почечная недостаточность, задержка мочи. Нарушения со стороны половых органов и молочных желез: боли в области малого таза. Общие расстройства и нарушения в месте введения: утомляемость, повышение температуры, периферические отеки. Лабораторные и инструментальные данные: нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, повышение активности аланинаминотрансферазы.

Описание отдельных побочных реакций\* - разделы Тератогенность, Нейтропения и тромбоцитопения, Инфекции, Тромбоэмболические осложнения, Периферическая нейропатия - см. полную инструкцию к препарату.

**ПЕРЕДОЗИРОВКА:** Специфические рекомендации по лечению передозировки помалидомидом отсутствуют. В случае передозировки рекомендуется поддерживающая терапия.

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ:** - см. полную инструкцию к препарату.  
**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Лечение необходимо начинать и проводить под наблюдением опытного гематолога или химиотерапевта. Программа предохранения от беременности - неукоснительное соблюдение всех требований Программы предохранения от беременности должно распространяться и на женщин, и на мужчин.

Дополнительные меры предосторожности: Пациенты не должны передавать препарат другим лицам. По окончании лечения неиспользованный препарат рекомендуется возратить в медицинское учреждение. Пациентам не разрешается быть донорами крови, семеня или спермы на протяжении всего времени лечения (включая перерывы в лечении) и в течение 7 дней после завершения приема помалидомиды.

**ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЕНИЯ АВТОМОБИЛЕМ И РАБОТУ С МЕХАНИЗМАМИ:** Некоторые побочные действия препарата Имновид могут отрицательно влиять на способность управления автомобилем и выполнение потенциально опасных видов деятельности.

**УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.  
**СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА:** Отпускают по рецепту.  
**ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ:** Селджен Интернешнл Сарл, Швейцария  
**ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Селджен Интернешнл Сарл, Швейцария  
**ВПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА:** Селджен Интернешнл Сарл, Швейцария  
**АДРЕС ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВА В РОССИИ:** Селджен Интернешнл Холдинг Корпорейшн (США), 125047, г. Москва, ул. 1-ая Тверская - Ямская, д.21. Телефон: (495) 777 65 55 Факс: (495) 213 09 39

\* - см. полную инструкцию к препарату.

Реклама **RUS-2015-022**

препарат фондапаринукс (арикстра), который в отличие от нефракционированного или низкомолекулярного гепаринов не имеет отрицательно заряженной полисахаридной цепочки, ответственной за связь с тромбоцитарным FIV и, следовательно, теоретически не вызывает ГИТ, поэтому он рекомендован для лечения ГИТ [13–15]. В то же время имеются единичные сообщения [16, 17] о развитии ГИТ при применении фондапаринукса. Особенности описанных нами клинических наблюдений является, во-первых, длительное применение фондапаринукса в виде непрерывной круглосуточной инфузии. Это было сделано как с лечебной целью, так и для поддержания проходимости периферического катетера, при этом не отмечено осложнений терапии, активность анти-ФХа поддерживалась на терапевтическом уровне, а титр антител к комплексу гепарин-тромбоцитарный FIV снизился. Мы не нашли подобного описания применения фондапаринукса в литературе, имеются только рекомендации по его кратковременному внутривенному введению при инфаркте миокарда [18]. Другая особенность – использование фондапаринукса для проведения заместительной почечной терапии. У нас не было технических возможностей для использования цитрата в качестве антикоагулянта при проведении заместительной почечной терапии. В этой связи применялось однократное введение фондапаринукса в экстракорпоральный контур при подключении больного. В литературе описано наблюдение 88-летнего мужчины, у которого ГИТ возник при проведении планового гемодиализа: больной получал в течение 18 мес ежедневно по 2,5 мг подкожно фондапаринукс и ему проводили гемодиализ, при котором в качестве антикоагулянта использовали цитрат [19]. В другом наблюдении [20] авторы так же, как и мы, при развитии ГИТ у больного, находящегося на программном гемодиализе, использовали с целью антикоагуляции введение фондапаринукса в экстракорпоральный контур в дозе 2,5 мг, при этом анти-Ха-активность поддерживалась на терапевтическом уровне.

Помимо фондапаринукса для лечения ГИТ могут быть использованы и новые оральные антикоагулянты, в частности ривароксабан [21, 22], дабигатран [22], аргатробан [22], аписабан [22]. В нашем клиническом наблюдении после стабилизации состояния больного фондапаринукс был заменен на ривароксабан.

Таким образом, даже выраженная миелотоксическая тромбоцитопения не исключает возможности развития гепарининдуцированной тромбоцитопении у больных острыми лейкозами. Развитие тромбоцитических осложнений, усугубление тромбоцитопении либо даже отсутствие прироста уровня тромбоцитов крови после трансфузии концентратов тромбоцитов могут косвенно свидетельствовать о развитии этого осложнения.

### ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Selleng K., Warkentin T.E., Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. *Crit. Care Med.* 2007; 35(4): 1165–76.
2. Lo G.K., Juhl D., Warkentin T.E., Sigouin C.S., Eichler P., Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4(4): 759–65.
3. Davies J.O., Patel P., Zoumot Z. Diagnosing heparin induced throm-

bocytopenia in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2010; 36(8):1447–8. doi: 10.1007/s00134-010-1806-8.

4. Савченко В.Г., ред. *Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови.* М.: Практика; 2012/

[Savchenko V.G., ed. Program treatment of blood diseases: Diagnostic and treatment protocols for hematological diseases. Moscow: Praktika; 2012]. (in Russian)

5. Verso M., Mazzarino I., Agnelli G., Stefanelli M., Ceppi S., Paoletti F. Dermatan sulphate for heparin-induced thrombocytopenia and central venous catheter-related deep vein thrombosis in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2004; 89(4): ECR06.

6. Spectre G., Kalish Y., Schliamsler L., Varon D. Heparin-induced thrombocytopenia in myeloproliferative disorders: A rare or underdiagnosed complication? *Am. J. Hematol.* 2008, 83(5): 420–3.

7. Bowers M.J., Jones F.G.C. Thrombus in harvested marrow from a patient with recent heparin-induced thrombocytopenia. *Br. J. Haematol.* 2002; 119(2): 294.

8. Tezcan A., Tezcan H., Gastineau D., Armitage J., Haire W.: Heparin-induced thrombocytopenia after bone marrow transplantation: report of two cases. *Bone Marrow Transplant* 1994, 14(3): 487–90.

9. Sriskandarajah P., Webb K., Chisholm D., Raobaikady R., Davis K., Pepper N., et al. Retrospective cohort analysis comparing the incidence of deep vein thromboses between peripherally-inserted and long-term skin tunneled venous catheters in hemato-oncology patients. *Thromb. J.* 2015; 13: 21. doi: 10.1186/s12959-015-0052-2.

10. Kabsy Y., Baudin G., Vinti H., Novellas S., Mannone L., Chevallier P., Mounier N. Peripherally inserted central catheters (PICC) in onco-hematology. PICC line in onco-hematology. *Bull. Cancer.* 2010; 97(9): 1067–71. doi: 10.1684/bdc.2010.1167.

11. Al-Eidan F.A. Is the incidence trend of heparin-induced thrombocytopenia decreased by the increased use of low-molecular-weight-heparin? *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* 2015; 7(1): e2015029. doi: 10.4084/MJHD.2015.029.

12. Imberti D., Vallisa D., Anselmi E., Moroni C.F., Bertè R., Lazzaro A., et al. Safety and efficacy of enoxaparin treatment in venous thromboembolic disease during acute leukemia. *Tumori.* 2004; 90(4): 390–3.

13. Hook K.M., Abrams C.S. Treatment options in heparin-induced thrombocytopenia. *Curr. Opin. Hematol.* 2010; 17(5): 424–31.

14. Warkentin T.E., Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004; 126(3, Suppl): S311–37.

15. Dager W.E., Andersen J., Nutescu E. Special considerations with fondaparinux therapy: heparin-induced thrombocytopenia and wound healing. *Pharmacotherapy.* 2004; 24(7, Pt 2): S88–94.

16. Ratuapli S.K., Bobba B., Zafar H. Heparin-induced thrombocytopenia in a patient treated with fondaparinux. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2010; 8(1): 61–2.

17. Warkentin T.E., Mauerer B.T., Aster R.H. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356(25): 2653–5.

18. Karthikeyan G., Mehta S.R., Eikelboom J.W. Fondaparinux in the treatment of acute coronary syndromes: evidence from OASIS 5 and 6. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2009; 7(3): 241–9.

19. Brown P., Jay R., Fox A., Oliver M. Chronic fondaparinux use in a hemodialysis patient with heparin-induced thrombocytopenia type II and extracorporeal circuit thrombosis. A case report and review of the literature. *Hemodial. Int.* 2013; 17(3): 444–9. doi: 10.1111/hdi.12003.

20. Haase M., Bellomo R., Rocktaeschel J., Ziemer S., Kiesewetter H., Morgera S., Neumayer H.H. Use of fondaparinux (ARIXTRA) in a dialysis patient with symptomatic heparin-induced thrombocytopenia type II. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20(2): 444–6.

21. Sartori M., Favaretto E., Cini M., Legnani C., Cosmi B. Rivaroxaban in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *J. Thromb. Thrombolysis.* March 25, 2015. doi: 10.1007/s11239-015-1208-4. Available at: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11239-015-1208-4>.

22. Sharifi M., Bay C., Vajo Z., Freeman W., Sharifi M., Schwartz F. New oral anticoagulants in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb. Res.* 2015; 135(4): 607–9. doi: 10.1016/j.thromres.2015.01.009.

Поступила 22.07.15

Received 22.07.15

# ГЕМАТОЛОГИЯ и ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

## 3' 2015

КВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В ЯНВАРЕ 1956 ГОДА

ИЮЛЬ—СЕНТЯБРЬ ТОМ 60

Учредитель журнала ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

### ПОЧТОВЫЙ АДРЕС РЕДАКЦИИ:

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

### ТЕЛЕФОН РЕДАКЦИИ:

+7-495-670-65-94

E-mail: RBelGT@yandex.ru

Зав. редакцией *М. Ю. Белоусова*

### ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

Тел./факс +7-495-678-64-84

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

Редактор *И. Я. Таджикиев*

Художественный редактор  
*М. Б. Белякова*

Корректор *А. В. Малахова*

Верстка *С. М. Мешкорудникова*

Сдано в набор 27.08.15.

Подписано в печать 25.09.15.

Формат 60 x 88 1/8.

Печать офсетная.

Печ. л. 7,00.

Усл. печ. л. 8,86.

Уч.-изд. л. 7,43.

Заказ 451.

E-mail: oao-meditsina@mail.ru

WWW страница: www.medlit.ru

ЛР № 010215 от 29.04.97 г.

Журнал зарегистрирован  
в Роскомнадзоре РФ.

Свидетельство о регистрации

ПИ № ФС 77-36821 от 14 июля 2009 г.

Отпечатано в типографии

ООО "Подольская Периодика",  
142110, г. Подольск, ул. Кирова, 15

Каталог АО "Роспечать":

Индекс 71426

Объединенный каталог "Пресса России":

Индекс 41284

Подписка через интернет:

www.akc.ru, www.ppressa-ru

Подписка

на электронную версию журнала:

elibrary.ru

ISSN 0234-5730 (Print).

ISSN 2411-3042 (Online). Гематология и  
трансфузиология. 2015. Т. 60. № 3, 1-56.

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

#### Главный редактор журнала

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

#### Заместитель главного редактора

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

#### Ответственный секретарь (трансфузиология), научный редактор

ГАЛСТЯН Геннадий Мартинович, доктор мед. наук

#### Ответственный секретарь (гематология)

ТРОИЦКАЯ Вера Витальевна, кандидат мед. наук

### ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ:

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

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

### ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА:

Бахрамов Саиджалол Махмудович (Ташкент, Республика Узбекистан),  
Идельсон Лев Иосифович (Иерусалим, Израиль), Новак Василий Леонидович  
(Львов, Украина), Перехрестенко Петр Михайлович (Киев, Украина)



# GEMATOLOGIYA i TRANSFUZIOLOGIYA

3' 2015

FREQUENCY 4 ISSUES PER YEAR

## HAEMATOLOGY AND TRANSFUSIOLOGY

FOUNDED IN 1956

JULY—SEPTEMBER VOL. 60

Founder of the Journal Hematology Research Center, Moscow, Russia

### EDITORIAL BOARD:

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

#### Deputy Editor

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

#### Executive Editor of Transfusiology

#### Scientific Editor

Galstyan Gennady M., MD, PhD, DSc

#### Executive Editor of Haematology

Troitskaya Vera V., MD, PhD

#### Editorial Board:

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

#### Advisory Board

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

#### International Advisory Board

Bakhramov Saidzhalol M. (Tashkent, Uzbekistan), Idelson Lev I. (Jerusalem, Israel), Novak Vasily L. (Lviv, Ukraine), Perehrestenko Peter M. (Kiev, Ukraine)

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Охмат В.А., Коробова А.Г., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Клясова Г.А.* Раннее прекращение антимикробной терапии у больных острыми миелоидными лейкозами до завершения периода гранулоцитопении..... **4-10**
- Кривенко С.И.* Применение субстанций группоспецифических полисахаридов в производственной трансфузиологии **10-15**
- Хамаганова Е.Г., Паровичникова Е.Н., Кузьмина Л.А., Куликов С.М., Кузьмина Е.П., Юшкова А.А., Савченко В.Г.* Влияние генов киллерных иммуноглобулинподобных рецепторов и их HLA-лигандов на выживаемость больных острыми миелоидными лейкозами после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток..... **16-21**
- Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Воевода М.И., Чердынцева Н.В., Максимов В.Н.* Значение кандидатных маркеров генов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10, ИЛ-6 при терапии больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой..... **22-28**
- Суслова Т.А., Вавилов М.Н., Сташкевич Д.С., Беляева С.В., Хромова Е.Б., Евдокимов А.В., Горелова А.К., Бурмистрова А.Л.* Иммуногенетический профиль (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1) популяции русских Челябинской области..... **28-35**
- Зарубин М.В., Саратов О.Е., Жибурт Е.Б.* Стабильность термолabile факторов свертывания в свежемороженой плазме после ее размораживания..... **35-38**
- Пустовойт Я.С., Сурин В.Л., Зингерман Б.В., Горгидзе Л.А., Гемдзян Э.Г., Галстян Г.М.* Российский реестр лекарственных препаратов, применяемых у больных с нарушениями порфиринового обмена..... **38-43**

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Вотьякова О.М.* Помалидомид: новый иммуномодулирующий препарат для лечения рецидивов и рефрактерной множественной миеломы..... **44-52**

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Галстян Г.М., Колосова И.В., Модел С.В., Троицкая В.В., ОREL Е.Б.* Гепарининдуцированная тромбоцитопения у онкогематологических больных с миелотоксической тромбоцитопенией..... **53-57**

## ORIGINAL PAPERS

- Okhmat V.A., Korobova A.G., Parovichnikova E.N., Troitskaya V.V., Klyasova G.A.* Early discontinuation of antibiotic therapy in neutropenic patients with acute myeloid leukemia
- Krivenko S.I.* Use of group-specific polysaccharide substances in transfusiological production
- Khamaganova E.G., Parovichnikova E.N., Kuzmina L.A., Kulikov S.M., Kuzminova E.P., Yushkova A.A., Savchenko V.G.* Effects of killer immunoglobulin-like receptor genes and their HLA ligands on survival of patients with acute myeloid leukemias after allogenic hemopoietic stem cell transplantation
- Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Voevoda M.I., Cherdyntseva N.V., Maksimov V.N.* Significance of TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-6 candidate gene markers in R-CHOP therapy of patients with diffuse large B-cell lymphoma
- Suslova T.A., Vavilov M.N., Stashkevich D.S., Belyaeva S.V., Khromova E.B., Evdokimov A.V., Gorelova A.K., Burmistrova A.L.* Immunogenetic profile (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1) of the Russian population in Chelyabinsk region
- Zarubin M.V., Saratova O.E., Zhiburt E.B.* Stability of thermolabile clotting factors in fresh-frozen plasma after its defrosting
- Pustovoit Ya.S., Surin V.L., Zingerman B.V., Gorgidze L.A., Gemdzhyan E.G., Galstyan G.M.* The Russian Register of drugs used in patients with porphyrin metabolism disorders

## REVIEWS OF LITERATURE

- Votyakova O.M.* Pomalidomide: A new immunomodulator for therapy of multiple myeloma relapses and refractory disease

## CLINICAL OBSERVATIONS

- Galstyan G.M., Kolosova I.V., Model S.V., Troitskaya V.V., Orel E.B.* Heparin-induced thrombocytopenia in oncohematological patients with myelotoxic thrombocytopenia

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

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

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

© ОАО «Издательство «Медицина», 2015

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.155.392.8-036.11-085.33-07

### РАННЕЕ ПРЕКРАЩЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ ДО ЗАВЕРШЕНИЯ ПЕРИОДА ГРАНУЛОЦИТОПЕНИИ

Охмат В.А., Коробова А.Г., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Клясова Г.А.

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

**Резюме.** Цель работы – изучить возможность отмены антибиотиков (АБ) до завершения периода гранулоцитопении у больных с впервые выявленными острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) на этапах индукции и консолидации химиотерапии (ХТ). Проспективное исследование было проведено с 2013 по 2014 г. В исследование были включены 45 больных с впервые выявленными ОМЛ (медиана возраста 40 лет), имевших в общей сложности 125 курсов ХТ. Назначение АБ было включено в 117 (94%) курсов ХТ. АБ отменили до разрешения гранулоцитопении в 36 (31%) случаях (43% на индукции против 18% на консолидации;  $p = 0,004$ ). АБ были возобновлены в 12 (33%) из 36 курсов ХТ. Все рецидивы лихорадки в период гранулоцитопении возникли на этапе индукции, и не было ни одного случая в консолидации (46% против 0%;  $p = 0,009$ ). Рецидив лихорадки в индукции чаще развивался у больных, имевших меньшее число лейкоцитов ( $0,25 \cdot 10^9/\text{л}$  против  $0,8 \cdot 10^9/\text{л}$ ;  $p = 0,01$ ) и более короткий период гранулоцитопении (8 дней против 19 дней;  $p = 0,002$ ) в день отмены АБ, более продолжительный период гранулоцитопении между отменой АБ и ее разрешением (15,5 против 8,5 дней;  $p = 0,004$ ). Никто не умер при отмене АБ в период гранулоцитопении. Отмена АБ у больных ОМЛ до завершения гранулоцитопении является безопасной и не приводит к увеличению летальности. Необходимость в повторном назначении АБ возникла только в 33% случаев на этапе индукции у больных с глубокой и длительной гранулоцитопенией.

**Ключевые слова:** острый лейкоз; гранулоцитопения; нейтропения; отмена антибиотиков.

*Для цитирования:* Охмат В.А., Коробова А.Г., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Клясова Г.А. Раннее прекращение антимикробной терапии у больных с острыми миелоидными лейкозами до завершения периода гранулоцитопении. *Гематология и трансфузиология.* 2015; 60(3): 4-10.

#### EARLY DISCONTINUATION OF ANTIBIOTIC THERAPY IN NEUTROPENIC PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA

*Okhmat V.A., Korobova A.G., Parovichnikova E.N., Troitskaya V.V., Klyasova G.A.*

*Hematological Research Center, 125167, Moscow, Russia*

**Summary.** The objectives of this study were to evaluate the possibility of antibiotic (AB) discontinuation in neutropenic patients (pts) with *de novo* acute myeloid leukemia (AML) following induction and consolidation chemotherapy. The prospective study was performed from 2013 till 2014. A total of 45 pts (median age - 40 years) with *de novo* AML were included in the study. They received 125 chemotherapy cycles. The ABs were administered in 117 (94%) of chemotherapy cycles. The ABs were discontinued in 36 (31%) cycles in pts with persistent neutropenia (43% in induction vs. 18% in consolidation,  $p=0.004$ ). The ABs were restarted in 12 (33%) of 36 chemotherapy cycles. Fever relapsed on induction but not on consolidation (46% vs. 0%,  $p=0.009$ ). Fever relapses were more incident in patients with lower WBC ( $0.25 \cdot 10^9/\text{L}$  vs.  $0.8 \cdot 10^9/\text{L}$ ,  $p=0.01$ ) and shorter duration of neutropenia (8 vs. 19 days,  $p=0.002$ ) on the day of AB discontinuation, and after a longer period of neutropenia starting from AB discontinuation (15.5 vs. 8.5 days,  $p=0.004$ ). Nobody died if the ABs were discontinued before neutrophil recovery. Antibiotic discontinuation in neutropenic pts with AML was safe and did not increase mortality. Fever recurred only in 33% of pts with severe stubborn neutropenia during induction chemotherapy cycles.

**Key words:** acute leukemia; neutropenia; antibiotic discontinuation.

*Citation: Gematologiya i transfuziologiya.* 2015; 60(3): 4-10. (in Russian)

Современные программы химиотерапии (ХТ), а также адекватное сопроводительное лечение позволили кардинально улучшить выживаемость у пациентов с заболеваниями системы крови [1]. Наряду с

#### Для корреспонденции:

Клясова Галина Александровна, доктор мед. наук, профессор, заведующая научно-клинической лабораторией клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России.

Адрес: Москва, 125167, Новый Зыковский проезд, д. 4.

Телефон: +7(495) 612-51-81.

E-mail: klyasova.g@blood.ru.

#### Corresponding author:

Klyasova Galina, MD, PhD, Dsc, prof. (klyasova.g@blood.ru).

этим достижениями увеличился риск возникновения тяжелых инфекционных осложнений, вызванных более глубокой и длительной иммуносупрессией, а также широким использованием инвазивных лечебно-диагностических процедур в клинической практике.

Спектр микроорганизмов, ответственных за развитие инфекционных осложнений, периодически претерпевает изменения. В 1970-е годы преобладали грамотрицательные бактерии, в 1990-е годы – грамположительные, а в настоящее время вновь появилась тенденция к увеличению грамотрицательных микроорганизмов, среди которых ведущую позицию