

ранжировки гена. Перестройки других исследованных генов в ABC-подтипе диффузной В-ККЛ не обнаружены. В результате проведенного исследования был разработан алгоритм определения прогностически неблагоприятных подтипов диффузной В-ККЛ. На первом этапе он включал определение молекулярного подтипа с использованием алгоритма Hans. Добавление исследования экспрессии BCL-2 при GC-подтипе диффузной В-ККЛ позволило провести скрининг больных, которым оказалось необходимым проведение молекулярно-биологического исследования. При наличии гиперэкспрессии BCL-2 (более 70% опухолевых клеток), по нашим данным, риск выявления реаранжировки гена MYC

очень высок. Для ABC-типа представляется необходимым определение реаранжировки гена BCL-6. В исследованной группе больных прогностически неблагоприятный вариант GC-подтипа (BCL-2⁺/MYC⁺) встречался у 30% больных, а неблагоприятный вариант ABC-подтипа (BCL-6⁺) – у 45%.

Заключение. 17 больных диффузной В-ККЛ в исследованной группе (48,5%) имели молекулярно-генетические признаки потенциальной резистентности к стандартным схемам лечения с включением ритуксимаба (R-CHOP). Такая высокая частота прогностически неблагоприятных случаев в исследованной группе больных может быть обусловлена особенностями выборки и небольшим количеством вошедших в нее больных.

АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов у больных с ишемическим инсультом

Н.О. Сараева, Е.О. Андреева, Н.Т. Ковалева, Т.В. Плужникова

ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России;
ГБУЗ Иркутская ордена "Знак Почета" областная клиническая больница

Введение. В Российской Федерации заболеваемость инсультом остается высокой, а смертность от него занимает второе, а в некоторых регионах и первое место в общей структуре смертности населения. Среди инсультов ишемические составляют 70–80%. Одним из ведущих патогенетических факторов церебральной ишемии является нарушение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, что обуславливает развитие внутрисосудистого (артериального) тромбообразования. Механизм повышенного тромбообразования связан с одним из наиболее важных путей активации тромбоцитов – образованием в результате арахидонового каскада тромбоксана A₂, который осуществляет первую положительную обратную связь, а именно рекрутирует большое количество фибриногеновых рецепторов GPIIb/IIIa и усиливает сигнал активации, передаваемый к внутренним эффекторным структурам клетки. Ацетилсалициловая кислота (аспирин) является неселективным ингибитором метаболизма арахидоновой кислоты, поэтому она признана в настоящее время "золотым стандартом" антиагрегационной терапии и является основным антиагрегантным средством для лечения и предупреждения ишемических инсультов. Определение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов позволяет оценить степень активации тромбоцитов и адекватность проводимой антиагрегационной терапии. Цель работы – изучить АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов у больных с ишемическим инсультом.

Материалы и методы. В исследование было включено 47 больных с ишемическим инсультом (25 женщин и 22 мужчины, средний возраст составил 64,4 ± 2,1 года), находившихся в региональном сосудистом центре на базе Иркутской областной клинической больницы (ГУЗ ИОКБ). Все пациенты получали аспирин в дозе 125–250 мг/сут. Критерием оценки эффективности антиагрегантной терапии служило снижение

показателей агрегатограммы (процент агрегации) от исходных в 3–4 раза. Степень агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, оценивали по методу З.А. Габбасова и соавт., основанному на анализе флюктуаций светопропускания образца обогащенной тромбоцитами плазмы с добавлением индуктора АДФ, на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов LA230 "Биола". Нормальные пределы активности агрегационного процесса тромбоцитов с добавлением АДФ составляют 55–65% (условия выполнения методики стандартизовались в лаборатории гемостаза ГУЗ ИОКБ). Анализ результатов исследования проведен с помощью пакета статистических программ SPSS 6.0 (Statistical Package for the Social Science).

Результаты и обсуждение. АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов до начала терапии аспирином у обследуемых пациентов составила 75,5 ± 1,7%. Причем у 39 (83%) из 47 больных АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов была значительно выше нормы – 79,0 ± 1,8%. Через 7 дней терапии аспирином установлено, что АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов составила 37,8 ± 2,1%. У 12 (25,5%) больных доля АДФ-индуцированной агрегации оставалась высокой – 75,2 ± 1,1%. Этим 12 больным был назначен клопидогрел 75 мг/сут. Через 7 дней терапии клопидогрелем исследование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов показало, что доля агрегации тромбоцитов статистически значимо снизилась ($p < 0,0001$) и составила 25,6 ± 1,9%.

Заключение. Учитывая высокие показатели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у ¼ больных с ишемическим инсультом, необходимо для контроля антиагрегантной терапии у данной категории больных проводить исследование данного показателя агрегатограммы с целью определения адекватности медикаментозной коррекции.

Анализ антикоагулянтной активности ДНК аптамера RA36 с использованием плазмы человека, кроликов или крыс

Е.Ю. Савчик¹, Т.Б. Калинина¹, Н.Н. Дрозд¹, Н.Т. Мифтахова¹, В.А. Макаров¹, Е.Г. Завьялова^{2,3}, Е.Н. Лапшева², А.В. Бабий², Н.Н. Мудрик², Г.В. Павлова^{2,5}, А.В. Головин^{2,4}, А.М. Копылов³

¹ ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва; ² ООО АПТО-ФАРМ, Московская область; ³ Химический факультет и ⁴ Факультет биоинженерии и биоинформатики Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова;

⁵ Институт биологии гена РАН, Москва

Введение. Аптамеры – синтетические ДНК или РНК олигонуклеотиды, специфически связывающиеся с целевой молекулой. В настоящее время на стадии лабораторных и клинических испытаний проводят исследования ингибиторной активности синтетических аптамеров не только по отношению к тромбину (Т), но и к другим белкам свертывающей системы крови: фактору Виллебранда [J. Gilbert et al., 2007], фактору Ха [K. Bauer, 2008], фактору IXa [C. Rusconi et al., 2002], фактору VIIa [C. Rusconi et al., 2000.], протромбиназному комплексу [S. Buddai et al., 2010], активированному протеину С [S. Gal et al., 1998], активатору плазминогена урокиназного типа [D. Dupont et al., 2010]. Цель исследования – выбор адекватных методов определения антикоагулянтной (АК)

активности *in vitro* ДНК аптамера RA36 (RA36), добавленного в плазму человека, кроликов или крыс, в сравнении с рекомбинантным-гирудином (р-Г) и нефракционированным гепарином (НФГ).

Материалы и методы. Синтез RA36 проводили на колонках на основе CPG {BioAutomation, 5'-DMT-dG(dmf) MerMadecolumns, MM1-1200F-1, 1 μM, Lot.No: 025295-10}. Для оценки АК активности использовали водный раствор RA36 в концентрации 0,489 мМ преформированный в 10 мМ KCl. Анализ ингибирования амидолитической активности Т осуществляли по методу A. Teien и M. Lie. Время свертывания крови кроликов (BCK) оценивали по R. Lee и P. White. Время свертывания рекальцифицированной крови в

тесте активированное время рекальцификации крови (АВРК) определяли по W. Reno et al. Для получения бедной тромбоцитами плазмы человека, кроликов, крыс, кровь (с 0,11 М раствором цитрата натрия) центрифугировали при 1200–1400 г 15–20 мин. С помощью коагулометров Минилаб 701 М и наборов НПО "Ренам" оценивали свертывания плазмы в тестах времени рекальцификации (ВР), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПВ), тромбинового времени (ТВ).

Результаты и обсуждение. Амидолитическая активность Т по отношению к специфическому хромогенному субстрату не менялась при добавлении RA36 к буферу или плазме человека, кроликов, крыс в диапазоне концентраций 0,98–489 мкг/мл. Добавление к крови или плазме RA36 в концентрациях 0,22–1890 мкг/мл так же как и препаратов сравнения (р-Г 0,032–21 мкг/мл и НФГ 0,004–9,8 мкг/мл) приводило к удлинению времени свертывания в тестах ВСК (для одинакового эффекта RA36 требовалось в 20 и 67 раз больше, чем р-Г и НФГ; $p = 0,037$), АВРК (для одинакового эффекта RA36 требовалось в 20–50 и 16 раз больше, чем р-Г и НФГ; $p = 0,037$), ВР (для одинакового эффекта RA36 требо-

валось в 50–70 и 4–70 раз больше, чем р-Г и НФГ; $p = 0,037$), ПВ (для одинакового эффекта RA36 требовалось в 3–68 и 5–32 раз больше, чем р-Г и НФГ; $p = 0,037$), ТВ (для одинакового эффекта RA36 требовалось в 5–18 и 3–10 раз больше, чем р-Г и НФГ; $p = 0,037$), АЧТВ (для одинакового эффекта RA36 требовалось в 3–85 и 16–85 раз больше, чем р-Г и НФГ; $p = 0,037$).

Заключение. RA36 не ингибирует амидолитическую активность Т, что может свидетельствовать об отсутствии связи с каталитическим центром фермента. RA36 является АК прямого действия, по тесту ТВ (с плазмой человека) с силой эффекта соизмеримой с действием НФГ, но меньшей, чем у р-Г; в тестах ВСК, АВРК, ВР, ПВ и АЧТВ с силой эффекта меньшей, чем у НФГ и р-Г. Рекомендуемые тесты для анализа АК активности плазмы или крови кроликов и крыс, полученных после внутривенного болюсного введения RA36 – АЧТВ и ВР (плазма), АВРК (кровь). Для оценки фармакодинамических и фармакокинетических параметров RA36 необходимо провести внутривенное болюсное введение в следующем диапазоне доз: кроликам 3–34 мг/кг, крысам – 1–27 мг/кг. Расчетный диапазон доз для человека составляет 1–29 мг/кг.

Осложнения высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеточных линий при злокачественных лимфомах в раннем посттрансплантационном периоде

Сидорова Н.В., Мочкин Н.Е., Саржевский В.О., Банникова А.Е., Смирнова Е.Г., Д.С. Колесникова

Клиника гематологии и клеточной терапии им. А.А.Максимова ФГБУ Национальный медико-хирургический центр им. Н.И.Пирогова Минздравсоцразвития России, Москва

Введение. Трансплантация аутологичных стволовых клеточных линий (ауто-ТСКК) является эффективным методом лечения гематологических заболеваний, который однако сопряжен с высоким риском осложнений в раннем посттрансплантационном периоде преимущественно за счет токсических эффектов кондиционирующих режимов. Цель исследования – изучение профиля токсичности, а также частоту и структуру осложнений раннего посттрансплантационного периода у больных злокачественными лимфомами.

Материалы и методы. С декабря 2005 по декабрь 2011 г. в ФГБУ НМХЦ им. Н.И. Пирогова было выполнено 194 ауто-ТСКК, 142 – больным злокачественными лимфомами. Средний возраст больных составил 34 года (15–67 лет). 133 (93,7%) пациента имели общесоматический статус 0–I по ВОЗ. Лимфома Ходжкина была диагностирована у 90 (63,4%), неходжкинские лимфомы – у 52 (36,6%); стадия I – у 2 (1,4%), II – у 47 (33,1%), III – у 40 (28,2%), IV – у 53 (37,3%) больных. В-симптоматика в дебюте заболевания отмечалась у 96 (67,6%). В предтрансплантационном периоде химиотерапию провели 40 (28,2%) больным, химиолучевую терапию – 73 (51,4%), химиотерапию + ритуксимаб – 29 (20,4%). В качестве режима кондиционирования преобладала схема ВЕАМ – у 113 (93,7%).

Результаты и обсуждение. Для оценки токсических эффектов была использована шкала Common Toxicity Criteria NCIC. Средняя продолжительность агранулоцитоза составила 8,2 (2–47) дня, тромбоцитопении III–IV степени – 9,7 (2–46) дня. Анемия III степени зафиксирована у 77 (54,2%), IV степени – у 10 (7,1%). Инфекционные осложнения раз-

вились у 93 (66%) пациентов, из них нейтропеническая лихорадка зарегистрирована у 71 (76,3%), локализованная инфекция – у 23 (16,2%), сепсис – у 5 (6,3%) пациентов. Мукозиты развились у 113 (79,6%) пациентов, из них мукозит полости рта был отмечен у 28 (19,9%) больных, энтеропатия – у 40 (28,3%), сочетание мукозита и энтеропатии – у 45 (32%) больных. Гепатотоксичность III–IV степени отмечена у 4 (2,8%) больных. Другие виды токсичности (кардиотоксичность, нефротоксичность, кожная токсичность) зафиксированы у 16 (11,3%). Ранняя посттрансплантационная летальность – у 3 (2,1%). Ранние токсические эффекты режимов кондиционирования преимущественно возникали с дня +5 по день +8. Инфекционные осложнения – с дня +6 по день +9. Трансфузия аферезного тромбоконцентрата потребовалась 135 (95%) больных. В среднем для проведения 1 ауто-ТСКК использовано 2,69 дозы (1–12). Трансфузия эритроцитарной массы выполнена 82 (57,8%). В среднем для проведения 1 ауто-ТСКК использовано 1,65 дозы (1–17). У 8 (5,6%) больных потребовалась трансфузия свежемороженой плазмы (СЗП). Нутриционная поддержка (энтеральное и парентеральное питание) потребовалась 108 (77,1%) больным.

Заключение. Полученные результаты сопоставимы с международными данными. Ранние токсические эффекты связанные с кондиционированием возникали в период с дня +5 по день +8, а инфекционные осложнения с дня +6 по день +9. Органоспецифичность токсических эффектов зависела от механизма действия цитостатических препаратов использованных в режимах кондиционирования.

Особенности спленэктомии при массивной и гигантской спленомагии у больных с лимфо- и миелолифферативными заболеваниями

М. А. Силаев, С. Р. Карагюлян, С.А. Шутов, А.В. Точенов, Н.А. Веревкина

ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

Введение. Выраженные функциональные нарушения смежных органов при массивной (селезенка 25–29 см) и гигантской (30 см и более) спленомагии за счет размера и массы селезенки, прежде всего желудка и кишечника, обширные инфаркты селезенки в совокупности с сильнейшим абдоминальным дискомфортом, изменениям свободно-пространства брюшной и грудной полостей до и после спленэктомии (СЭ), выполнение операции у ослабленных, истощенных, анемизированных больных, с выраженными изменениями сердечно-сосудистой и дыхательных систем выделяют абдоминальную спленэктомию (АСЭ) при массив-

ных и гигантских размерах селезенки в отдельную научную и практическую задачу для хирурга, анестезиолога, трансфузиолога и гематолога. Цель исследования – систематизация хирургических приемов и стандартизация техники выполнения каждого этапа АСЭ для снижения травматичности операции и улучшения результатов хирургического лечения при массивных и гигантских размерах селезенки.

Материалы и методы. За период с 1989 по 2011 г. в отделении хирургии ФГБУ ГНЦ выполнено 389 абдоминальных спленэктомий, из них при массивной спленомагии – 261, при гигантской – 128. Большую часть оперированных больных