

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

составили пациенты с лимфолиферативными заболеваниями – 287 (73,8%), с миелолиферативными заболеваниями – 92 (23,6%). Мужчин 197, женщин 192 в возрасте от 15 до 87 лет, средний возраст составил 53,9 лет, старше 60 лет – 125 (32,1%). Все оперированные больные разделены на 2 основные группы. В 1-ю группу вошли 275 пациентов с массивной и гигантской спленомегалией, оперированные в период с 1989 по 2005 г.; во 2-ю группу включено 114 пациентов, спленэктомия у которых выполнена с 2006 по 2011 г. с использованием нового методического подхода. Максимальный размер удаленной селезенки составил 41 см, массой 9000 г.

Результаты и обсуждение. Использование предлагаемого методического подхода при выполнении АСЭ позволило: в 2,4 раза уменьшить количество послеоперационных осложнений (с 27 до 11,4%); в 2 раза снизить количество интраоперационных осложнений и число повторных оперативных вмешательств с целью ликвидации хирургических осложнений; сократить на 17% интраоперационную кровопотерю. Частота развития острого послеоперационного панкреатита уменьшилась в 4,6

раза (с 16 до 3,5%), внутрибрюшного кровотечения в 2,2 раза, поддиафрагмального абсцесса в 1,7 раза. Ранняя послеоперационная летальность составила 0%. Общее количество выполненных сочетанных операций при массивной и гигантской спленомегалии за последние 6 лет возросло в 2,7 раза по сравнению с предыдущими 17 годами. При гигантской спленомегалии щадящая техника выполнения абдоминальной спленэктомии позволила в 5,5 раза чаще выполнить сочетанные операции.

Заключение. Массивная и гигантская спленомегалия обуславливает технические трудности при выполнении абдоминальной спленэктомии и сопряжена с высоким риском осложнений (22%). Особенности стандартизированной техники выполнения СЭ у таких больных являются: использование широкого доступа с дополнительными разрезами; предварительное выделение и перевязка селезеночной артерии *in situ*; щадящее отделение хвоста поджелудочной железы от ворот селезенки; применение преимущественно лигатурного способа достижения локального гемостаза; установка дополнительного дренажа к ложу селезенки.

Экспрессия рецепторов к цитокинам на клетках костного мозга больных лимфомами как дополнительный молекулярный фактор прогноза опухолевой прогрессии

Н.В. Сворцова, Т.И. Поспелова, И.Б. Ковынев, О.Б. Серегина, В.Д. Коптев

ГБОУ ВПО Новосибирский Государственный медицинский университет, Минздравсоцразвития России

Введение. Известно, что цитокинам принадлежит важная роль в патогенезе лимфом: они могут быть производными неопластических клеток и действовать различными способами на злокачественно трансформированные или реактивные клетки. Разнообразные эффекты цитокинов реализуются при их взаимодействии со специфическими мембранными рецепторами. В последнее время появились многочисленные данные о наличии рецепторов цитокинов на опухолевых клетках. Экспрессия рецепторов во многих случаях сочетается со способностью опухолевых клеток продуцировать цитокины, что дает им возможность конкурировать с иммунокомпетентными клетками за интерлейкины, используя их для усиления собственного роста, что лежит в основе опухолевой прогрессии. Цель исследования – определение уровня экспрессии рецепторов к цитокинам (R-IL) (IL-1 β и IL-6) на клетках костного мозга (КМ) и оценка их участия в опухолевой прогрессии у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами (НХЗЛ).

Материалы и методы. Обследованы 26 больных НХЗЛ, из них у 10 (38,5%) была диагностирована фолликулярная лимфома, у 16 (61,5%) – диффузная В-крупноклеточная (средний возраст $44,4 \pm 2,4$ года). Иммуноцитохимическим методом изучали экспрессию опухолевыми клетками рецепторов к цитокинам (R-IL) (IL-1 и IL-6). Методом ИФА оценивали сывороточный уровень IL-1 β и IL-6.

Результаты и обсуждение. Выявлено, что экспрессия рецепторов к цитокинам отмечалась у всех исследованных больных, как на опухолевых лимфоидных клетках, так и на нормальных мононуклеарах костного мозга (МНК КМ), что, скорее всего, связано с плеiotропностью действия данных регуляторных молекул (R-IL-1 β – $44,5 \pm 9,2\%$ клеток, R-IL-6 – $36,6$

$\pm 6,5\%$ клеток). У 35,3% больных экспрессия R-IL на опухолевых клетках была низкой, а у 64,7% обследованных больных, напротив, повышена. У 30,5% больных, преимущественно диффузной В-крупноклеточной лимфомой, отмечено наличие растворимых форм R-IL-1 β , что коррелировало с резистентностью к проводимой терапии и плохим прогнозом заболевания, у 69,5% растворимых форм не рецепторов не определялось. У больных с высокой экспрессией рецепторов к цитокинам, уровень в сыворотке крови IL-6 и IL-1 β был статистически значимо выше, чем у пациентов с низким уровнем экспрессии рецепторов (для IL-6 – $59,4 \pm 10,0$ пкг/мл у больных НХЗЛ с высоким уровнем экспрессии R к IL-6 по сравнению с $35,5 \pm 4,8$ пкг/мл у больных НХЗЛ с низким уровнем экспрессии R к IL-6; для IL-1 β – $142,7 \pm 41,1$ пкг/мл по сравнению с $72,2 \pm 27,2$ пкг/мл; $p < 0,05$ соответственно), что указывает на способность опухолевых клеток синтезировать данные цитокины и экспрессировать рецепторы к ним для усиления собственной пролиферации. Следует также отметить, что уровень экспрессии R к IL-6 коррелировал с процентом лимфоидных клеток в костном мозге и уровнем данного цитокина в сыворотке крови ($r = 0,64$; $r = 0,76$ соответственно), что не исключает факт аутокринной и паракринной регуляции опухолевого роста у больных НХЗЛ.

Заключение. Параллельное исследование уровня цитокинов в сыворотке крови и экспрессии R-IL на поверхности опухолевых клеток дает ценную информацию об участии цитокинов в иммунопатогенезе и опухолевой прогрессии неходжкинских злокачественных лимфом, что позволяет использовать их в качестве дополнительного к международному прогностическому индексу (PI) факторов прогноза.

Исследование тромбодинамики у здоровых добровольцев

Н.П. Сошитова¹, А.Н. Баландина⁴, Е.Н. Липец², И.Д. Тарандовский⁴, И.А. Щербина³, Д.М. Полохов², А.В. Полетаев², И.И. Серебрянский¹, М.А. Пантелеев^{1,4}, Ф.И. Атауллаханов^{1,2,4}.

¹ ООО "ГемаКор"; ² ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России; ³ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздравсоцразвития России; ⁴ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва

Введение. Важной особенностью свертывания крови *in vivo* является пространственная неоднородность. Свертывание активируется локально, и сгусток распространяется от места активации вглубь сосуда, закрывая место повреждения. В нашей лаборатории была разработана методика наблюдения за ростом фибринового сгустка в пространстве, которая легла в основу нового теста состояния системы свертывания крови – тромбодинамики. Целью данного исследования было определение диапазонов нормальных значений параметров

Тромбодинамики и исследование зависимости параметров тромбодинамики от возраста и пола здоровых добровольцев. Ключевым принципом теста тромбодинамики является регистрация сигнала светорассеяния от растущего фибринового сгустка в неперемешиваемом тонком слое свободной от тромбоцитов плазмы, содержащей ингибитор контактной активации. Активация свертывания в тесте производится иммобилизованным на поверхности тканевым фактором.

Материалы и методы. В работе определялись следу-