

почечная недостаточность (ОПН) с уратной нефропатией ($n = 2$), ОПН с фосфатной нефропатией ($n = 3$), азотемия без снижения диуреза ($n = 6$). Интенсивная ПХТ сопровождалась проявлениями острой цитостатической токсичности: гипертермический синдром (68–82% больных), тяжелые мукозиты (61–80%), угнетение миелопоэза III–IV степени (73–83%), инфекционные осложнения (язвенно-некротический энтероколит, пневмоцистная пневмония, кандидозный сепсис). У 4 больных возникли проявления кишечной непроходимости, что требовало urgentной хирургической помощи с резекцией некротически-измененного участка кишки и наложения стомы. На первых этапах специфической терапии 8 (9,9%) больных умерли от осложнений опухолевого процесса и тяжелых сопутствующих инфекций, 3 (3,7%) больных – в результате прогрессирования лимфомы. Программная терапия в полном

объеме проведена у 68 детей, из них 58 (71,6%) больных находятся в ремиссии I, а у 10 (12,3%) – диагностирован ранний рецидив лимфомы. На фоне противорецидивного лечения ремиссия II достигнута только у 4 из 10 больных.

Заключение. Современные протоколы лечения НХЛ детского возраста, относящихся к группе высокоагрессивных неоплазий с быстрым диффузным ростом и ранней диссеминацией процесса, в частности, протоколы ВФМ-группы, высокоэффективны при условии своевременного и верного диагностирования варианта лимфомы и раннего начала цитостатической терапии. Результаты специфического лечения НХЛ определяются не только чувствительностью опухолевого процесса к химиотерапевтическим препаратам, но и адекватной сопроводительной терапией, которая направлена на раннее предупреждение и ликвидацию постцитостатических осложнений.

Тактика ведения больных гемофилией с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки

Н.И. Коняшина, О.П. Плющ, В.Ю. Зоренко, С.А. Шутов, Т.Ю. Полянская

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

Введение. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки является актуальной в связи с сохранением высокой заболеваемости и развитием тяжелых осложнений. Цель работы – выявление частоты встречаемости язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у больных гемофилией, изучение особенности течения осложнений и применение различных методов лечения.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 64 больных гемофилией А и В в возрасте 20–69 лет. тяжелую форму гемофилии с содержанием дефицитного фактора менее 2% имели 70% больных. Методы исследования – эзофагогастродуоденоскопия (ЭФГДС).

Результаты и обсуждение. Язвенная болезнь желудка диагностирована у 23 (36%), двенадцатиперстной кишки – у 36 (56%), сочетание язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки – у 5 (8%) больных. Язва локализовалась в антральном отделе желудка, субкардии и луковице двенадцатиперстной кишки. У всех больных наблюдалось желудочно-кишечное кровотечение. У 17 больных диагноз установлен впервые, до 5 лет – у 21, от 5 до 10 лет – у 15 и более 10 лет – у 11 больных. Заболевание выявлено преимущественно в молодом возрасте до 35 лет – у 42%, 36–50 лет – у 35%, старше 50 лет – у 23% больных. У 18 больных язвенная болезнь часто рецидивировала (3–4 обострения в год). Тактика ведения

больных включала: гемостатическую терапию концентратами факторов VIII/IX в объеме 30–40 МЕ/кг; эндоскопический гемостаз (язву локально обрабатывали орошением раствора 96° этилового спирта 3–4 мл и 1,0 мл адреналина 0,1%) и медикаментозную терапию. Противоязвенное лечение включало антисекреторную (омепрозол в дозе 20 мг 1 раз в сутки или рабепрозол 20 мг 1 раз в сутки) и антибактериальную терапию (кларитримидин 500 мг и метронидазол 500 мг 2 раза в сутки) в течение 7 дней. При отсутствии положительного результата у отдельных больных дополнительно назначали висмут субцитрат в дозе 240 мг 2 раза в сутки и метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки в сочетании с тетрациклином 500 мг 4 раза в сутки – 10–14 дней. Поддерживающую антисекреторную терапию проводили ранитидином в осенне-весенний период. В процессе диспансеризации выполняли ЭФГДС 2 раза в год.

Заключение. Частота встречаемости язвенной болезни у больных гемофилией составила 9,3%, что соответствует среднестатистическим данным у здоровых лиц. В 1,6 раз чаще встречается язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. Выявлено уменьшение до 50% числа рецидивов. У 32% больных они отсутствовали. Разработанная тактика ведения больных обеспечивает длительную и стойкую ремиссию, предупреждает прогрессирование заболевания и уменьшает опасные для жизни желудочно-кишечные кровотечения.

Персонализированное лечение больных гемофилией А

К.Г. Копылов, А.Н. Баландина, М.А. Кумскова, О.П. Плющ, В.Ю. Зоренко, Т.В. Северова, Н.И. Коняшина

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

Введение. В России насчитывается более 7500 больных гемофилией, которым проводят заместительную терапию факторами свертывания крови. В Гематологическом научном центре (ГНЦ) на домашнем лечении находится 455 больных, из них 186 (43%) взрослых, получающих профилактическое лечение. Индивидуальное определение дозы и режима введения препарата базируется на клиническом течении заболевания и фармакокинетических свойствах используемого препарата. Эти критерии часто являются недостаточно доказательными для определения программы заместительной терапии. Цель исследования – разработка научно-обоснованной модели заместительной терапии с использованием нанотехнологического метода тромбодинамики.

Материалы и методы. Больным гемофилией А (FVIII менее 1%) в возрасте от 20 до 65 лет ($n = 20$) для коррекции амбулаторного лечения проводили тест фармакокинетики и тромбодинамики. Взятые образцы соответствовали следующим временным интервалам: до введения 50 МЕ/кг FVIII, через 0,5; 1; 3; 6; 24; 48 и 72 ч. В каждой точке определяли АЧТВ и FVIII:C, а также оценивали стационарную скорость роста фибринового сгустка в тесте тромбодинамики.

Результаты и обсуждение. Выявлены значительные индивидуальные различия в тесте тромбодинамики между на-

блюдаемыми пациентами. Эти различия не могут быть отобраны в тесте фармакокинетики, но коррелируют с ним: чем меньше концентрация циркулирующего FVIII:C, тем ниже скорость пространственного роста сгустка. У 17 больных при достижении FVIII:C $110 \pm 15\%$ отмечено значительное увеличение пространственной скорости роста сгустка от 5–15 до $50 \pm 7 \mu\text{M}/\text{мин}$ (норма 16–30 $\mu\text{M}/\text{мин}$), наблюдаемое при гиперкоагуляционных состояниях у больных, не страдающих гемофилией. Через 3–6 ч у 10 больных скорость роста сгустка нормализуется и в течение 48 ч соответствует таковой у здоровых доноров, тогда как у 7 больных в течение 2-х суток наблюдается ее патологическое уменьшение до 9–12 $\mu\text{M}/\text{мин}$. У 3 больных, несмотря на низкие остаточные значения FVIII:C (ниже 10%) скоростные значения роста сгустка сохраняются выше верхних границ нормы, что свидетельствует о введении необоснованно большого количества FVIII. Значения АЧТВ у больных гемофилией, несмотря на высокое содержание FVIII в плазме, находящегося в пределах физиологической нормы, остаются удлиненными.

Заключение. Заместительная терапия у взрослых больных тяжелой формой гемофилии А по данным теста тромбодинамики не представляется однородной и у 50% больных не может быть стандартизирована и требует обоснованного персонали-

цированного подхода к проведению заместительной терапии. Это вызвано индивидуальными особенностями не только катаболизма ФVIII:С в тесте фармакокинетики, но и возможностью

его взаимодействия с другими белками плазмы, отвечающими за пространственно-скоростные характеристики роста сгустка, запускаемые через VIIa-ТФ в тесте тромбодинамики.

Дифференциация клинических фенотипов у больных тяжелой формой гемофилии А с использованием модифицированного теста генерации тромбина

К.Г. Копылов¹, И.Д. Тарандовский², М.А. Кумскова¹, А.Н. Баландина¹, О.П. Плющ¹, Т.В. Северова¹, Н.И. Коняшина¹.

¹ ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России;

² Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва

Введение. Клинические проявления геморрагического синдрома у больных, с тяжелой формой гемофилии, могут значительно варьировать между различными индивидами как по частоте их возникновения, так и по интенсивности. Большинство больных получают массивную заместительную терапию фактором ФVIII от 120 до 480 тыс. МЕ в год из-за частых рецидивов кровоизлияний, однако от 5 до 15% больных имеют "атипично-легкое" течение заболевания, несмотря на низкое содержание ФVIII:С в плазме. Механизмы, лежащие в основе формирования легкого фенотипа, остаются неизвестными. Возможность диагностики фенотипов позволит не только предсказать тяжесть клинического течения заболевания, но и определить объем предстоящей гемостатической терапии. Цель исследования – определение различия в работе системы гемостаза между легким и тяжелым клиническим фенотипом гемофилии А.

Материалы и методы. Исследование проводили у 20 взрослых больных, страдающих гемофилией А (ФVIII менее 1%); у 10 – с легким и у 10 с тяжелым клиническим фенотипом. При легком фенотипе отмечено отсутствие функциональных нарушений суставов и редкое использование антигемофильных препаратов с детского возраста. Проводили анализ состояния системы свертывания крови через 5 дней после последней инъекции ФVIII. Образцы крови забирали в пластиковые пробирки с цитратом натрия (рН 5,5) в соотношении и с трипсиновым ингибитором ФХII из кукурузы (конечная концентрация ингибитора в крови 200 мкг/мл). Ис-

пользовали следующие лабораторные методы: определение прокагулянтной активности ФVIII:С и АЧТВ; определение ингибитора к ФVIII; тест эндогенного тромбинового потенциала (на богатой и бедной тромбоцитами плазме: активация с помощью тканевого фактора и каолина); тромбозластография на цельной крови (активация тканевым фактором); определение пространственного роста сгустка-тромбодинамика (на бедной тромбоцитами плазме).

Результаты и обсуждение. Исследования, проведенные на бедной тромбоцитами плазме, не выявили различий между легким и тяжелым фенотипом заболевания, включая тест тромбодинамики и тромбозластографию. Тест генерации тромбина в богатой тромбоцитами плазме был модифицирован добавлением диметилсульфоксида (1,6%) с целью пролонгации процесса активации тромбоцитов.

Заключение. На тромбодинамике образуется два пика: первый за счет плазмы и фосфолипидов, второй за счет тромбоцитов. Амплитуда второго пика была выше у больных с легким фенотипом (42 ± 11 нМ), чем у больных, страдающих тяжелым клиническим фенотипом гемофилии (28 ± 10 нМ; $p < 0,02$).

Заключение. Полученные результаты исследований демонстрируют наличие компенсаторного механизма системы гемостаза благодаря участию тромбоцитарного звена в тесте генерации тромбина у больных тяжелой формой гемофилии А, имеющих легкий клинический фенотип. В то же время, в плазменном звене гемостаза не выявлено наличия каких-либо механизмов компенсации гемостаза.

Методика обработки и контроля качества биоматериала при трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

Е.В. Коротаев, А.А. Степанов, В.И. Рабинович, Л.П. Астахова, С.А. Пономарев

АУ Югорский НИИ клеточных технологий с банком стволовых клеток, Ханты- Мансийск

Введение. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) – является одним из эффективных методов лечения больных с различными формами гемобластозов. Одним из наиболее важных факторов, определяющих успех ауто-ТГСК, является количество способных к репродукции гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), трансплантированных больному. Основным методом контроля, позволяющим оценить количественный состав ГСК и их жизнеспособность в трансплантате, является проточная цитометрия. Однако, по различным данным, сходные методы криоконсервации трансплантационного материала приводят к значительно отличающимся друг от друга результатам. Существует необходимость оценить эти различия, а в дальнейшем определить их причины и оптимизировать технологические подходы. Цель исследования – оценка с помощью проточной цитометрии влияния общепринятой технологии замораживания и размораживания продукта лейкоцитафереза, проведенного у больных с онкогематологической патологией в ходе ауто-ТГСК, на количество в нем жизнеспособных ГСК.

Материалы и методы. Объектом исследования служил продукт лейкоцитафереза, предназначенный для ауто-ТГСК. Лейкоцитаферез осуществляли на аппарате Haemonetics MCS+ до получения общепринятой достаточной дозы ГСК (более 2×10^6 кл/кг). Продукт лейкоцитафереза, полученный за одну операцию лейкоцитафереза в асептических условиях распределяли в 5–6 криопакетов. Конечная концентрация криоконсерваната диметилсульфоксид (ДМСО),

введенного в криopakет, составила 7,5%. Криоконсервацию проводили на программном замораживателе по общепринятой методике с компенсацией выделения латентного тепла. Разморозку продукта лейкоцитафереза перед его ауто-трансфузией, осуществляли на водяной бане при температуре 37–40°C. Нами проведен ретроспективный сравнительный анализ количества жизнеспособных ГСК в продукте лейкоцитафереза, до его заморозки и после разморозки при 16 ауто-ТГСК. Исследованию подвергли 91 криopakет. До распределения продукта лейкоцитафереза по криopakетам, а также после его размораживания и трансфузии больному, но уже из каждого криopakета брали предварительно хорошо перемешанную аликвоту, для оценки количества жизнеспособных ГСК в трансплантационном материале. ГСК определяли методом проточной цитометрии на проточном цитометре Cytomics FC 500, с использованием набора реагентов Stem-Kit Reagents по международному протоколу ISHAGE.

Результаты и обсуждение. Сравнительный анализ количественного состава жизнеспособных ГСК в криopakетах ($n = 91$) показал среднюю выживаемость ГСК – $76,4 \pm 23,2\%$. При этом, количество трансплантированных ГСК всегда соответствовало рекомендуемой дозе – не менее 2×10^6 кл/кг.

Заключение. Значительная дисперсия полученных результатов свидетельствует о недостаточной управляемости применяемых технологий, а возможно, и методов контроля количества способных к репродукции ГСК.