

Жукушева Ш. Т., Максютова Н. В., Смирнова Н. Ю., Самигулова Н. Г.

*Кафедра интернатуры по терапии ГМУ;
Больница скорой медицинской помощи, г. Семей, Казахстан*

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МУТАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ В ГЕНАХ У БОЛЬНЫХ ИБС С АСПИРИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

Некоторые гены, мутации которых ассоциированы с нарушениями в системе гемостаза, являются аутосомно-доминантными, т.е. если не учитывать конкретную степень доминирования, само присутствие данного гена как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии определяет повышение риска развития системных артериальных тромбозов. Одним из них является наличие мутации гена Leu33Pro в гене ITGB3. Так, частота мутации Leu33Pro в гене ITGB3 по литературным данным составляет 16–25% в общей европейской популяции, сходные значения представлены и японскими авторами.

Материалы и методы. Проведено полное клинико-генетико-гемостазиологическое обследование 40 больных с верифицированным диагнозом острых нарушений коронарного кровообращения, включая нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда без зубца Q и с зубцом Q (17, 9 и 14 пациентов соответственно).

Наличие аспиринорезистентности оценивали путем проведения теста агрегации тромбоцитов. В качестве основного комплекса гемостазиологических обследований использовали тест агрегации тромбоцитов, АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, скрининг нарушений в системе протеина С и определение резистентности фактора V к протеину С.

Был осуществлен анализ частоты мутации генов-кандидатов у обследованных больных

и предварительное сравнение показателей сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза у больных с наличием мутантных аллелей генов-кандидатов.

В исследованной популяции этот факт подтверждается значимо большей частотой наличия мутантных вариантов генов-кандидатов у больных по отношению к литературным среднепопуляционным показателям. Далее был проведен анализ показателей системы гемостаза у лиц, длительное время получающих лечение ИБС с использованием в качестве средства первичной и вторичной профилактики аспирина.

Результаты и обсуждение. В нашем исследовании у больных ИБС частота мутантной аллели в гомозиготном состоянии составила 32,5%, в гетерозиготном — 15,0%. Наличие мутации гена ITGB3 как в гомо-, так и в гетерозиготной форме было ассоциировано с относительным превышением показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в группе обследованных больных. Так, степень превышения АДФ-индуцированной агрегации по индексу агрегации тромбоцитов (ИАТ) составила 21,5%, СИАТ — 18,5%. Напротив, индекс дезагрегации тромбоцитов у обследованных с мутантным генотипом имел тенденцию к снижению. Для выявления аспиринорезистентности использовалась агрегация тромбоцитов, индуцированная адреналином. В отношении контрольной группы её показатели были значительно увеличены

(СИАТ — на 22,3%, $p < 0,05$), однако обращало на себя внимание отсутствие существенных различий между группами больных с гомозиготным и гетерозиготным мутантным фенотипом.

Показатели Парус-теста и определение фактора V-PC также продемонстрировали наличие статистически значимых различий в зависимости от выявленной мутации гена ITGB3. Несколько более выраженными они были при гомозиготном мутантном фенотипе (на 28,9% и 25,6% по отношению к группе с гомозиготным нормальным фенотипом, $p < 0,05$ в обоих случаях).

Выводы. В обследованной группе были выявлены статистически значимые различия показателей системы гемостаза у больных казахской национальности, связанные с наличием мутации Leu33Pro в гене ITGB3, причем степень нарушений адреналин-зависимой агрегации несколько превосходила нарушения АДФ-зависимой. Таким образом, предварительные данные дают некоторые основания связывать данную мутацию с развитием аспиринорезистентности.

Козлов А. А., Берковский А. Л., Бабенко С. В., Тихомирова К. В., Кишинец Р. С.

НПО «Ренам» МБООИ «Общество больных гемофилией», Москва

ВНУТРИЛАБОРАТОРНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА КОАГУЛОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

В настоящее время антикоагулянтная терапия является одним из самых востребованных подходов в современной практической медицине. Применение антикоагулянтов часто требует тщательного лабораторного мониторинга, который невозможен без обеспечения должного уровня внутрилабораторного контроля качества исследований.

Выделяют две основные группы антикоагулянтных препаратов: прямого и непрямого действия. Первые действуют путем непосредственного ингибирования тромбина и других факторов свертывания. Вторая группа антикоагулянтов — это вещества непрямого длительного действия, которые нарушают образование в печени активной формы витамина К. Трудности при лечении непрямыми оральными антикоагулянтами заключаются в необходимости выбора такой оптимальной дозы препарата, которая обеспечивала бы предотвращение тромбообразования, не вызывая при этом кровотечения.

По рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для контроля терапии непрямыми оральными антикоагулянтами необходимо определять Международное Нормализованное Отношение (МНО). Метод определения МНО был принят ВОЗ в 1983 г. и введен в клиническую практику с целью стандартизации результатов определения протромбинового времени (ПВ). МНО рассчитывается по формуле $MHO = (PBP/PV_{100\%})^{MIЧ}$, где ПВп — ПВ плазмы пациента (сек), $PV_{100\%}$ — среднее нормальное ПВ (сек), МИЧ — Международный Индекс Чувствительности.

В целом, широкое внедрение определения МНО в мире в последние годы привело к значительному улучшению качества контроля антикоагулянтной терапии. Тем не менее, для получения адекватных результатов требуется точность и правильность определения сразу нескольких величин, входящих в формулу расчета МНО — ПВ, $PV_{100\%}$ и МИЧ.

Среди параметров, влияющих на точность определения МНО, Институт Клинических и Лабораторных Стандартов (CLSI) выделяет погрешность определения МИЧ тромбопластина производителем: в результате накопления систематических ошибок каждой стадии калибровки у некоторых производителей конечное значение МИЧ тромбопластина уже может нести в себе погрешность 10% и более. Допустимо использование тромбопластинов с МИЧ от 0,9 до 1,7.

Использование неточного значения $PV_{100\%}$ также может оказывать влияние на значение МНО, приводя к его систематическому завышению или занижению. Следует помнить, что само по себе значение ПВ нормальной лиофилизированной плазмы в общем случае не равно $PV_{100\%}$ и требует дополнительной корректировки согласно рекомендациям производителя.

Кроме того, важно точно измерить ПВ плазмы пациента, не допустив ошибок на преаналитическом и аналитическом (лабораторном) этапах исследования. На результаты определения ПВ влияет также концентрация используемого при взятии крови антикоагулянта. В настоящее время по рекомендациям CLSI при выполнении коагулологических исследований предпочти-