

*Шмелева В. М., Головина О. Г., Наместников Ю. А., Матвиенко О. Ю.,  
Салтыкова Н. Б., Солдатенков В. Е., Папаян Л. П.*

*ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА, Санкт-Петербург*

## **ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ПРОТИВОТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ С ПОМОЩЬЮ КАЛИБРОВАННОЙ АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ ТРОМБОГРАММЫ**

В последние годы значительный научный и практический интерес вызывает такой интегральный метод оценки состояния гемостаза как тест генерации тромбина (ТГТ). В стандартной постановке ТГТ учитывает влияние антитромбина на генерацию тромбина, а постановка теста с добавлением тромбомодулина (ТМ), являющегося активатором работы системы протеина С,

позволяет оценить вклад последнего в снижение эндогенного гемостатического потенциала.

**Целью настоящей работы** было оценить с помощью теста генерации тромбина эндогенный гемостатический потенциал у пациентов, получающих терапию антикоагулянтами непрямого действия (АНД) разной интенсивности. Постановка и анализ результатов ТГТ выполня-

лись по методике Hemker H. Для параллельной постановки с и без ТМ применялся PPP reagent +/-ТМ (Thrombinoscope BV, Maastricht, The Netherlands). Обследовано 54 пациента с венозным тромбозом (М/Ж 30/24, средний возраст  $58,2 \pm 14,8$  г.) и 28 здоровых волонтеров. В исследование были включены пациенты с длительностью приема АНД не менее 6 месяцев, среди них 19 больных получавших варфарин в дозах, обеспечивающих международное нормализованное отношение (МНО) в пределах 1,5–1,9, 15 пациентов с МНО в оптимальном терапевтическом интервале 2,0–3,4 и 20 пациентов с более низкими значениями МНО (0,9–1,4). В последней подгруппе проводилось постепенное снижение дозы варфарина вплоть до полной отмены и последующим наблюдением за больными в течение года. Статистический анализ выполнен с помощью пакета STATISTICA 6.1.

**Результаты.** Показатели Lag time (время инициации свертывания, мин), ЕТР (эндогенный тромбиновый потенциал, нМоль\*мин), РНТ (Peak height for thrombin, нМоль) и ttPeak (time to Peak, мин), полученные в параллельной постановке с и без ТМ демонстрировали высокую степень корреляции ( $R$  в интервале от 0,93 до 0,98,  $p < 0,05$ ). Сильная обратная корреляция отмечалась между МНО и ЕТР при обоих вариантах постановки ТГТ: без и с добавлением ТМ ( $R = -0,85$  и  $R = -0,79$ , соответственно,  $p < 0,05$ ), а также между МНО и РНТ ( $R = -0,84$  и  $R = -0,79$ , соответственно,  $p < 0,05$ ). Показатели Lag time и ttPeak демонстрировали положительную корреляцию с МНО как в отсутствие ТМ ( $R = 0,61$  и  $R = 0,57$ , соответственно,  $p < 0,05$ ), так и при добавлении ТМ ( $R = 0,60$  и  $R = 0,59$ , соответственно,  $p < 0,05$ ). Показатели Lag-time, ЕТР, РНТ и ttPeak при постановке ТГТ без ТМ в контроле составили  $2,9 \pm 0,5$ ,  $1731,4 \pm 253,7$ ,  $292,3 \pm 50,0$  и  $6,1 \pm 0,9$ , соответственно; у пациентов с МНО 2,0–3,4— $12,6 \pm 9,3$ ,  $358,1 \pm 210,4$ ,  $66,5 \pm 39,2$  и  $15,9 \pm 11,0$  соответственно и у пациентов с МНО 1,5–1,9— $6,1 \pm 0,9$ ,  $642 \pm 129$ ,  $118 \pm 22,1$  и  $9,0 \pm 0,8$ , соответственно. При этом достовер-

ное снижение эндогенного гемостатического потенциала по сравнению с контролем отмечалось в обеих подгруппах больных ( $p < 0,0001$ ). У одного из пациентов при МНО=2,8 в обоих вариантах постановки: (без и с добавлением ТМ) показатели ЕТР и РНТ были значительно снижены (73 и 71 нМоль\*мин; 4,6 и 4,9 нМоль, соответственно), а lag-time и ttPeak — значительно увеличены (31,0 и 24,3 мин; 41,6 и 34,3 мин., соответственно). Полученные данные позволили снизить дозу АНД и избежать геморрагических осложнений. Значения ЕТР выше 95% перцентиля в контрольной группе ( $>2114$  нМоль\*мин без ТМ и  $>1433$  нМоль\*мин с ТМ) трактовались, как повышенные и были выявлены у 2 больных (оба с МНО=1). Пациент с повышенным значением ЕТР (2257 нМоль\*мин) в постановке ТГТ без ТМ и нормальным ЕТР в постановке с ТМ (1210 нМоль\*мин) не имел тромботических осложнений в последующие 12 месяцев наблюдения, несмотря на отмену варфарина. У второго из этих двух больных, имевшего ЕТР 2343 нМоль\*мин без ТМ и, что важно, 1603 нМоль\*мин в постановке ТГТ с ТМ (т.е. оба показателя были выше 95% перцентиля в контрольной группе), несмотря на пролонгацию терапии варфарином, через 12 месяцев имел место тромботический эпизод.

Таким образом, ТГТ в обоих вариантах постановки: (без и с добавлением ТМ) демонстрирует высокую степень корреляции с МНО — общепринятым стандартом лабораторного контроля терапии АНД. Параллельная постановка теста генерации тромбина с и без ТМ позволяет судить о степени угнетения активности системы протена С у пациентов, получающих АНД и более точно оценивать эффективность профилактики тромбообразования. В целом полученные данные свидетельствуют о целесообразности использования калиброванной автоматизированной тромбограммы для индивидуализации проводимой терапии и оценки риска развития возможных осложнений, как тромботических, так и геморрагических.