

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

А. В. Андриенко, Д. С. Бубликов. К вопросу подсчета количества тромбоцитов у больных ревматологического профиля. ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ, Барнаул

На фоне базисной терапии метотрексатом (МТ) возможно миелосупрессивное действие, обусловленное фолатдефицитом, в связи с чем, проводят контроль форменных элементов крови, в частности, количества тромбоцитов.

Цель исследования – изучить возможность использования подсчета количества тромбоцитов для контроля безопасности базисной терапии МТ у ревматологических больных.

Задачи исследования: 1. оценить разницу количества тромбоцитов при подсчете с использованием автоматизированных методик и по Фонио; 2. оценить влияние МТ на количество тромбоцитов у больных ревматологического профиля.

Нами обследованы больные ($n = 17$) городского ревматологического центра г. Барнаула. Пациенты были разделены на 2 группы: получавшие МТ ($n = 9$) и не получавшие МТ ($n = 8$). Количество тромбоцитов определяли на автоматическом гемоанализаторе и по Фонио.

При подсчете с помощью обеих методик количество тромбоцитов составило $150,11 \pm 82,77 \cdot 10^9/\text{л}$ в группе больных, получавших МТ, и $300,25 \pm 95,72 \cdot 10^9/\text{л}$, среди не получавших МТ пациентов.

Количество тромбоцитов при подсчете на автоматическом гемоанализаторе и по Фонио статистически значимо не отличалось ($p > 0,05$).

МТ вызывает снижение количества тромбоцитов. Различия статистически значимы при $p < 0,01$.

Для своевременной диагностики фолатдефицита при назначении МТ целесообразен подсчет количества тромбоцитов.

Ю. А. Ахмадуллина, Ю. Р. Гайсина, Г. А. Идрисова, А. Ж. Гильманов, А. Р. Мавзютов. **О реакции тромбоцитарного звена на эндотоксикоз, ассоциированный с бактериальным вагинозом.** ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ, Уфа

При дисбиозе влагалища происходит замещение нормальной лактофлоры на условно-патогенные, преимущественно грамотрицательные бактерии. С действием липополисахарида (ЛПС), входящего в состав их клеточной стенки, связывают патогенез целого ряда заболеваний инфекционного и неинфекционного генеза. Одной из основных мишеней действия микробных ЛПС являются тромбоциты: значительная их часть, связав ЛПС, секвестрируется в легких и печени, где обеспечивает передачу ЛПС макро- и микрофагам. Одновременно возрастает адгезивно-агрегационная активность тромбоцитов, образуются микроагрегаты.

Цель исследования – изучение отдельных параметров тромбоцитарного звена у женщин фертильного возраста с бактериальным вагинозом (БВ). Обследована 151 женщина в возрасте 18–45 лет, в том числе 68 здоровых женщин без признаков БВ (контрольная группа) и 83 пациентки с лабораторно верифицированным диагнозом БВ (54,9% от общего количества), разделенные на три подгруппы: 25 женщин (30,1%) с первой степенью дисбиоза; 28 пациенток (33,7%) со второй степенью; 30 женщин (36,2%) – с третьей степенью дисбиоза влагалища. Количество тромбоцитов (PLT) в периферической крови и тромбоцитарные индексы (PCT, MPV, PDWc) определялись на гематологическом анализаторе Abacus Junior (Diatron, Австрия), агрегационная активность – на лазерном агрегометре «Биола» (Россия), уровень sPECAM-1 в плазме – методом ИФА (тест-системы фирмы Technoclone, Австрия).

Проведенные исследования показали, что количество тромбоцитов у пациенток с БВ не выходит за пределы физио-

логических значений ($150\text{--}380$) $\cdot 10^9/\text{л}$. Вместе с тем заметна тенденция к снижению их количества при БВ (на 7,1–11,3% от контрольного уровня), хотя четкой зависимости от выраженности дисбиоза не наблюдается. Это не исключает вовлечения тромбоцитарного звена в эндотоксические реакции, поскольку при их небольшой выраженности элиминация части клеток из кровяного русла с секвестрацией в селезенке, печени и легких может сопровождаться ускорением выхода тромбоцитов из костного мозга ввиду его стимуляции или раздражения липополисахаридами.

Агрегационная способность тромбоцитов (индуктор – 0,2 мМ АДФ) у пациенток с дисбиозом влагалища, как и у здоровых женщин, не выходила за физиологические пределы, но отмечалось достоверное снижение агрегации (на 10,2%) у пациенток с БВ III степени по сравнению с группой контроля и с дисбиозом I степени, что не противоречит данным о нарушениях агрегационного потенциала тромбоцитов при активной фиксации эндотоксина.

Для оценки степени раздражения/повреждения тромбоцитов у пациенток с БВ определялся уровень sPECAM-1 – эндотелиальной молекулы адгезии тромбоцитов (CD13), которая принадлежит к семейству иммуноглобулинов и играет роль в воспалительных процессах. У женщин с БВ и в контрольной группе концентрация sPECAM-1 сохранялась в референтных пределах ($42,8\text{--}91,0$ нг/мл), но отмечалось ее достоверное увеличение при БВ III степени (на 22,1–49,3% по отношению к остальным группам), что указывает на активацию тромбоцитов и клеток эндотелия с экспрессией CD13 на их поверхности и, соответственно, на более высокую степень «готовности» к адгезии и агрегации тромбоцитов. При дисбиозе I и II степени, несмотря на значительный разброс данных, также прослеживалась тенденция к росту концентрации растворимых молекул адгезии PECAM-1.

Проведенные исследования показали, что существенных изменений основных показателей тромбоцитарного звена у женщин с БВ не наблюдается. Можно предположить, что отсутствие выраженной реакции связано со значительной продолжительностью дисбиотического процесса, при которой иммунные механизмы компенсируют системную эндотоксинемию, и попадающие в кровоток небольшие количества ЛПС не вызывают выраженного угнетения тромбоцитарного ростка. Вместе с тем, при наличии отягчающих факторов, возможны нарушение функции клеток и склонность к микротромбозам.

Т. П. Бондарь, А. Ю. Муратова, Е. О. Цатурян. **Изменение показателей плазменного гемостаза у женщин с тромбогеморрагическими осложнениями в акушерской практике.** ФГБОУ ВПО Ставропольский государственный университет

Во время беременности происходят адаптационные изменения в системе гемостаза, особую роль в повышении риска развития тромбозов играют врожденные и приобретенные дефекты системы гемостаза, которые потенцируют состояние гиперкоагуляции с тенденцией к развитию тромбозов.

Цель исследования – изучить динамику показателей плазменного гемостаза у женщин с проявлениями тромбофилии в III триместре беременности до начала родовой деятельности, через 3 ч после родов и на 5–е сутки. Обследовано 408 женщин, из них 152 – без патологии гемостаза и 256 с клиническими проявлениями тромбофилии. Показатели гемостаза исследовали на автоматическом коагулометрическом анализаторе ACL 7000 фирмы Instrumentation Laboratory (США). У всех беременных женщин активация плазменного гемостаза наблюдалась до начала родовой деятельности, наибольшие изменения наблюдались в день родов, нормализация отмече-

на на 5 сутки. Наибольшее усиление активности плазменных факторов внешнего и внутреннего путей образования протромбиназы выявлено у пациенток с тромбофилиями, о чем свидетельствовало достоверно увеличение ПТИ и укорочение параметров ПВ, АЧТВ и АВР ($p \leq 0,001$), по сравнению с данными здоровых женщин. Отмечена интенсификация процессов тромбообразования, о чем говорят повышение уровня РФМК и D-димера в среднем на 50%. Повышение коагуляционного потенциала отражалось в 2-кратном увеличении концентрации фибриногена (до 5,8 г/л) в плазме до родов и сопровождалось угнетением фибринолитической и анти-тромбиновой активности плазмы. Установленные показатели плазменного гемостаза можно использовать как контрольные для оценки риска возникновения тромбогенных осложнений, обоснования целенаправленного применения противотромботических препаратов и антикоагулянтов.

Т. П. Бондарь, Л. А. Эльмесова. Оценка функционально-го состояния эритроцитов в диагностике гемореологических нарушений при СД 2 типа. ФБГОУ ВПО Ставропольский государственный университет

Нарушение текучести крови, определяемой совокупностью функционального состояния эритроцитов (Эр), вязкости и осмолярности плазмы крови формирует гипоксические состояния при хронической гипергликемии. Прогрессирование сахарного диабета (СД) 2 типа сопровождается функционально-структурными изменениями мембраны Эр. Высокий уровень смертности и инвалидизации от осложнений СД определяет актуальность исследования, целью которой явилась оценка значения морфофункционального состояния Эр в диагностике реологических нарушений у больных СД 2 типа. Морфофункциональные характеристики Эр изучали по осмотической резистентности (метод Л. И. Идельсона), элонгации Эр [лазерная дифрактометрия (Rheodyn-SSD)] агрегации Эр [агрегометр Эр типа МА 1 (Myrenne, Германия)]. Компьютерную морфометрию Эр оценивали с помощью комплекса «МЕКОС-Ц». Обследовано 56 больных СД 2 типа в день поступления в эндокринологическое отделение. В обследование включены больные с установленным диагнозом СД 2 типа продолжительностью более 1 года и уровнем глюкозы крови более чем 7,2 ммоль/л. Выявлено, что у больных СД 2 типа имеются лабораторные признаки гипохромной анемии, выявлено снижение деформативности при давлении от 0,3 до 60 Ра, что показывает зависимость элонгации Эр от токсического воздействия глюкозы на клеточную мембрану, также установлено достоверное снижение осмотической стойкости Эр и повышение агрегации при малой и большой скорости сдвига. При этом отмечается снижение доли дискоцитов до 89%, уменьшение диаметра Эр до 6,9 мкм, высокий процент анизоцитоза и пойкилоцитоза. Установлена взаимосвязь между количеством деформированных Эр и выраженностью нарушения элонгации Эр ($r = -0,572$; $p < 0,01$) и повышением агрегации Эр ($r = 0,461$; $p \leq 0,01$).

Таким образом, включение в алгоритм обследования больных с СД 2 типа показателей морфофункционального состояния Эр позволит своевременно оценить причины нарушения реологических свойств крови и назначить адекватную терапию.

У. В. Зыкова, И. А. Ольховский, Т. Н. Субботина. Хронометрические коагуляционные тесты и параметры пространственного роста сгустка у бессимптомных носителей тромбогенных полиморфизмов. Красноярский филиал ФГБУЗ ГНЦ Минздравсоцразвития РФ, КНЦ СО РАН, Сибирский федеральный университет, Красноярск

Цель работы – оценка возможности определения фенотипических лабораторных проявлений носительства тромбогенных мутаций на доклинической стадии. В исследовании добровольно участвовали 115 женщин от 15 до 35 лет (Me = 19,5 лет). Группы сравнения формировались в зависимости от результатов анкетирования, осмотра врача-гематолога,

а также от наличия тромбогенных полиморфизмов в генах коагуляционного фактора II – протромбина (FII, 20210 G → A; rs1799963), фактора V (FV, генотип Лейден, 1691 G → A; rs6025), термолabileного варианта метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR, 677C → T; rs1801113), ингибитора активатора плазминогена (PAI-1, -675 5G/4G; rs2368564) и в гене коагуляционного фактора VII (FVII, 10976 G → A; rs6046), определяющего противоположную гипокоагуляционную предрасположенность. Всем участникам проводилось исследование гемостаза – оценка ПТИ, АЧТВ, фибриногена по Клаусу, активности антитромбина III и плазминогена, работы системы протеинов C и S на коагулометре Sysmex CA-560, отдельную аликвоту супернатанта использовали для проведения орто-фенантролинового теста с целью определения концентрации РФМК. Выборочно у 30 девушек, не имеющих отклонений в параметрах стандартной коагулограммы и не принимающих оральные контрацептивы, проводили дополнительное исследование «тромбодинамики» на приборе регистрации пространственного роста сгустка (ПРС). При анализе результатов исследования исключались лица, с гомо- и гетерозиготным полиморфизмом FVII, в связи с имеющимися данными о его тромбопротекторном значении.

В большинстве случаев в группах с различными сочетаниями выявляемых тромбогенных полиморфизмов результаты хронометрических тестов соответствовали норме. Относительно небольшие, но значимые ($p > 0,05$) отклонения от результатов у лиц без тромбогенных мутаций, отмечались лишь в группе с установленной мутацией протромбина (ПТИ, АТ III и РФМК) и FV Лейден (ПТИ, АЧТВ, АТ III, резистентность протеина C, РФМК), и более выражено в группе пациенток имеющих мутацию Лейдена и принимающих оральные контрацептивы.

При оценке результатов теста тромбодинамики показано, что у лиц с фактором Лейдена все параметры ПРС находятся в зоне гиперкоагуляционного сдвига, демонстрируя увеличенные скорости роста сгустка ($p < 0,05$) и появления спонтанных сгустков в реакционной кювете ($p < 0,001$). У пациенток с мутацией в гене FII аналогичным образом проявлялась гиперкоагуляция по параметрам ПРС. Одновременно у девушек с наличием полиморфизма в гене MTHFR в гомозиготной форме выявлено достоверное увеличение скоростных показателей ПРС по сравнению с соответствующей группой в гетерозиготной форме ($p < 0,01$). Схожая закономерность наблюдается при сравнении результатов скорости роста сгустка между группами девушек с гетерозиготной формой полиморфизма PAI-1 и гомозиготой MTHFR.

Таким, образом, применение метода ПРС может быть оправдано на доклиническом этапе у пациентов с наследственными формами тромбофилий в качестве возможного теста, отражающего интегральные характеристики резерва регуляции гемостаза.

Г. В. Кориунов, Д. М. Пучиньян, С. Г. Шахматова. О дополнительных критериях риска тромбогенных осложнений при эндопротезировании тазобедренных суставов. ФГБУ «Саратовский НИИТО» Минздравсоцразвития РФ

Актуальность проблемы послеоперационных тромбозов не снижает даже соблюдение антитромботического протокола. Выявление дополнительных факторов риска послеоперационного тромбообразования формирует основу для разработки адекватных патогенетически обоснованных методов профилактики.

Цель – выявление дополнительных факторов риска послеоперационного тромбообразования при протезировании крупных суставов.

Обследована группа больных ($n = 24$) с коксартрозом перед операцией эндопротезирования тазобедренного сустава с установленным «декомпенсированным» состоянием, для которых характерны активация функции эндотелия и повышенный уровень неоптерина. В сыворотке крови пациентов до и после операции исследовали коагуляционные показатели

[коагулометр «Thrombotimer 4» (Германия), тромбозластограф «TEG 5000» (США), уровень D-димера], содержание межклеточных молекул адгезии sICAM-1 и неоптерина ИФА – с использованием ридера «Antgos 2020» и наборов «Bender Med System» (Австрия).

Хирургическая агрессия приводит к срыву мобилизации резервных возможностей регуляторных систем организма, сопровождаемых более высоким риском развития тромбофилии, о чем свидетельствует обнаружение D-димера в критических величинах (более 500 мкг/л) в 90% наблюдений.

Пациенты с «декомпенсированным» состоянием организма, определяемым по содержанию sICAM и неоптерина, имеют высокий риск развития послеоперационной тромбофилии.

В качестве дополнительного критерия высокого риска развития послеоперационной тромбофилии следует исследовать уровни sICAM и неоптерина.

Ю. А. Косякова, И. Л. Давыдкин, Н. И. Гергель, И. А. Селезнева, О. А. Николаева. Лабораторные критерии для оценки прогноза кровотечений у больных гемофилией. ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ

Актуальной проблемой гемофилии остается поиск предикторов и факторов риска развития кровотечений. В литературе есть единичные примеры. У больных гемофилией при повышении активности плазминогена на 10% риск кровоизлияний увеличивается в 10 раз. Цель исследования – выяснение прогностического значения изменений лабораторных показателей у больных гемофилией при кровотечениях.

Обследовано 142 больных гемофилией, госпитализированных по поводу кровотечений. Исследования крови выполнены на гематологическом анализаторе «Sysmex KX-21», коагулометре «STA-Compart» («Roche»). Агрегацию тромбоцитов исследовали с АДФ, коллагеном, УИА.

У 38% больных гемофилией при кровотечениях развилась железодефицитная анемия. У больных с анемией уровень дефицитного фактора свертывания крови, равный $1,76 \pm 0,82\%$, был ниже ($p = 0,033$), чем у больных без анемии ($3,37 \pm 1,05\%$). Расчет относительных рисков показал, что развитие анемии вероятно при увеличении показателя АПТВ более 80 с, снижении ПТИ менее 100%, увеличении количества тромбоцитов более $300 \cdot 10^9/л$, изменении объема тромбоцитов менее 7 фл и более 10 фл, удлинении времени АДФ-агрегации тромбоцитов. При кровотечении у больных гемофилией без анемии обнаружено увеличение показателей протромбинового индекса и содержания фибриногена, снижение антитромбина III до $93,7 \pm 3,6\%$ ($p = 0,04$). У больных гемофилией с анемией таких компенсаторных реакций системы гемостаза не отмечено. Следовательно, у больных гемофилией при кровотечении нормальные значения фибриногена, ПТИ и антитромбина III прогностически неблагоприятны.

Е. Р. Кулюцина, В. П. Савельев, Л. А. Сорокина, О. А. Глебова. Динамика гемостазиологических показателей у пациентов с сосудистой деменцией. ГБОУ ДПО Пензенский институт усовершенствования врачей Минздравсоцразвития РФ, ГБУЗ Областная психиатрическая больница им. К. Р. Еврафова, Пенза

Актуальность изучения проблемы лабораторной диагностики сосудистой деменции связана с выбором оптимальных методов контроля за лечением и выявления маркеров риска ее развития, что связано с омоложением данной патологии и ростом числа пациентов, страдающих когнитивными нарушениями.

Целью исследования оценить эффективность лабораторного обследования больных с сосудистой деменцией с учетом методов оценки гемостаза на основе современных подходов к тактике ведения больных и унификации оптимальных режимов лечебно-диагностического процесса в условиях специализированного стационара.

Под наблюдением находился 21 пациент с сосудистой деменцией (18 женщин и 3 мужчин) в возрасте от 81 до 94 лет, находившихся на стационарном лечении в психотерапевтическом отделении психиатрической больницы. В основе сосудистой деменции зачастую лежат церебральные повреждения, связанные с острыми и хроническими цереброваскулярными расстройствами, которые учитываются как этиологический фактор при определении формы помощи и методов патогенетической терапии. Поэтому в качестве оценки реологических изменений в микроциркуляции были оценены показатели гемостаза и общего анализа крови. Согласно стандартам обследования определялось протромбиновое время с расчетом МНО. Этот показатель был в 85,2% в пределах нормы, в остальных случаях снижен. Расширение коагулограммы выявило значительные изменения и большую информативность других тестов. Так повышение уровня АЧТВ (у 21,7% пациентов), растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК), связанных с активацией свертывания крови, наблюдалось в 50% случаев и достигал 14 мг/%. Фибриноген был повышен у 14% всех пациентов, что могло быть связано также с воспалительными процессами. Показатели Тех-полимер-теста, используемого при диагностике дисфибриногенемии или склонности к внутрисосудистому свертыванию крови, был повышен у 15%, снижен также у 14% пациентов, но в среднем были в пределах нормы ($1,04 \pm 0,09$).

Таким образом, перечень показателей гемостазиограммы на этапе оказания клиничко-лабораторной помощи пациентам с сосудистой деменцией требует пересмотра, как с целью включения наиболее значимых в плане мониторинга лечения, так и диагностики предтромботических состояний.

Н. П. Леонов, Н. А. Кармадонова, О. В. Струнин. Лабораторные методы оценки нарушений гемостаза у детей до 1 года с врожденными пороками сердца. ФГБУ ННИИПК им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздравсоцразвития РФ, Новосибирск

Цель – поиск оптимальных методов лабораторной оценки состояния гемостаза у детей до 1 года с ВПС.

Обследовано 38 детей (4–10 мес) с ВПС, которым выполнена радикальная коррекция порока. Развернутая коагулограмма, агрегатограмма и активированная тромбоэластограмма (Rotem) регистрировались до, после и через 24 ч после операции. Оценивали общую кровопотерю (интраоперационную и кровопотерю в первые 12 ч). В I группу ($n = 23$) вошли дети со «значительной» кровопотерей (более 9 мл/кг/12 ч), во II группу ($n = 15$) – дети с кровопотерей 5–8 мл/кг/12 ч.

При сравнении данных с использованием однофакторного дисперсионного анализа Краскала–Уоллиса получены достоверные межгрупповые различия ($p < 0,01$) на всех этапах исследования. I группа пациентов отличалась более низким уровнем фибриногена исходно в сравнении со II группой (1,8 и 2,3 г/л соответственно) концентрацией растворимого фибрина (8 и 5 мг%) и D-димеров, более низким количеством тромбоцитов (280 и $350 \cdot 10^9$ клеток/л), показателями прочности сгустка по результатам тромбоэластографии – MCF в тесте intem (57 и 63 мм) и fibtem (12 и 15 мм). Глубина изменений данных показателей на последующих этапах наблюдения была более выражена в группе пациентов с повышенной кровопотерей.

В лабораторной диагностике нарушений гемостаза при кровопотере у детей до 1 года с ВПС наиболее информативны тесты определения уровня фибриногена, РФМК, D-димера, количества тромбоцитов, а также определение максимальной плотности сгустка (MCF в тестах intem и fibtem) по данным тромбоэластографии.

И. А. Ольховский, Т. Н. Субботина, Р. В. Шайхутдинова, А. О. Шевцова. Характеристики оптической агрегатометрии тромбоцитов у бессимптомных носителей поли-

морфизмов генов тромбоцитарных рецепторов и плазменных факторов гемостаза. Красноярский филиал ФГБУЗ ГНЦ Минздравоохранения РФ, КНЦ СО РАН Сибирский федеральный университет, Красноярск

Многочисленные исследования последних двадцати лет свидетельствуют о патогенетическом влиянии носительства тромбогенных генетических полиморфизмов на предрасположенность к развитию венозных и артериальных тромбозов. В ряде работ описаны выраженные сдвиги параметров плазменного и тромбоцитарного гемостаза при патологических состояниях у носителей тромбогенных полиморфизмов. Известно также о взаимодействии плазменного и тромбоцитарного механизмов в регуляции эффективного гемостаза. Вместе с тем данные об ассоциации тромбогенных полиморфизмов тромбоцитарных и плазменных факторов с функциональной активностью тромбоцитов у бессимптомных носителей неоднозначны.

Цель работы – оценка влияния полиморфизмов генов тромбоцитарных рецепторов [фибриногена ITGB3(176T → C (Leu33Pro), rs5918), коллагена ITGA2 [807C → T(Phe224Phe), rs1126643 и рецептора фактора Виллебранда GPIBA (482 C → T(Thr145Met), rs6065)], а также генов факторов плазменного гемостаза (коагуляционного фактора II – протромбина (FII, 20210 G → A; rs1799963), фактора V (FV, генотип Лейден, 1691 G → A; rs6025), термолабильного варианта метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR, 677C → T; rs1801123), ингибитора активатора плазминогена (PAI-1, -675 5G/4G; rs2368564), а также гена коагуляционного фактора VII (FVII, 10976 G → A; rs6046), определяющего противоположную гипокоагуляционную предрасположенность) на показатели агрегации тромбоцитов. В исследовании добровольно участвовали 138 женщин от 17 до 72 лет (Me = 26 лет). Все участницы заполняли подробную анкету с вопросами о состоянии здоровья, наследственной отягощенности и перенесенных заболеваниях. Анализ агрегационной активности тромбоцитов проводился оптическим методом с использованием агрегометра «CHRONOLOG 700». В работе была проанализирована амплитуда агрегационной кривой в ответ на внесение в кювету агрегометра оптимальных концентраций индукторов агрегации коллагена, АДФ и адреналина. Показано, что в группе клинически здоровых людей отсутствуют достоверные различия между показателями индуцированной агрегации тромбоцитов и наличием указанных выше полиморфизмов генов. Таким образом, характеристики агрегационного ответа тромбоцитов на используемые индукторы агрегации у здоровых людей, оцененные оптическим методом, не зависят от определяемых в нашем исследовании генетических полиморфизмов, что очевидно, обусловлено наличием функциональных механизмов компенсации. Снижение резерва этого регуляторного потенциала обуславливает наблюдаемые в патологии корреляционные связи генетических полиморфизмов и гиперагрегационных реакций.

Е. В. Ройтман. Лекарственная профилактика венозных тромбозов: нужен ли лабораторный контроль? ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева Минздравоохранения РФ, Москва

Венозные тромбозы являются осложнениями (ВТЭО) и их последствия рассматриваются сегодня как «кризис общественного здоровья». Несмотря на значительные усилия, прилагаемые для изучения и решения этой проблемы, ВТЭО продолжают удерживать третье место среди главных причин смертности населения. В основной спектр методов профилактики ВТЭО входят немедикаментозные и медикаментозные средства.

Появление и широкое внедрение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) положили начало дискуссии о необходимости лабораторного контроля за применением антитромботических (лекарственных) средств. Исходная позиция компаний-производителей НМГ сводилась к тому, что НМГ не нуждаются в лабораторном контроле. Обоснованием слу-

жили стандартная дозировка, одно- или двухкратное введение в сутки, низкий риск развития геморрагических и других осложнений на фоне НМГ, а также сложность лабораторного контроля. Такой подход остается справедливым для случаев использования НМГ в амбулаторных условиях в профилактических дозах. Между тем для пациентов, имеющих большое число факторов риска развития ВТЭО, подобный подход не является адекватным. Проведенные исследования показали, что уже через 2–3 ч после первой инъекции содержание НМГ в плазме начинает снижаться. Последующее поддержание антитромботического эффекта может потребовать повторного (и не одного) введения. Таким образом, НМГ применяются не в профилактических, а в лечебных и лечебно-профилактических дозах, что отражается на результате оценки активности фактора Ха и удлиняет АЧТВ (в 1,2–1,5 раза).

В антитромботическую профилактику интенсивно внедряются новые, селективные ингибиторы ф.Ха: фондапаринукс в инъекциях проявляет линейный эффект ингибирования ф.Ха; препарат перорального приема ривароксабан демонстрирует дозозависимое подавление активности ф.Ха. При этом показано, что помимо оценки активности ф.Ха для контроля эффекта этого препарата, можно использовать тест «Протромбиновое время». Другой пероральный ингибитор ф.Ха – аписабан – вызывает дозозависимое увеличение АЧТВ и протромбинового времени, коррелирующих с его сывороточной концентрацией.

Надо понимать, что строгое следование «букве» антитромботических рекомендаций – подход, не всегда оказывающийся адекватным для конкретного пациента. Именно поэтому даже в новой редакции антитромботических рекомендаций Американского колледжа пульмонологов (ACCP) четко прослеживается возврат к более широкому применению метода индивидуальной оценки риска ВТЭО, указаны конкретные средства помощи принятия решений в этом (модель J. Caprini; on-line версия калькулятора расчета представлена на www.hemostas.ru).

Таким образом, индивидуализация назначений антитромботических препаратов в госпитальных условиях предполагает гарантированное обеспечение антитромботического эффекта и, как минимум, неувеличения риска развития побочных эффектов и осложнений. Добиться этого без лабораторных тестов невозможно. При этом следует учитывать, что коагуляционные тесты – АЧТВ, протромбиновое время, определение активности фактора Ха – выполняются на обычных коагулометрах (автоматах и полуавтоматах), т. е. не требуют какого-то «специального» оборудования. А будучи поставленными на поток, они вносят свой вклад в снижение стоимости лечения отдельного пациента и тем самым уменьшают общие затраты ЛПУ.

О. Ф. Сибирева, В. В. Калюжин, О. И. Уразова, Е. В. Калюжина, М. И. Калюжина. Полиморфизм генов свертывающей системы у больных хронической болезнью почек. ОГБУЗ Томская областная клиническая больница

В лечебной практике особое внимание исследователей уделяется проблеме изучения полиморфных маркеров, относящихся к генам свертывающей системы крови, а именно, генам, напрямую связанным со склонностью к возникновению тромботических заболеваний и осложнений.

Цель исследования – изучение распространенности полиморфизма генов протромбина, фактора V и метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) и их связь с нарушениями гемостаза и ассоциация с отдельными формами хронической болезни почек (ХБП).

Было установлено, что 29% больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) с сохраненной функцией почек и 17% больных с ХПН имели гетерозиготный генотип G1 полиморфизма G20210A гена протромбина. Носителями данной мутации были также 11% больных сахарным диабетом 1 (СД1) и 26% больных СД2, большая часть больных алкоголизмом указанной мутации не имела.

Замена гуанина на нуклеотид аденин в позиции 1691 гена фактора свертывания крови V (мутация Лейден) также выявлялась чаще у больных ХГН (в 35%) случаев у больных ХГН с сохраненной функцией почек и в 17% случаев у больных ХПН, нежели у больных СД (СД1 (32%) и СД2 (8%).

Наиболее изученной является мутация в гене фермента МТНFR, при которой нуклеотид цитозин в позиции 677 заменен тимидином. При обследовании больных СД1 было выявлено, что генотипы СТ и ТТ полиморфизма С677Т гена МТНFR встречались в 51% случаев, а при СД2 – в 60%. У больных ХГН с сохраненной функцией они обнаруживались в 50% случаев, у больных ХПН – в 58%. Пациенты с ХПН имели более высокий процент встречаемости мутации МТНFR, чем в основной популяции и чем у больных с сохраненной функцией почек.

Мутации в генах протромбина и МТНFR у больных СД2 являются факторами риска развития тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а для СД1 такого рода риск опосредован мутациями Лейден и МТНFR.

О. Ф. Сибирева, В. В. Калюжин, О. И. Уразова, Е. В. Калюжина, М. И. Калюжина, Т. А. Милованова. **Маркеры дисфункции эндотелия у пациентов с сахарным диабетом 1 типа с диабетической нефропатией.** Областная клиническая больница, Томск

С момента публикации работы R. F. Furchgott и J. V. Zawadzki, посвященной эндотелий-зависимому фактору релаксации, отмечается интерес к изучению роли эндотелиальных клеток в развитии органной патологии, в частности нефропатии, у больных сахарным диабетом (СД).

Цель исследования – изучение уровня фактора фон Виллебранда (ФВ), агрегации тромбоцитов с ристомидином и концентрации эндотелина-1 в крови у больных СД 1 типа (СД1) в зависимости от наличия фенотипа с поражением почек.

Было обследовано 65 больных с декомпенсированной формой СД 1 типа. Диабетическая нефропатия (ДН) III–IV стадий по классификации С. Е. Mogensen и соавт. (1995) верифицирована у 36 (55,4%) больных.

В качестве биохимических маркеров дисфункции эндотелия рассматривали уровень ФВ, агрегацию тромбоцитов, индуцированную ристомидином и уровень эндотелина-1. Определение ФВ и ристомидиновую агрегацию тромбоцитов выполняли по методике, описанной в руководстве З. С. Баркагана и А. А. Момота. Для определения концентрации эндотелина-1 использовали иммуноферментные наборы «Эндотелин 1-21» фирмы «Biomedica gipre» (Австрия).

Агрегация тромбоцитов с ристомидином при СД1 оставалась без изменений по отношению к контролю, даже у больных с ДН. Уровень ФВ у пациентов с СД1 была ниже, чем в группе здоровых лиц, на 16,2%. Напротив, уровень эндотелина-1 у этих больных статистически достоверно превышал контрольные значения с 3-кратным отклонением от нормы в группе пациентов СД 1 типа без ДН и 5-кратным – в группе больных, отягощенных ДН.

У большинства больных СД1 с ДН наблюдалась III стадия поражения эндотелия (истощение эндотелия, сопровождающееся гибелью клеток, их слушиванием и замедленными процессами регенерации), что объясняет снижение уровня фактора Виллебранда (ФВ).

У больных СД 1 типа имеются признаки дисфункции эндотелия, проявляющиеся повышением концентрации в крови эндотелина-1, которое особенно выражено при фенотипе болезни с поражением почек.

Несмотря на очевидное повреждение эндотелия у больных СД1, отягощенным диабетической нефропатией (ДН), индуцированная ристомидином агрегация тромбоцитов не претерпевает закономерных изменений, поэтому говорить о повышении уровня ФВ, как о надежном маркере эндотелиальной дисфункции у пациентов СД1 не представляется возможным.

М. А. Столяр, И. А. Ольховский, Ю. И. Гринштейн, Н. М. Титова. **Тест резистентности тромбоцитов к ацетилсалициловой кислоте in vitro как предиктор профилактической эффективности препарата при кардиоваскулярной патологии.** Красноярский филиал ФГБУЗ ГНЦ Минздравсоцразвития РФ, КНЦ СО РАН, Красноярский ГМУ Сибирский федеральный университет, Красноярск

Ежегодный объем продаж ацетилсалициловой кислоты (АСК) в России превышает 85 млн условных упаковок и все чаще препараты АСК назначаются с целью профилактики тромбоцических осложнений. Вместе с тем не у всех пациентов удается достичь адекватного снижения агрегации тромбоцитов и предотвратить повторный атеротромбоз. Распространенность аспиринорезистентности, по данным различных авторов, составляет от 5 до 48% и в значительной степени зависит от используемого метода тестирования. Ранее был предложен прямой стандартизованный способ измерения параметров агрегации тромбоцитов после предварительной инкубации проб крови с АСК in vitro используя метод оптической (патент № 2 413 953) или импедансной агрегатометрии (патент № 2 379 684).

Цель работы – сравнение предлагаемых методов оценки аспиринорезистентности. В исследовании приняли участие 18 пациентов больницы КНЦ СО РАН и 6 здоровых добровольцев. Анализ агрегационной активности тромбоцитов проводили комплексно оптическим и импедансным методами с использованием агрегатометра «CHRONOLOG 700». Проводили изменение амплитуды и скорости агрегации после инкубации проб крови с АСК в условиях in vitro, а также после приема пациентами препарата, содержащего 125 мг АСК. Инкубация АСК с пробами крови снижает интенсивность агрегации у чувствительных пациентов в зависимости от метода от 87 до 64% и от 12 до 8 Ом для оптической и импедансной детекции результата.

Среди всех протестированных в данном исследовании пациентов был выявлен только один случай (менее 5%) истинной аспиринорезистентности, когда параметры агрегатометрии оставались практически неизменными при тестировании обоими методами как после инкубации пробы с АСК, так и после его приема внутрь. Метод оптической агрегатометрии более трудоемкий в сравнении с импедансометрией и требует дополнительной стандартизации процедур центрифугирования. Таким образом, оценка индуцированной агрегации тромбоцитов в предварительно проинкубированных с АСК пробах крови может иметь важное прогностическое значение для выявления индивидуальной чувствительности пациента к АСК и более рациональному назначению дезагрегационных препаратов.

М. И. Титова, К. З. Гумаралиева, Ю. П. Каушерский, В. С. Демидова, В. В. Егорова, Э. К. Гусейнов, А. Г. Кузнецова. **Оценка биологической совместимости и функциональных свойств полимерных материалов (имплантатов) из гидрогеля на основе разработки гематологических и цитологических стандартов.** ФГБУ Институт хирургии им. А. В. Вишневского Минздравсоцразвития РФ, Москва

Цель работы – создать надежные общедоступные, гематологические, гемостазиологические и цитологические стандарты для оценки биологических свойств полимерных материалов из полигема, как эндопротеза для клинического использования. Эмболизацию сосудов с применением эмболов из полигема проводили в процессе рентгенэндоваскулярного вмешательства у взрослых пациентов с гемангиомами печени ($n = 200$), со злокачественными заболеваниями печени ($n = 300$), с ангиодисплазиями верхних и нижних конечностей ($n = 250$), при злокачественных опухолях мягких тканей ($n = 200$), при гиперваскуляризации легких ($n = 70$), при злокачественных опухолях почек у детей ($n = 35$).

Биологические стандарты включают оценку изменения параметров гемограмм, степень сохранности клеток периферической крови, как маркера биологической совместимости

полимерного материала при его имплантации в кровоток, учет типа реакции системы гемостаза в постэмболизационном периоде, характеризующего окклюзионные и гемостатические свойства эмболов из полигема как эндопротеза и цитологический анализ биоптатов, оценивающие выраженность фаз регрессии сосудистых и опухолевых структур при адекватной рентгенэндоваскулярной окклюзии (РЭ-окклюзии). Несовместимость полимерного материала – эмбола с кровью пациента как биологической системой проявляется наличием гемолиза, лейкопенией, анемией, тромбоцитопенией и морфологически значимым повреждением структур клеток крови, что служит объективным критерием для проведения повторных методов химической очистки полимерного материала. Первичной реакцией крови при имплантации эмбола из полигема является повышение адгезивно-агрегативной активности тромбоцитов, вызванное десорбцией низкомолекулярного мономера, а активация плазменного звена носит вторичный характер и развивается на 1–3-й день и сохраняется 10–15 дней постэмболизационного периода. В последние годы были разработаны также цитологические стандарты оценки морфологической регрессии опухолей, наступающей при РЭ-окклюзии сосудов. Разработка этих проблем была проведена в рамках научно-технических договоров о получении высокотехнологичных материалов из биополимерных материалов для хирургического пользования. Патент РФ № 61120, 2007 г. (А. А. Адамян, Л. С. Коков, К. З. Гумаргалиева, М. И. Титова).

А. Н. Шилова. Лабораторный контроль за антикоагулянтной профилактикой в послеоперационном периоде у онкобольных. ФГБУ ННИИПК им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздравсоцразвития РФ, Новосибирск

Цель работы – проведение сравнительной оценки эффективности профилактического применения низкомолекулярного (НМГ) и нефракционированного гепаринов (НГ) в послеоперационном периоде у онкобольных под контролем динамики тромбинемии. В исследование были включены 104 больных, которым проводились операции по поводу висцеральных форм рака. Больные 1-й группы получали НМГ. Больные 2-й группы получали НГ. Антикоагулянты назначались в течение 9–13 дней после операции. Параметры гемостаза определяли в динамике за 1 день до операции, а затем через 1–3, 5 и 9–13 дней после операции. Исходный уровень растворимого фибрина (РФ) в плазме больных составил в среднем $13,0 \pm 0,7$ мг%, тогда как в контроле он был не выше 4,0 мг%. При этом гипертромбинемия была выявлена у 82,7% онкологических больных с равной частотой в сравниваемых группах больных. В первые 3 дня после операции происходило выраженное нарастание РФ в среднем до 23,0 мг% в обеих группах больных. К 9–13-му дню средний

уровень РФ снизился до $16,3 \pm 0,9$ мг% в группе НМГ и до $19,3 \pm 0,9$ мг% в группе НГ, $P_{\text{НМГ-НГ}} < 0,05$. Несмотря на достоверное снижение уровня РФ через 9–13 дней после операции гипертромбинемия, превышающая исходные показатели сохранялась в обеих группах больных, что свидетельствует о сохраняющемся риске развития тромбозов и тромбоэмболий. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что НМГ в большей степени ингибирует тромбинемию, чем НГ. Необходимо проведение пролонгированной антитромботической профилактики с мониторингом выраженности тромбинемии. Доступным методом контроля за этим параметром может служить орто-фенантролиновый тест, определяющий уровень РФ в плазме.

А. Н. Шилова, А. А. Карпенко, Н. А. Кармадонова, О. Г. Дземидович. Лабораторный контроль за тромболитической терапией у больных с острой тромбоэмболией легочных артерий. ФГБУ ННИИПК им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздравсоцразвития РФ, Новосибирск

Цель работы – провести оценку методов лабораторного контроля за тромболитической терапией у больных с острой ТЭЛА. В исследование было включено 40 больных, которым проводилась фрагментация тромбоэмболов с введением в толщу тромбов пулолазы в дозе 4 млн ед. с последующим ее внутривенным введением. Систему гемостаза исследовали до операции, в 1-е, 2-е и 3-и–4-е сутки после операции. До лечения у больных был выявлен повышенный уровень растворимого фибрина (РФ) в среднем до 18,4 мг%, D-димера до 1,75 мкг/мл, продуктов деградации фибрина/фибриногена (ПДФ) до 12,5 мкг/мл и фибриногена до 2,6 г/л. В 1-е сутки после тромболизиса достоверно снижалась активность плазминогена и α_2 -антиплазмина. Концентрация D-димера и ПДФ значительно возрастала, в среднем до 3,0 мкг/мл и 20,0 мкг/мл, оставаясь высокой весь период наблюдения. Уровень фибриногена снижался в среднем в 2,7 раза, к третьим-четвертым суткам приближаясь к дооперационным значениям. В 1-е сутки после тромболизиса у пациентов с геморрагическими осложнениями в сравнении с подгруппой больных, не имевших таких осложнений, концентрация фибриногена в плазме была достоверно ниже и составила соответственно 0,5 г/л и 2,1 г/л, $p < 0,05$. У всех пациентов с геморрагическим синдромом концентрация фибриногена в плазме была ниже 1 г/л. Достоверных различий по другим параметрам системы гемостаза между данными подгруппами обнаружено не было.

Таким образом, лабораторный контроль за тромболитической терапией позволяет оценить степень активации и истощения плазминовой системы и может помочь уменьшить риск развития осложнений путем внесения изменений в проводимую терапию.

БИОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

С. В. Белова. Лабораторная оценка активности воспалительного процесса у больных ревматоидным артритом. ФГБУ «Саратовский НИИТО» Минздравсоцразвития РФ

Цель – возможность определения активности воспалительного процесса (АВП) у больных ревматоидным артритом (РА) по уровню молекул средней массы (МСМ) в сыворотке крови.

Обследовано 162 больных РА в возрасте от 18 до 69 лет. Группу сравнения составили 86 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 59 лет, из них 40 мужчин и 46 женщин. Проводили клинико-инструментальное, рентгенологическое и лабораторное обследование, принятое в ревматологии. В качестве биохимического маркера эндогенной интоксикации определяли уровень молекул средней массы по методу Н. И. Габриэлян. Статистическая обработка проводилась с использованием программы «Medstat».

Все обследованные больные имели ту или иную степень общей АВП по данным клинико-инструментального обследования и результатам общепринятых лабораторных тестов. Содержание МСМ было повышено у всех пациентов и коррелировало со степенью АВП, причем даже минимальная АВП сопровождалась достоверным ($p < 0,05$) повышением содержания уровня МСМ в сыворотке крови у больных РА по сравнению с нормальным уровнем. Разница между минимальной и умеренной АВП была статистически достоверна ($p < 0,05$). При максимальной АВП наблюдались и самые высокие значения показателя.

Воспалительно-деструктивные процессы у больных РА приводили к системным метаболическим нарушениям, сопровождающимся развитием эндогенной интоксикации, выраженность которой зависела от распространенности и АВП, что позволило предложить