

осложнений определяет актуальность своевременного предупреждения побочного геморрагического действия АСК. Известным противопоказанием к назначению АСК является болезнь Виллебранда, однако при назначении АСК в подавляющем большинстве случаев не проводится определение антигена фактора Виллебранда (ФВ) и (или) его активности.

Цель работы – исследование влияния АСК на параметры агрегатограммы у пациентов с разной активностью и уровнем ФВ. Были проанализированы результаты гемостазиологического обследования 47 человек от 18 до 84 лет, в том числе пациенты с геморрагическими и ишемическими инсультами и хроническими миелопролиферативными заболеваниями.

Агрегационную активность определяли методом импеданса в цельной крови на приборе Chronolog 700 до и после инкубации пробы с АСК. В качестве индуктора использовали АДФ. Уровень и активность ФВ определяли на автоматическом коагулометре ACL TOP 700 (IL). В группе лиц, состоящей из 9 человек, выделенной кластерным анализом ($p < 0,001$) со средним уровнем ФВ 59,5% и его активностью 32% наблюдалось более выраженное ($p < 0,05$) снижение (на 40%) амплитуды и площади агрегатограммы после инкубации пробы с АСК по сравнению с остальными пациентами, имеющими средний уровень активности 169% и концентрации 222% ФВ. Данное исследование демонстрирует, что сниженная активность ФВ встречается у 19% пациентов и определяет повышенную чувствительность к дезагрегационному эффекту АСК. Импедансометрическая агрегометрия при инкубации пробы с АСК может служить прогностическим тестом развития геморрагических осложнений.

Д.А. Трухина, М.В. Пыхтеева, Н.И. Фадеева, О.А. Бельницкая, В.В. Романов, А.П. Момот. **Референсные значения лабораторных показателей системы гемостаза при физиологически протекающей беременности.** ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул; ООО «Инвитро-Сибирь», Новосибирск

Цель работы – определить референсный диапазон значений показателей системы гемостаза в процессе физиологически протекающей беременности и после родов.

В исследование включена 301 женщина по следующим контрольным точкам: при планировании беременности, 6–8 нед, 12–13 нед, 22–24 нед, 34–36 нед беременности и 2–3-е сут после родоразрешения. Проводили исследование крови практически здоровых женщин от 18 до 35 лет, но исключали случаи с отягощенным тромботическим/геморрагическим анамнезом, осложненным акушерско-гинекологическим анамнезом, носительством мутации FV Leiden (1691G>A) и FII (20210G>A). Для получения необходимых данных использовались htftutyns, поставляемые компаниями Siemens, Helena, BCM Diagnostics, Axis-Shield и «Технология-Стандарт», а также панель современного лабораторного оборудования. Методы ИФА выполнялись компанией «Инвитро-Сибирь».

Были получены данные по 62 параметрам системы гемостаза, которые невозможно привести в формате тезисов, и эти результаты будут опубликованы позднее. Отметим лишь, что активность фермента ADAMTS-13 (Me (2,5 – 97,5‰)), определенного с помощью набора реагентов TECHNOZYM ADAMTS-13 Activity по выбранным контрольным точкам составила соответственно: 106,6% (59,0-141,2%); 87,2% (65,4-110,9%); 57,6% (42,4-102,5%); 66,9% (41,2-109,0%); 57,5% (32,4-88,8%); 57,7% (38,8-82,1%).

Установлены референсные пределы значений показателей системы гемостаза на различных сроках физиологически протекающей беременности. Учет этих значений важен для интерпретации лабораторных данных обследования беременных женщин и решения вопросов о целесообразности назначения тех или иных лекарственных препаратов.

Р.В. Шайхутдинова, М.А. Столяр, Т.Н. Субботина, И.А. Ольховский. **Исследование влияния генетических полиморфизмов тромбоцитарных рецепторов ITGA2 и P2RY12 на показатели оптической и импедансометрической агрегатограммы.** Сибирский федеральный университет, Красноярский филиал ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, КНЦ СО РАН, Красноярск

Известна роль полиморфизмов тромбоцитарных рецепторов ITGA2 и P2RY12 в развитии атеротромбоза и для прогноза эффективности терапии дезагрегантами. В частности, полиморфизмы АДФ-рецептора могут определять чувствительность тромбоцитов к клопидогрелю. Вместе с тем результаты оптических и импедансометрических тестов функциональной активности тромбоцитов не всегда совпадают. Целью исследования явилось сопоставление результатов оптической и импедансной агрегометрии у лиц с различным сочетанием полиморфизмов в генах тромбоцитарных рецепторов ITGA2 и P2RY12. Исследовали пробы венозной крови 200 взрослых пациентов. Анализ проводился на агрегометре CHRONOLOG 700 с использованием в качестве индуктора АДФ. Образцы ДНК были исследованы на наличие полиморфизмов гена тромбоцитарного рецептора коллагена ITGA2 (C807T, rs1126643) методом ПЦР в реальном времени и тромбоцитарного рецептора к АДФ P2RY12 (H1/H2, rs2046934) методом ПЦР с электрофоретической детекцией наборами НПФ Литех. Выявлено, что гаплотип H1/H2 рецептора АДФ сочетается с более высокой агрегационной активностью тромбоцитов, выражающейся в увеличении площади под кривой агрегации (в 2 раза; $p = 0,04$) при импедансометрии и снижением лаг фазы (в 1,3 раза; $p = 0,02$) в оптическом тесте в ответ на индукцию АДФ. При этом полиморфизм рецептора ITGA2 C807T не влияет на показатели АДФ индуцированной агрегатограммы. Определение функциональных ресурсов агрегации тромбоцитов при полиморфизмах тромбоцитарных рецепторов зависит от метода регистрации агрегатограмм и используемого индуктора.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

Франческо Баудо. **Новые возможности антикоагулянтной терапии: клинические и лабораторные аспекты.** Больница Нигурда, Милан, Италия

Антикоагулянтные препараты, в частности антагонисты витамина К (АВК), являются одними из наиболее часто назначаемых препаратов в странах Европы и США, и, более того, отмечается рост частоты их применения за последние десятилетия. Стоит отметить, что у АВК имеются факторы, ограничивающие их применение: слабопредсказуемая фармакокинетика и фармакодинамика, необходимость в частом лабораторном мониторинге и корректировка доз для поддержания МНО в терапевтическом диапазоне, медленное начало и окончание действия, предварительная терапия гепарином в случае наличия тромбозов или ведения пациентов высоких групп риска в рамках подготовки к хирургическому вмешательству. Современные требования к идеальному антикоагулянтному препарату заключаются в следующем – пероральное применение, использование фиксированных

доз, не требующих лабораторного мониторинга, быстрое начало действия, широкий терапевтический диапазон, низкая частота кровотечений и, в особенности, массивных кровотечений, минимальное влияние диеты, наличие эффективного антидота. Факторы, ограничивающие применение АВК, стимулировали разработку нового класса препаратов – новых оральных антикоагулянтов (НОАК), которые имеют различные точки приложения в каскаде коагуляции: прямые ингибиторы тромбина [дабигатран (прадакса)] и прямые ингибиторы фактора Ха [ривароксабан (ксарелто); аписабан (эликис)]. В клинических испытаниях III фазы по предотвращению венозного тромбоза (ВТЭ) была продемонстрирована эффективность НОАК у пациентов, которым выполнены ортопедические операции на бедренном или коленном суставе, а также при лечении ВТЭ и для предотвращения развития инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. НОАК были одобрены для клинического применения в различных странах и стоит

ожидать увеличения частоты их использования. Эффективность и безопасность НОАК были исследованы в рандомизированных клинических испытаниях.

В исследованиях был изучен эффект НОАК при применении в ортопедической хирургии с целью профилактики тромбоза глубоких вен и было установлено, что по эффективности они не уступают низкомолекулярному гепарину (40/30 мг/день), при этом отмечается одинаковый риск массивных кровотечений.

– Дабигатран (220/110 мг дважды в день): ВТЭ 36,4–40,7 в сравнении с 37,7%; массивные кровотечения 0,6–2,0% в сравнении с 1,3–1,6%.

– Ривароксабан (10 мг однократно в день): ВТЭ 0,5 в сравнении с 1% ($p = 0,001$); массивные кровотечения 0,3% в сравнении с 0,2%.

– Аликсабан (2,5 мг дважды в день): ВТЭ 0,68 в сравнении с 1,5%; массивные кровотечения 0,74% в сравнении с 0,71%.

При лечении острого тромбоза глубоких вен (исследование RE-COVER) дабигатран продемонстрировал такую же эффективность, как и варфарин, при этом частота побочных явлений была одинаковой. Дабигатран имеет одинаковую эффективность при различных клинических типах манифестации тромбозов (тромбоэмболия легочной артерии или тромбоз глубоких вен). В таких же клинических условиях (исследование EINSTEIN) эффективность у ривароксабана оказалась не хуже при оценке частоты первичных исходов (2,1% в сравнении с 3,0%; $p < 0,001$), также был отмечен одинаковый уровень безопасности применения (основные события встречались у 8,1% пациентов в каждой из групп).

В исследовании, в котором пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий получали дабигатран на протяжении минимум 1 года (исследование RE-LY), с медианой 2 года, эффективность и безопасность применения зависели от получаемой дозы: при дозе 110 мг дважды в день частота инсультов и системного эмболизма была сопоставима (1,53%) с частотой в группе пациентов, получающих АВК (1,69%), при этом отмечалась более низкая частота массивных кровотечений (2,7% в сравнении с 3,4%; $p = 0,003$); при дозе 150 мг дважды в день частота инсультов и системного эмболизма была ниже (1,11%; $p < 0,001$), но частота массивных кровотечений была одинаковой (3,1%). Эффективность ривароксабана в дозе 20 мг однократно в день (исследование ROCKET-AF), частота инсультов и системного эмболизма, была не хуже при сравнении с АВК (2,12% в сравнении с 2,42%) со схожим уровнем безопасности применения (массивные кровотечения 3,6 в сравнении с 3,45). Аликсабан в дозе 5 мг дважды в день (исследование ARISTOTELE) значительно снижал риск инсультов и системной эмболии (1,27% в сравнении с 1,6%; $p = 0,01$) и частоту массивных кровотечений (2,12% в сравнении с 3,09%; $p < 0,001$).

Несмотря на все клинические преимущества, НОАК также имеют некоторые недостатки: лабораторные методики для мониторинга за НОАК требуют стандартизации, так как возможны ситуации, когда существует необходимость в мониторинге, к примеру, необходимость оценить антикоагулянтный эффект при срочном переводе на другие антикоагулянтные препараты или при отмене антикоагулянтной терапии (массивное кровотечение, срочное оперативное вмешательство), или в случае возникновения острого тромботического события, почечной или печеночной недостаточности. Для НОАК отсутствует специфический антидот и до конца не ясен алгоритм действий в случае развития острых кровотечений в неотложных ситуациях (концентрация протромбинового комплекса, рекомбинантный фактор VIIa).

НОАК – это важный шаг вперед в появлении простых в назначении, более эффективных и безопасных препаратов для длительной антикоагулянтной терапии у пациентов, которым противопоказаны препараты АВК. Однако, принимая во внимание особенности этих препаратов, возможные риски и области применения, врачи должны обладать всей полнотой информации об особенностях назначения НОАК, чтобы избежать ошибок в их применении и установить алгоритмы действий в различных возможных клинических ситуациях.

Доменико Санто. Технологический прогресс в мониторинге антитромботической терапии. Instrumentation Laboratory, Милан, Италия

Антитромботическая терапия становится все более распространенной вследствие нескольких факторов, среди которых можно отметить увеличение средней продолжительности жизни, а также повышенных требований к безопасности ведения пациентов. По причине повсеместно возросшего спроса на антикоагулянтную терапию, активно стали развиваться компьютерные программы, помогающие подобрать соответствующие дозы антикоагулянтных препаратов. При этом безопасность применения и эффективность подобных компьютерных программ ранее не была установлена.

Было выполнено исследование, в котором была проведена оценка эффективности, безопасности, а также экономической обоснованности использования компьютерных программ для подбора доз в сравнении с индивидуальным подбором доз лечащим врачом. Мультинациональное исследование проводилось на протяжении 4,5 лет, и в него были включены 13 219 пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, которые были рандомизированы в две группы – с индивидуальным подбором доз и с компьютерным подбором доз. Основными изучаемыми параметрами были безопасность и эффективность компьютерного подбора доз, общие экономические затраты системы здравоохранения, частота клинически значимых событий и экономия, получаемая за счет предотвращения появления клинически значимых событий на основании использования компьютерного подбора доз в сравнении с индивидуальным подбором доз. В итоге в исследование было включено 13 052 пациента (18 617 пациенто-лет). Количество выполненных тестов МНО при индивидуальном подборе доз составило 193 890 тестов и 193 424 теста при компьютерном подборе доз. В исследовании была продемонстрирована безопасность и эффективность компьютерного подбора доз в сравнении с индивидуальным подбором доз квалифицированным медицинским персоналом, проводимом в центрах, специализирующихся на антикоагулянтной терапии. В обеих группах сравнения было отмечено значимое снижение количества клинически значимых событий у пациентов с тромбозом глубоких вен/тромбоэмболией легочной артерии, а также во всех группах было достигнуто целевое значение МНО. Компьютерный подбор доз может оказать дополнительную поддержку при мониторинге за антитромботической терапией в период перекрытия с терапией гепарином и в случае с переходом на терапию на новые оральные антикоагулянты. С помощью портативных анализаторов возможно улучшить менеджмент пациентов на антитромботической терапии, так как они предоставляют возможность удаленного мониторинга за пациентами, самостоятельно определяющими МНО, но при этом курируемыми экспертными антикоагулянтными клиниками. Тем не менее эффективность и безопасность удаленного ведения пациентов, получающих антикоагулянтные препараты, требует уточнения.

Т.В. Вавилова^{1,2,3}, О.О. Белявская^{1,2}, Л.А. Авдушкина³. Д-димер в клинической практике. ¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, ²Городской консультативно-диагностический центр № 1, ³Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург

Измерение уровня Д-димера широко используется в клинической практике для диагностики тромбоза глубоких вен/ТЭЛА и синдрома ДВС в соответствии с международными рекомендациями. Менее доказана польза определения Д-димера как маркера активации свертывания в амбулаторной практике у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), беременных, при определении эффективности антитромботической терапии.

Цель исследования – определить клиническое значение количественного определения Д-димера в оценке сердечно-сосудистых рисков и на фоне антитромботической терапии.

В исследование включены 106 больных с ССЗ (60,8 ± 8,9 года), 72 пациента, получавших варфарин (58,8 ± 11,5 лет), 40 больных, получавших новые пероральные антикоагулянты (69,7 ± 11,1 года). Д-димер измеряли реагентами Stago на автоматических коагулометрах.

Превышение референсных значений Д-димера выявлено в 31,2% случаев у больных с ИБС, оперированных на коро-

нарных артериях, и у 12,1% больных с цереброваскулярными заболеваниями; отмечено его увеличение по мере нарастания степени риска сердечно-сосудистых осложнений с кратностью до 4. Имеется корреляция с уровнем фибриногена, холестерина и липопротеидов низкой плотности ($r = 0,46$, $r = 0,26$ и $r = 0,25$ соответственно). У больных, получающих антикоагулянты, определена корреляция между МНО и D-димером на фоне

приема варфарина ($r = 0,40$; $p < 0,01$) и тенденция к снижению D-димера на фоне приема дабигатрана и ривароксабана с $0,7 \pm 0,4$ до $0,6 \pm 0,3$ мкг/мл, $p = 0,08$.

Количественное определение уровня D-димера является полезным дополнительным критерием оценки активации свертывания у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и на фоне антитромботической терапии.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРЕАНАЛИТИЧЕСКОГО ЭТАПА В УСЛОВИЯХ ЦЕНТРАЛИЗАЦИИ ЛАБОРАТОРИЙ

Т.И. Долгих. **Вопросы преаналитического этапа: вопросы стандартизации и безопасности.** ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия

В формате стандартизации лабораторных исследований, обеспечения аналитической надежности и безопасности работы персонала в отечественной лабораторной медицине взят курс на соблюдение требований национального стандарта ГОСТ Р ИСО 15189–2009. До настоящего времени слабым звеном в управлении качеством остается преаналитический (долабораторный) этап, на котором осуществляется взятие биологического материала (чаще венозной крови). За последнее десятилетие Россия прошла сложный путь по внедрению систем безопасного взятия крови и использованию пластиковых (небьющихся пробирок). Можно выделить 3 этапа развития данного процесса. Первый этап – изменение стратегии безопасности пациентов с медицинского персонала на основе внедрения новой технологии взятия крови (переход к закрытым системам). Второй этап – обеспечение качества лабораторных исследований – напрямую связан с модернизацией лабораторной службы и внедрением дорогостоящих автоматических анализаторов и аналитических систем, обеспечивающих внутренний контроль качества. Третий этап – внедрение системы менеджмента качества и стандартизация лабораторных исследований при обеспечении биологической безопасности. Однако до настоящего времени наиболее частой ошибкой преаналитического этапа является забор крови в пробирки с неадекватными задачами исследования наполнителями (ГОСТ Р 53079.3–2008. Часть 4). Это приводит к перезабору крови из-за невозможности выполнения анализа, к расхождению результатов оценки гемостаза и иммунной системы (иммунофенотипирование) или детекции генетического материала вирусов (в полимеразной цепной реакции – ПЦР), полученных в различных лабораториях, что снижает аналитическую надежность и соответственно клиническую значимость тестов. Вышеизложенное определяет приоритетность программ подготовки персонала высшего и среднего звена учреждений по вопросам долабораторной преаналитики.

А.Ж. Гильманов. **Безопасность взятия крови – это реально?** ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Уфа

Основными требованиями к современным клинико-лабораторным исследованиям являются информативность, точность, надежность, но в последнее время особое значение среди критериев приобрела также и безопасность для пациента, сдающего кровь на исследование, а также для персонала, забирающего и обрабатывающего кровь и проводящего тесты.

Вопросам безопасности лабораторных тестов для пациента уделяется постоянное внимание в статьях, на симпозиумах и конференциях различного уровня. В первую очередь имеется в виду снижение риска осложнений, которые может получить пациент при взятии крови (сильная боль, гематомы, кровотечения, флебит, рубцы, инфекция и др.), а также последствий, которые могут возникнуть из-за получения неправильных результатов лабораторных тестов (неверный диагноз, необоснованное назначение лекарств или, наоборот, непроведение необходимых диагностических и лечебных процедур) вследствие нарушения преаналитических правил (взятие, транспортировка, обработка и хранение биоматериала), требований аналитического этапа (выполнение собственно анализа, включая контроль качества) и

постаналитических действий, включающих валидацию результатов анализа и своевременную их передачу лечащему врачу. При угрожающих жизни состояниях очень большое значение имеет и продолжительность исследования.

В обеспечении безопасности пациента при взятии крови, помимо современных одноразовых вакуумных систем, большое значение имеет «человеческий фактор», поэтому очень важны хорошая профессиональная подготовка персонала и точное соблюдение всех правил преаналитического этапа лабораторных исследований.

В то же время безопасность взятия крови для медицинского персонала долгое время не считалась приоритетной. Однако возрастающее количество профессиональных гемотрансмиссивных заболеваний (в первую очередь гепатитов В и С) у медицинских работников, постоянно контактирующих с кровью, заставило обратить дополнительное внимание на эти вопросы.

Основной принцип обеспечения безопасности персонала, берущего кровь, – предотвратить попадание крови пациента в организм медработника и его заражение. Персоналу необходимо, по возможности, полностью избежать контакта с кровью пациента, а также минимизировать риск самотравмирования при взятии крови. Для этого очень важны:

- строгое *выполнение правил преаналитического этапа* (соблюдение противозидемических требований – работа в спецодежде, перчатках, масках и защитных очках, аккуратное обращение с острыми инструментами – иглами и лезвиями, предотвращение попадания биоматериала на кожу и слизистые оболочки и др.). Оно достигается постоянным тренингом и контролем работы персонала; особое значение имеет личный пример опытных сотрудников.

- использование *приспособлений, специально сконструированных для снижения риска травмирования персонала* при взятии крови, – держателей и игл с защитными колпачками, игл-бабочек с защитными трубками, ланцетов, допускающих только однократное использование, и др. Крупные производители преаналитических систем наращивают выпуск и продажу таких «безопасных» приспособлений, постоянно совершенствуя их типы.

По данным независимых исследований обучение безопасным методам работы и использование безопасных в отношении ранения устройств могут предотвратить травмы медицинского персонала иглами более чем на 80%. Постоянный тренинг персонала, использование безопасных приспособлений и информирование об эффективных способах их применения – вот что делает безопасное взятие крови реальным.

Д.А. Грищенко. **Опыт выбора вакуумных систем для конкретных лабораторий и их последующая утилизация.** ФГБУ ФЦССХ Минздрава России, Красноярск

Выбор вакуумных систем для лабораторной аналитической техники в клинико-диагностической лаборатории лечебно-профилактического учреждения основывается на параметрах блоков для образцов. Перед выбором, необходимо сопоставить типоразмеры приспособлений, в которые размещаются образцы крови, сыворотки или плазмы. Как правило, из всего спектра типоразмеров вакуумных пробирок выбирается один-два типа, которые подходят к используемым анализаторам. В нашем случае диаметр всех пробирок составил всего 13 мм, а длина от 75 до 100 мм. Объем забираемой крови в таких пробирках составляет от 0,5–6 мл.