

**И.В. Куртов, Ю.А. Косякова, Т.А. Гриценко, Ю.О. Берман, Н.А. Никулина,
Л.А. Нетроголова, И.Л. Давыдкин, А.М. Осадчук**

**ПОВЫШЕННОЕ СОДЕРЖАНИЕ VIII ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ
КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России

Проведен анализ двух групп больных с комбинированными тромбофилиями, включающими в себя патологию прокоагулянтного и антикоагулянтного звеньев гемостаза. Группы разделены в зависимости от уровня VIII фактора в крови. Установлено, что в группе с высоким содержанием антигемофильного глобулина у 25 % больных в анамнезе отмечены нарушения мозгового кровообращения, в отличие от группы с нормальным содержанием VIII фактора, где ишемических инсультов не было. Таким образом, повышение уровня VIII фактора в крови является фактором риска церебральных сосудистых катастроф. Неблагоприятным является сочетание избытка VIII фактора с мутацией ингибитора активатора плазминогена 1 типа.

Ключевые слова: тромбофилия, антигемофильный глобулин, нарушение мозгового кровообращения.

**I.V. Kurtov, Yu.A. Kosyakova, T.A. Gritsenko, Yu. O. Berman, N.A. Nikulina,
L.A. Netrogolova, I.L. Davyidkin, A.M. Osadchuk**

**THE INCREASED CONTENT OF VIII FACTOR IN BLOOD COAGULATION
AS THE RISK FACTOR OF DEVELOPMENT OF BRAIN CIRCULATION DAMAGE**

The article deals with the analysis of two groups of patients with combined thrombophilia including pathology of procoagulated and anticoagulated units of hemostasis. The groups were divided in accordance with the level of VIII Factor in blood. It was defined that in the group with high content of antihemophile globulin – 25 % of patients in the anamnesis – the brain circulation damages to be noted in comparison with group having normal content of VIII Factor without ischemic shock. The increase of level of VIII Factor in the blood should be considered as the risk factor of cerebral vascular catastroph. The combination of increase level of VIII Factor with mutation of inhibitor activator plasminogene of type 1 should be unfavourable.

Key words: thrombophilia, antihemophile globulin, brain circulation damage.

Введение. В настоящее время важная роль в развитии нарушений артериального и венозного кровообращения принадлежит тромбофилиям. Причины тромбозов могут быть связаны как с патологией прокоагулянтного, так и антикоагулянтного звеньев системы гемостаза [1, 2, 3]. Определенный интерес представляют тромбофилии, связанные с избытком содержания факторов свертывания крови. На сегодняшний день показано, что повышение уровня фактора VIII в крови является важным фактором риска артериальных и венозных тромбозов. Повышение уровня фактора VIII более 150 % отражает 6-кратный риск венозного тромбоза, по сравнению с людьми, где уровень антигемофильного фактора менее 100 %. Причины данных нарушений до конца не выяснены [10]. У данных пациентов повышается вероятность рецидива венозных тромбозов [7]. Повышенный уровень D-димера и фактора VIII – независимые прогностические факторы, определяющие риск повторных венозных тромбозов после отмены антикоагулянтов у больных с ранее свершившимися венозными тромбозами [6].

В семьях больных с венозными тромбозами и ранним атеросклерозом установлено более высокое содержание уровня фактора VIII у 40 % родственников первой линии, что является признаком повышенного риска для венозного и артериального тромбоза [4].

Риск тромбозов возрастает при сочетании повышенного уровня фактора VIII с другими наследственными дефектами системы гемостаза, такими, как мутация фактора V Лейден [9]. Роль VIII фактора в артериальных тромбозах менее изучена. При уровне фактора VIII более 170 % риск ишемического инсульта возрастает в 2 раза [8].

Повышение уровня фактора фон Виллебранда, являющегося кофактором антигемофильного глобулина, также связано с увеличенным риском венозных тромбозов, но этот эффект в основном связан с повышением VIII фактора в крови [5].

Цель: изучение влияния повышенного уровня фактора VIII на нарушения мозгового кровообращения у пациентов с сочетанной патологией системы свертывания крови.

Материал и методы исследования. Обследовано 50 пациентов, из них 43 женщины и 7 мужчин в возрасте от 22 до 48 лет, средний возраст – $30,4 \pm 0,8$ года. Основными причинами обращения у женщин стало невынашивание беременности на ранних сроках, а также неудачи экстракорпорального оплодотворения, у 4 женщин в анамнезе было острое нарушение мозгового кровообращения, у 1 пациентки – артериальный тромбоз сосудов пальцев кисти. У мужчин причинами обращения стали: тромбоз легочной артерии у 1 пациента, тромбоз бедренной артерии – 1 пациент, повторное острое нарушение мозгового кровообращения – 1 пациент, тромбоз внутренней сонной артерии – 1 пациент, тромбоз вен нижних конечностей – 3 человека.

Методы исследования включали в себя определение показателей системы гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение, фибриноген, тромбиновое время, уровень протеина С, протеина S, антитромбина III, плазминогена; содержание фактора VIII, фактора IX, фактора Виллебранда, количество тромбоцитов, определение агрегации тромбоцитов под действием индукторов, таких, как АДФ, коллаген и универсальный индуктор агрегации. Для определения показателей плазменного гемостаза использовали коагулометр STA Compact фирмы ROCHE (Швейцария).

Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) определяли генетические мутации системы свертывания крови: мутации метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) C677T, метионинсинтазы редуктазы MTRR Ile22Met, гена протромбина G20210A, ингибитора активатора плазминогена PAI-1, тромбоцитарного рецептора ITGB3 Leu33Pro, фибриногена 455G/A, FV Лейден Arg506Gln, фактора VII Arg353Gln.

У всех больных был исключен антифосфолипидный синдром (отсутствие в анализах крови «волчаночного антикоагулянта», а также антител к фосфолипидам, кардиолипину, β 2-гликопротеину-I).

Для определения влияния содержания антигемофильного глобулина группы больных были разделены в зависимости от уровня VIII фактора свертывания крови на группу с нормальным содержанием антигемофильного глобулина и группу с высоким содержанием VIII фактора в крови.

Группу больных с уровнем VIII фактора более 150 % (нормальные величины 50–150 %) составили 20 больных, из них 16 женщин и 4 мужчин. Средний возраст больных $31,2 \pm 0,9$ года. Уровень VIII фактора в данной группе $224,7 \pm 3,2$ % ($p < 0,05$). Группу больных с нормальным содержанием антигемофильного глобулина составили 30 пациентов, из них 27 женщин и 3 мужчин. Среднее содержание VIII фактора в группе сравнения составило $104,4 \pm 3,6$.

Результаты и их обсуждение. При анализе полученных данных установлено, что у всех пациентов отмечены различные сочетания генетических тромбофилий, связанных с патологией антикоагулянтного звена гемостаза, а также дефекты системы фибринолиза, коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза (табл. 1, 2).

Таблица 1

Выявленные генетические мутации системы свертывания крови у обследованных больных

Генетические мутации системы свертывания крови							
MTHFR C677T	G20210A	MTRR Ile22Met	PAI-1	ITGB3 Leu33Pro	FGB 455G/A	FV Arg506Gln	FVII Arg353Gln
23	3	22	38	22	13	4	11

Патология системы гемостаза у обследованных больных

Патология системы гемостаза							
Дефицит протеина С	Дефицит протеина S	Дефицит антитромбина III	Дефицит плазминогена	Избыток фактора VIII	Избыток фактора IX	Избыток фактора Виллебранда	Гиперагрегация тромбоцитов
5	4	2	1	20	6	12	10

При сравнении групп больных, в зависимости от содержания уровня VIII фактора свертывания крови, установлено, что из числа обследованных больных все 5 человек, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, вошли в группу с высоким содержанием антигемофильного глобулина. В группе сравнения нарушений церебрального кровотока отмечено не было. У указанных 5 пациентов средний уровень VIII фактора составил $231,6 \pm 4,6$ %. Из других нарушений в системе гемостаза у данных больных выявлен полиморфизм ингибитора активатора плазминогена 1 типа (у 4 человек – гомозиготный вариант, у 1 пациента – гетерозиготный). У 1 пациентки выявлена гетерозиготная мутация метионинсинтазы редуктазы MTRR Le22Met, у 1 человека метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR C677T и гетерозиготная мутация фибриногена 455G/A, у 2 больных выявлены гомозиготные мутации MTHFR C677T, у 1 пациента – гетерозиготная мутация интегрин α IIb β 3 Leu33Pro и повышенное содержание фактора фон Виллебранда (190 %). Нарушений количества и агрегационных свойств тромбоцитов у больных не было. Отягощенного семейного анамнеза у данных пациентов не отмечено.

Заключение. Таким образом, повышение уровня VIII фактора в крови является дополнительным фактором риска сосудистых катастроф в сосудах головного мозга даже у молодых пациентов. Вероятно, с возрастом процент сосудистых катастроф в церебральном кровотоке будет нарастать. Неблагоприятно для таких больных сочетание избытка VIII фактора с другими прокоагулянтными дефектами системы гемостаза, в частности, с полиморфизмом ингибитора активатора плазминогена 1 типа, что также было выявлено у данных больных. Очевидно, здесь играет роль состояние гипофибринолиза, характерное для мутации PAI-1. Таким образом, комплексное исследование системы свертывания крови, включая определение содержания VIII фактора в крови, желательны проводить у всех пациентов, особенно молодого возраста, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения.

Список литературы

1. Давыдкин, И. Л. Основы клинической гемостазиологии / И. Л. Давыдкин, В. А. Кондурцев, Т. Ю. Степанова, С. А. Бобылев. – Самара : Офорт, 2009. – 436 с.
2. Макацария, А. Д. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической практике / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиншина. – М. : Медицинское информационное агентство, 2007. – 1064 с.
3. Момот, А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики / А. П. Момот – СПб. : Форма Т, 2006. – 208 с.
4. Bank, I. Elevated levels of FVIII:C within families are associated with an increased risk for venous and arterial thrombosis / I. Bank, E. J. Libourel, S. Middeldorp et al. // J. Thromb. Haemost. – 2005. – Vol. 3 (1). – P. 79–84.
5. Bugnicourt, J. M. Cerebral venous thrombosis and plasma concentrations of factor VIII and von Willebrand factor : a case control study / J. M. Bugnicourt, B. Roussel, B. Tramier et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2007. – Vol. 78 (7). – P. 699–701.
6. Cosmi, B. D-dimer and factor VIII are independent risk factors for recurrence after anticoagulation withdrawal for a first idiopathic deep vein thrombosis / B. Cosmi, C. Legnani, M. Cini et al. // Thromb. Res. – 2008. – Vol. 122 (5). – P. 610–617.
7. Cristina, L. High plasma levels of factor VIII and risk of recurrence of venous thromboembolism / L. Cristina, C. Benilde, C. Michela et al. // Br. J. Haematol. – 2004. – Vol. 124 (4). – P. 504–510.
8. Endler, G. Polymorphisms in coagulation factor genes and their impact on arterial and venous thrombosis / G. Endler, C. Mannhalter // Clin. Chim. Acta. – 2003. – Vol. 330 (1–2). – P. 31–55.
9. Lensen, R. High factor VIII levels contribute to the thrombotic risk in families with factor V Leiden / R. Lensen, R. M. Bertina, J. P. Vandenbroucke, F. R. Rosendaal // Brit. J. Haematol. – 2001. – Vol. 114 (2). – P. 380–386.

10. O'Donnell, J. Elevated plasma factor VIII levels – a novel risk factor for venous thromboembolism / J. O'Donnell, M. Laffan // Clin. Lab. – 2001. – Vol. 47 (1–2). – P. 1–6.

Куртов Игорь Валентинович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, заведующий отделением гематологии клиники госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89. тел. (846) 241-91-50, тел./факс (846) 241-92-85, e-mail: sam-med@mail.ru.

Косякова Юлия Анатольевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел. (846) 241-91-50, тел./факс (846) 241-92-85, e-mail: Kosyuy1@yandex.ru.

Гриценко Тарас Алексеевич, врач гематологического отделения клиники госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел. (846) 241-91-50, тел./факс (846) 241-92-85, e-mail: taras876@mail.ru.

Берман Юлия Олеговна, врач гематологического отделения клиники госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел. (846) 241-91-50, тел./факс (846) 241-92-85, e-mail: berman.yuliya@mail.ru.

Никулина Наталья Алексеевна, врач гематологического отделения клиники госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел. (846) 241-91-50. тел./факс (846) 241-92-85.

Нетроголова Любовь Александровна, врач гематологического отделения клиники госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел. (846) 241-91-50, тел./факс (846) 241-92-85, e-mail: netr12345@yandex.ru.

Давыдкин Игорь Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом трансфузиологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел. (846) 264-79-72, тел./факс (846) 241-92-85, e-mail: Dagi2006@rambler.ru.

Осадчук Алексей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел. (846) 264-79-72, тел./факс (846) 241-92-85, e-mail: maxlife2004@mail.ru.

УДК 616.155.392.8-036; 616-091.818

© Д.А. Лунев, Е.Г. Овсянникова, К.Д. Капланов, 2011

Д.А. Лунев¹, Е.Г. Овсянникова¹, К.Д. Капланов²

ПОКАЗАТЕЛЬ КОНЦЕНТРАЦИИ ИНДУКТОРА АПОПТОЗА БЕЛКА P53 У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ НА ТЕРАПИИ ГЛИВЕКОМ

¹ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

²ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер № 1»

Представлены результаты концентрации индуктора апоптоза белка p53 у 60 больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) в зависимости от всех видов ответа (оптимальный, субоптимальный, неудача терапии) получавших терапию гливеком.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, гливек, апоптоз, p53.