

ПУБЛИКАЦИИ ПО ПРОБЛЕМЕ

Д.Е. Белозеров, О.П. Томилина, А.П. Момот. Протромботические свойства гемостатических препаратов системного действия. Алтайский филиал ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Барнаул

Проблема остановки кровотечений имеет важнейшее значение в различных областях клинической медицины. Используемые для этой цели препараты системного действия, несмотря на различный механизм действия, способны, кроме необходимого терапевтического эффекта, вызывать и опасные для жизни тромботические осложнения.

Цель работы – сопоставить протромботическую активность современных гемостатических препаратов системного действия в условиях эксперимента *in vitro*.

Исследовали влияние терапевтических концентраций рекомбинантного фактора VIIa (rFVIIa), транексамовой кислоты (ТЕК) и антиингибиторного коагулянтного комплекса - АИКК (Фэйба), вносимых в пулированную плазму крови здоровых доноров. Протромботическая активность (ПТА) оценивалась немедленно после смешивания плазмы с препаратами по динамике образования тромбина в тесте генерации тромбина (ГТТ), с учетом показателей ЕТР и Peak thrombin.

В плазме без внесения гемостатических средств (но с внесением растворителя) средние значения ЕТР и Peak thrombin составили соответственно $1574,8 \pm 36,9$ нМ·мин и $313,2 \pm 24,6$ нМ. После добавления ТЕК (в конечной концентрации 0,7 мг/мл), ЕТР увеличился в среднем, на 5,1%, а Peak thrombin – на 4,3%. Внесение в плазму rFVIIa (в конечной концентрации 2,6 мкг/мл) привело к увеличению соответствующих показателей на 11,3 и 7,7%. Максимальная генерация тромбина в плазме была отмечена при анализе эффектов АИКК, используемого в концентрации 2 ЕД/мл. В последнем случае ЕТР возрастал на 60% ($p < 0,01$), а Peak thrombin – на 67,5% ($p < 0,001$).

Полученные данные установили наличие тромбогенности у всех изученных гемостатических препаратов, связанной с усилением генерации тромбина. В отношении ТЕК этот феномен не вполне понятен, поскольку механизм ее действия связывается с блокированием активации плазминогена тканевым активатором плазминогена - на поверхности и в толще фибрина. rFVIIa, очевидно, реализует свое прокоагулянтное действие на поверхности микровезикул эндотелиального и тромбоцитарного происхождения. Выраженная же протромботическая активность антиингибиторного коагулянтного комплекса хорошо известна и может учитываться в качестве ориентира при дальнейших исследованиях в данном направлении.

К.П. Вахания, О.П. Гумилевская, Б.Ю. Гумилевский. Роль противовоспалительных цитокинов в рецидивировании тромбоза артериовенозной фистулы у пациентов на программном гемодиализе. ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России

Дисбаланс цитокинового статуса у пациентов на программном гемодиализе (ПГД) может приводить к тромботическим осложнениям артериовенозной фистулы (АВФ) вследствие активации цитокинами различных звеньев системы свертывания крови.

Цель – оценить взаимосвязь уровней противовоспалительных цитокинов у пациентов с тромботическими осложнениями АВФ при лечении ПГД.

Задачи: 1) определить уровни IL-10 и IL-4 в крови пациентов, находящихся на лечении ПГД; 2) сравнить содержание цитокинов у пациентов без тромбозов АВФ с уровнем у пациентов с тромбозами в анамнезе и здоровыми.

Исследуемая группа состояла из 110 пациентов с тХПН, получающих лечение программным гемодиализом (80 – без тромбозов АВФ и 30 – с тромбозами АВФ в анамнезе). Контрольную группу составили 40 практически здоровых лиц.

У пациентов, находящихся на ПГД, отмечалось достоверное повышение уровня IL-10 по сравнению со здоровыми, при этом у пациентов с тромбозами ($11,74 \pm 3,03$ пг/мл) был значимо выше, чем в группе без тромбозов в анамнезе ($4,94 \pm 0,69$ пг/мл),

($2,18 \pm 0,14$ пг/мл) у здоровых. Уровень IL-4 в сыворотке не различался между группами пациентов и от здоровых ($2,80 \pm 0,61$ и $1,95 \pm 0,48$ пг/мл против $2,23 \pm 0,56$ пг/мл в контроле).

У пациентов с рецидивирующими тромбозами АВФ в 2 раза выше сывороточный уровень IL-10 по сравнению с пациентами без тромботических осложнений лечения ПГД, поэтому рекомендовано определять уровень данного цитокина в динамике терапии гемодиализом для диагностики возможного рецидивирования тромбоза АВФ.

М.В. Гурницкая, Т.П. Бондарь, А.И. Байрамкулов. Агрегационная активность тромбоцитов у больных с острым нарушением мозгового кровообращения при тромбоцитопении. ФГАОУ ВПО Северо-Кавказский федеральный университет

Высокий процент смертности и инвалидизации обуславливает чрезвычайную актуальность изучения различных аспектов инсультов. Ведущую, и в ряде случаев решающую, роль в развитии сосудистых катастроф играют изменения гемореологии и гемостаза. Тромбоциты играют ключевую роль в первичном гемостазе, являясь одним из патогенетических факторов атеротромбоза и как следствие самой частой причиной церебральных и коронарных событий. Целью исследования явилось выявление связи между наличием тромбоцитопении и острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК). Всего в исследование было включено 34 пациента (20 мужчин и 14 женщин), в возрасте от 49 до 80 лет, находившихся на лечении в неврологическом отделении для больных с ОНМК ГБУЗ Ставропольский краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи. Критерием отбора пациентов были показатели тромбоцитов при поступлении ниже 220 тыс. Ни один пациент на момент поступления не принимал препараты, вызывающие гаптенную тромбоцитопению. Исходом госпитализации были выписка 32 пациентов с положительной динамикой, 2 летальных исхода.

По уровню тромбоцитопении были выделены 2 группы: 18 человек с низким уровнем – менее 180 тыс/л; 16 человек с пограничным уровнем тромбоцитов – менее 220 тыс/л. Установлено, что чаще снижение уровня тромбоцитов отмечалось, при ОНМК по ишемическому типу: у 18 человек; по геморрагическому типу – у 12 человек; реже при транзиторных ишемических атаках – у 4. Возрастных и гендерных различий выявлено не было. Проведена оценка агрегатограмм, выполненных на агрегометре «Биола-2110» с тремя индукторами в стандартных концентрациях (ристомин, коллаген и АДФ). Отмечалось повышение агрегации тромбоцитов у всех пациентов, однако наиболее значимые повышения агрегационных тестов тромбоцитов наблюдались при ишемических инсультах, чем при геморрагических инсультах, также установлена обратная значимая корреляционная связь между количеством тромбоцитов и их агрегационной активностью.

Таким образом, интраваскулярная агрегация тромбоцитов, вызванная тромбоцитопенией, может являться одним из патогенетических факторов цереброваскулярных катастроф.

Ю.А. Косякова. Лабораторная диагностика коморбидных состояний у больных гемофилией. ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России

У больных гемофилией сопутствующие заболевания внутренних органов встречаются чаще, чем у здоровых молодых мужчин, значительно ухудшают качество жизни и являются негативным фактором, способствующим развитию кровотечений, что требует ранней диагностики и профилактики.

Цель исследования – включить в перечень лабораторных исследований у больных гемофилией показатели, раскрывающие механизмы формирования коморбидных состояний.

Обследовано 172 больных гемофилией старше 18 лет, у 86% из них диагностированы заболевания внутренних органов. Прямо пропорциональна тяжести гемофилии была частота болезней почек, желудочно-кишечного тракта, сердца (нарушения ритма и проводимости по ЭКГ), вирусных гепатитов (В и С), что свидетельствует об их коморбидности, патогенетической связи с основным заболеванием. Из 279 случаев госпитализаций больных гемо-

филией по поводу кровотечений 58% составили гемартрозы, 22% - гематомы, 5% - кровотечения из желудочно-кишечного тракта на фоне хронического гастрита или язвенной болезни, парапроктита. Почечные кровотечения диагностированы у 5% пациентов с хроническим пиелонефритом и/или мочекаменной болезнью.

Одним из условий формирования коморбидной патологии у больных гемофилией является уменьшение энерго-пластического потенциала, о чем свидетельствует низкий уровень в крови холестерина, железа. Железодефицитное состояние, нарушающее репаративные процессы в органах и тканях, функции внутренних органов, мышц, системы эритропоэза, требует своевременного выявления и коррекции.

В.Г. Лычев, А.В. Андриенко, Д.С. Бубликов. **Жесткость эритроцитов – перспективный маркер для оценки риска тромботических исходов сосудистых осложнений у больных ревматоидным артритом.** ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул

При системном ревматоидном артрите (РА) нередко встречаются сосудистые осложнения и для рациональной профилактики тромбозов требуется лабораторная диагностика факторов системы гемостаза, в том числе и реологических параметров системы крови.

Цель исследования – изучение жесткости эритроцитов (ЖЭ) у больных РА, сравнение полученных результатов с группой контроля.

Материалом для исследования явилась отмывая эритроцитная масса, полученная из крови больных РА ($n = 75$) и группы контроля ($n = 85$). Оценка ЖЭ проводилась на капиллярном вискозиметре конструкции авторов Алтайского государственного медицинского и политехнического университетов (Усынин В.В., Пронин С.П., 2002 г.).

ЖЭ в группе больных РА составила $3,45 \pm 0,43$ Н/м³, что было статистически значимо выше, чем в группе контроля, в которой ЖЭ была на уровне $1,18 \pm 0,24$ Н/м³ ($p < 0,01$).

ЖЭ у больных РА повышена, что может являться независимым фактором риска тромбозов среди данной категории пациентов.

В связи с вышесказанным мы рекомендуем определять ЖЭ у больных РА с целью ранней диагностики и предупреждения тромботических событий.

В.П. Пушкарёв, Н.К.Верейна, Д.А. Дятлов, Ю.Э. Пушкарева, Л.М. Куликов. **«Тромбоз напряжения» у пауэрлифтера с наследственной тромбофилией.** Уральский государственный университет физической культуры, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск.

«Тромбоз напряжения» – это тромбоз подмышечно-подключичной вены, который вызывается напряженными и повторяющимися движениями верхних конечностей. В 1894 г von Schroetter впервые идентифицировал травму сосудистой стенки из-за растяжения мышц, как потенциальный этиологический фактор. «Тромбоз напряжения» отвечает за 10–20% всех тромбозов глубоких вен верхних конечностей и особенно опасен из-за высокой частоты тромбозомболии легочной артерии (до трети случаев).

Цель данного сообщения – рассмотрение случая «тромбоза напряжения» у пауэрлифтера.

Описание случая. Пациент – 20-летний мужчина, занимался пауэрлифтингом 3 года. Перед проявлением заболевания проводил силовые тренировки. В течение недели наблюдалось прогрессирующее увеличение объема и уплотнение мышц ведущей правой руки, цианоз, расширение вен правого плеча, подмышечной впадины и переднелатеральной поверхности грудной клетки. На основании физикального осмотра и дуплексного ультразвукового сканирования был поставлен диагноз: тромбоз подключичной вены в проксимальной трети. Лабораторные показатели различных звеньев гемостаза были в границах нормы, кроме умеренной гипергомоцистеинемии – 20 мкм/л. В гене *MTHFR* выявлен генотип Т/Т в положении 677, что приводит к термолабильности фермента и проявляется гипергомоцистеинемией. Протромбиновая мутация (*F2 rs1799963*) и мутация Лейдена (*F5 rs6025*) отсутствовали. Пациенту было назначено консервативное лечение антикоагулянтами, ангиовит, венотоники и компрессионный трикотаж. В течение 6 мес рецидивов тромбоза не было, уровень гомоцистеина снизился до 8 мкм/л.

Этот случай подтверждает наше предположение о том, что генотипирование маркеров тромбофилии целесообразно для спортсменов силовых видов спорта.

Р.М. Салыхова, А.И. Балхиярова, Т.И. Тууль, Э.В. Шарипова. **Мониторинг состояния гемостаза при беременности.** ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, МУ городская клиническая больница № 18, Уфа

Развитие беременности сопряжено с физиологическими гиперкоагуляционными сдвигами гемостаза, которые носят адаптационно-приспособительный характер, но сопровождаются повышенным риском венозных тромбозов и локальных нарушений кровообращения. В связи с этим определение референтных пределов коагулологических показателей у беременных важно для профилактики акушерских осложнений.

Цель – исследования – определение сдвигов гематологических и гемостазиологических показателей в различные сроки беременности. Обследовали 126 беременных женщин, проходивших лечение в гинекологическом отделении стационара и разделенных на группы по срокам беременности (1-я группа – 4–7 нед, 2-я – 8–11 нед, 3-я – 12–15 нед, 4-я – 16–20 нед). В контрольную группу вошло 30 практически здоровых небеременных женщин в возрасте $26,3 \pm 1,7$ года. У 75% пациенток отмечался отягощенный акушерский анамнез: при первой беременности диагностировалась эрозия шейки матки (14,3%), бесплодие (10,3%), микоплазмоз (4,1%), вагинит (6,2%), при второй и последующих беременностях – самопроизвольный аборт (37,5%), сальпингоофорит (8%), миома матки и эндометриоз (5,9%), уреоплазмоз (9,9%), хламидиоз (5,9%).

Подсчет клеток капиллярной крови пациенток проводили на анализаторе Sysmex KX-21N (Япония), исследования параметров гемостаза – на автоанализаторе STA Compact (Франция) и коагулометре АСКА 2-01 «Астра» (Россия) с использованием тест-наборов фирм «Roche» и «Технология стандарт».

Начиная с 4-й недели, у беременных констатировалось снижение уровня эритроцитов и гемоглобина, нарастающее по мере развития беременности – от $4,1 \pm 0,2 \cdot 10^{12}/л$ и $125,0 \pm 1,4$ г/л в 1-й группе до $3,6 \pm 0,1 \cdot 10^{12}/л$ и $112 \pm 1,6$ г/л соответственно в 4-й группе пациенток. Содержание тромбоцитов, АЧТВ и показатели ретракции сгустка при этом существенно не менялись, оставаясь в пределах нормы, а значение ПТИ заметно возросло на 20-й неделе беременности, составив 110,2% ($p \leq 0,001$), что отражает преимущественную активацию гемостаза по внешнему пути (II, VII, IX и X факторы). Наиболее выраженной была динамика уровня фибриногена в плазме, который составлял 116 – 122 – 126 – 138% от уровня контроля в 1-4-й группах соответственно. С ростом фибриногена, по мере увеличения сроков беременности, хорошо коррелировало возрастание уровня РФМК – от $4,3 \pm 0,2$ мг/мл в 1-й группе до $5,8 \pm 0,3$ мг/мл на сроке 20 нед. Об активации гемостаза свидетельствовал и рост содержания D-димеров: $0,3 \pm 0,07$, $0,2 \pm 0,04$, $0,3 \pm 0,06$ и $0,4 \pm 0,06$ мкг/мл соответственно в 1–4-й группах пациенток. Противоположную динамику проявляла фибринолитическая активность крови, снизившаяся на больших сроках беременности (до $12 \pm 0,5$ и $11 \pm 0,5\%$ в 3-й и 4-й группах пациенток). Льюис-тест не показал положительного результата ни у одной беременной.

Отмеченные гиперкоагуляционные сдвиги параметров гемостаза на фоне снижения фибринолитической активности наиболее выражены на больших сроках беременности, имеют физиологический характер и необходимы для нормального формирования фето-плацентарного комплекса и ограничения потерь крови в родах. Полученные результаты могут быть полезными для более точной диагностики патологии гемостаза у беременных женщин и предотвращения части акушерских потерь.

М. А. Столяр, И. А. Ольховский, С.М. Лобанова, В.В. Потылицина. **Влияние фактора Виллебранда на антиромбоцитарное действие ацетилсалициловой кислоты.** Сибирский федеральный университет; Красноярский филиал ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России; КНЦ СО РАН; КГБУЗ Краевая детская клиническая больница, краевой перинатальный центр, Красноярск

Значительное расширение показаний к длительному использованию препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК) как дезагрегационного средства профилактики атеротромботических

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 hftfutyns, 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