

ЛИТЕРАТУРА

1. Быков В. Л. // Пробл. репрод. – 2000. – № 1. – С. 6–13.
2. Галимов Ш. Н., Валеева Х. Г., Камбаров Ф. Х. и др. // Лечение бесплодия: нерешенные проблемы. – Саратов, 2001. – С. 15–16.
3. Руководство ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята человека и взаимодействия сперматозоидов с цервикальной слизью. – 4-е изд. – М., 2001. – С. 143.
4. Carlsen E., Giverman A., Keiding N., Skakkeback N. E. // Br. Med. J. – 1992. – Vol. 305. – P. 609–613.
5. Centola G. M. // Arch. Androl. – 1996. – Vol. 36. – P. 1–7.
6. Dougherty R. C., Whitaker M. J., Tang S.-Y. et al. // Environmental health chemistry – the chemistry of environmental agents as potential human hazards / Ed. J. D. McKinney. – 1980. – P. 263–278.
7. James W. H. // Andrologia. – 1980. – Vol. 12. – P. 381–388.
8. Mattison D. R., Plowchalk D. K., Medows M. J. et al. // Med. Clin. N. Am. – 1990. – Vol. 74, N 4. – P. 391–411.
9. Taskinen H. T. // Scand. J. Work Environ. Hlth. – 1992. – Vol. 18 (suppl. 2). – P. 27–29.
10. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. – 3-rd ed. – Cambridge, 1992. – P. 28.

Поступила 24.03.11

КОАГУЛОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.155.392.2-036.11-07:616.151.5-074

С. Г. Владимирова, О. Ю. Скольская, Л. Н. Тарасова, И. А. Докшина

СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ И ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ФГУ Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России

Проведена оценка состояния эндотелия и плазменного гемостаза, степени тромбоцитопении, а также частоты тромбогеморрагических осложнений у взрослых больных острым лимфобластным лейкозом в период манифестации заболевания. Тромбоз развился у 1 (4,2%) из 24 обследованных, геморрагический синдром – у 11 (45,8%). Последний был тесно связан с тяжестью тромбоцитопении (он возник у всех лиц с количеством тромбоцитов менее $50 \cdot 10^9/l$). Вместе с тем высокая корреляция между количеством лейкоцитарных клеток и уровнем Д-димеров ($r_s = 0,703$) свидетельствует о том, что лейкозный процесс активизирует внутрисосудистое тромбообразование. Это подтверждается и повышенным содержанием Д-димеров у 100% больных. Высокие уровни растворимого тромбомодулина и фактора Виллебранда указывают на потерю сосудистым эндотелием тромборезистентности и активацию протромботических механизмов. Статистически значимые коэффициенты корреляции между концентрациями тромбомодулина и Д-димеров ($r_s = 0,598$), а также уровнем фактора Виллебранда и тяжестью геморрагического синдрома ($r_s = 0,568$) доказывают, что нарушения свертывания крови при остром лимфобластном лейкозе реализуются с активным участием эндотелия.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, тромбогеморрагические осложнения, эндотелий

S.G. Vladimirova, O.Yu. Skolskaya, L.N. Tarasova, I.A. Dokshina

THE CONDITION OF ENDOTHELIUM AND HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH PRIMARY DIAGNOSED ACUTE LYMPHOBLAST LEUCOSIS

The evaluation of state of endothelium and plasma hemostasis, thrombocytopenia degree, rate of thrombo-hemorrhagic complications in adult patients with acute lymphoblastic leucosis in the period of disease manifestation was made. The thrombosis developed in 1 out of 24 (4.2%) examined patients, hemorrhagic syndrome in 11 out of 24 (45.8%) examined patients. The last case is closely linked with severity of thrombocytopenia occurred in patients with number of thrombo-cytes less than $50 \times 10^9/l$. At the same time, high correlation between number of leukemic cells and level of B-dimers ($r_s = 0.703$) testifies that the leucosis process activates intravascular thrombus formation. The higher content of B-dimers in 100% of patients validates this assumption. The high levels of soluble thrombo-modulin and von Willebrand factor indicate the loss of thromboresistance by vessel endothelium and the activation of prothrombin mechanisms. The statistically valid coefficients of correlation between concentrations of thrombomodulin and D-dimers ($r_s = 0.598$) and the level of von Willebrand factor and severity of hemor-rhagic syndrome prove that disorders of blood coagulation under acute lympho-blast leucosis occur with active involvement of endothelium.

Key words: acute lymphoblast leucosis, trombo-hemorrhagic complication, endothelium

Гиперкоагуляция и риск тромбогеморрагических осложнений сопутствует течению острых лейкозов, начиная с ранних стадий развития заболевания [18, 19, 22, 23]. При этом выявляется глубокий дисбаланс показателей коагуляции, фибри-

нолиза и неспецифической протеолитической системы [27]. Клинически выраженные проявления нарушений гемостаза при острых лимфобластных лейкозах (ОЛЛ) варьируют от локализованных тромбозов до кровотечений разной степени тяжести и ДВС-синдрома. Угнетение нормального кровотока приводит к тромбоцитопении, вызывающей нарушение гемостаза. Опухолевые клетки вырабатывают прокоагулянты, непосредственно влияющие на эндотелиальную выстилку сосудов. На нее воздействуют также инфекционно-воспалительные процессы [18, 19, 23].

Для корреспонденции:

Владимирова Софья Леонидовна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр.
Адрес: 610027, Киров, ул. Красноармейская, 72
Телефон: (8332) 67-57-00
e-mail: vls@mail.ru

Эндотелиальные клетки (ЭК) синтезируют и/или выделяют биологически активные вещества, которые принимают участие как в запуске коагуляционного каскада, так и его дальнейшем разветвлении. Фактор Виллебранда (ФВ), общепризнанный маркер повреждения эндотелия [11, 14], представлен гетерогенной популяцией гликопротеиновых мультимеров, регулирующих адгезию тромбоцитов к поврежденным тканям сосудов. Он синтезируется в мегакариоцитах и эндотелиальных клетках, депонируется в α -гранулах мегакариоцитов и тромбоцитов и тельцах Вейбеля–Паладе эндотелиоцитов и секретируется ими в субэндотелий сосудов и плазму крови [13, 17]. Повышение уровня ФВ в плазме – показатель высокого риска развития тромбоза [25, 26].

Помимо ФВ, к прямым маркерам дисфункции эндотелия относят тромбомодулин (ТМ) [3, 11]. Это одноцепочечный гликопротеин – рецептор мембран ЭК, являющийся ключевым звеном комплекса реакций, регулирующих скорость и направление процессов гемостаза; связываясь с ТМ, тромбин приобретает способность активировать протеин С (ПрС) [1, 8]. При повреждении сосудистой стенки ТМ отщепляется от мембраны и поступает в кровь, что приводит к снижению тромборезистентности эндотелия. При состояниях, связанных с его повреждением, наблюдается повышение уровня растворимого ТМ [13].

Полипептид эндотелин-1 (ЭТ-1), синтезируемый ЭК, стимулирует образование ряда простагландинов, в малых концентрациях вызывая вазодилатацию и торможение агрегации тромбоцитов [12], а в высоких – стойкую вазоконстрикцию [9, 28]. Основными стимуляторами образования ЭТ-1 являются гипоксия, ишемия, свободные радикалы, эндотоксины, цитокины, окисленные модификации липопротеинов низкой плотности [12] и присутствие тромбина [13, 20, 24]. Вследствие этого некоторые авторы считают ЭТ-1 маркером повреждения эндотелия, а также предиктором тяжести и исхода ряда патологических состояний [6, 11]. Целью работы являлась оценка состояния эндотелия и плазменного гемостаза, степени тромбоцитопении, а также частоты тромбогеморрагических осложнений у больных ОЛЛ при манифестации заболевания.

Материалы и методы. Представлены результаты обследования 24 больных (15 мужчин, 9 женщин) с впервые выявленным ОЛЛ в возрасте от 19 до 70 лет (медиана 45 лет). Иммунофенотипические варианты лейкоза: ранний В-клеточный вариант отмечен у 9 больных, В-sompon – у 4, пре-В – у 8 и ранний Т-вариант – у 3. У 3 больных острый период заболевания был осложнен инфекцией (пневмонией).

Оценивали частоту геморрагического синдрома (ГС), тяжесть которого определяли по четырем степеням в соответствии с классификацией Н. Дабберха [7]: I – умеренно выраженный ГС (единичные петехии на коже конечностей и туловища, а также в местах инъекций), II – те же проявления + петехии и гематомы на лице, десневые кровотечения, кровоточивость в местах инъекций, III – выраженный ГС, аналогичный ГС I и II степени, но с кровоизлияниями в небо, склеры глаз, глазное дно, IV – массивный ГС I–III типа и/или почечное, маточное, желудочно-кишечное кровотечение. Степень тромбоцитопении оценивали по классификации В. А. Аграненко [16]: легкая – $60-100 \cdot 10^9/л$, умеренная – $20-60 \cdot 10^9/л$ и глубокая – менее $10-20 \cdot 10^9/л$.

Лабораторные показатели состояния эндотелия и гемостаза определяли у 15 больных. Определяли маркеры повреждения эндотелия, показатели свертывающей и фибринолитической систем крови, основные физиологические антикоагулянты и маркеры тромбинемии. Уровень антигена ФВ (ФВ:Ag) исследовали с набором TECHNOZYM® vWF:Ag ELISA фирмы Technoclone, растворимый ТМ (CD141) – с тест-системой Human CD 141 ELISA фирмы Diaclone, ЭТ-1 – с набором Endothelin (1–21) фирмы Biomedica Gruppe.

С использованием тест-систем фирмы Diagnostica Stago-Roche оценивали следующие показатели: индекс активиро-

ванного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) [4] и активность фактора VIII с реагентом "РТТа", протромбиновый индекс (ПТИ) с Neoplastin Plus, концентрацию фибриногена с набором Fibrinogen Reagent, уровень Д-димеров методом латекс-агглютинации с набором D-Dimer Test. Результаты последнего теста получали в следующих интервалах: 500 и менее, 501–1000, 1001–1500, 1501–2000, 2001–2500, 2501–3000, более 3000 нг/мл (норма 500 нг/мл и менее). Чтобы данные можно было обрабатывать статистически, им присвоили баллы от 1 до 7. Активность плазминогена и ПрС исследовали амидолитическими методами с использованием наборов "ХромТех-Плазминоген" фирмы "Технология-Стандарт" и "РЕАХром-ПротеинС" производства НПО "РЕНАМ". Определяли также активность антитромбина III (АТIII), время хагеманзависимого эуглобулинового лизиса (ХПа-3ЭЛ) [15], растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) в ортофенантролиновом (с набором фирмы "Технология-Стандарт") и этаноловом тестах [2]. Последний является качественным (результат положительный или отрицательный), но в связи с разной интенсивностью образования хлопьев или сгустка при положительном результате мы применили градацию, обозначенную в баллах: 0 (отрицательный результат) – прозрачная или опалесцирующая плазма, 1 – наличие мелкой зернистости и хлопьев, 2 – наличие крупных хлопьев или рыхлого сгустка, 3 – наличие крупного плотного желеобразного сгустка.

Статистический анализ проводили с использованием программы Biostatistics 4.03. Для сравнения выборок применяли непараметрический критерий Манна–Уитни, корреляцию оценивали по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена [5].

Результаты и обсуждение. Степень тромбоцитопении и тяжесть ГС у больных ОЛЛ в дебюте заболевания представлена на рис. 1. Тромбоцитопения отсутствовала у 7 (29,2%) больных; легкая тромбоцитопения наблюдалась у 4 (16,7%), умеренная – у 11 (45,8%), глубокая – у 2 (8,3%) лиц. Геморрагии отсутствовали у 13 (54,2%) больных; ГС I степени тяжести выявлен у 5 (20,8%), II степени – у 4 (16,7%), III степени – у 1 (4,2%) и IV степени – также у 1 (4,2%) пациента. Количество тромбоцитов у больных ОЛЛ с ГС составило $30 \cdot 10^9/л$ (от единичных до $48 \cdot 10^9/л$); при его отсутствии оно равнялось $105 \cdot 10^9/л$ ($60-508 \cdot 10^9/л$).

У пациентов с легкой тромбоцитопенией и без нее ГС отсутствовал (рис. 2). При умеренной тромбоцитопении геморрагий не было у 3 (25%) больных; ГС I степени выявлен у 5 (41,7%), II степени – у 2 (16,7%), III степени – у 1 (8,3%) и IV степени – у 1 (8,3%) больного. Глубокая тромбоцитопе-

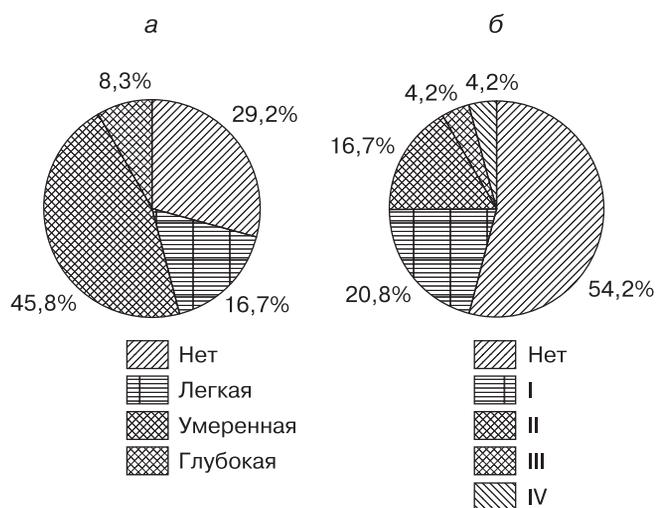


Рис. 1. Тромбоцитопения (а) и геморрагический синдром (б) у больных с впервые выявленным ОЛЛ.

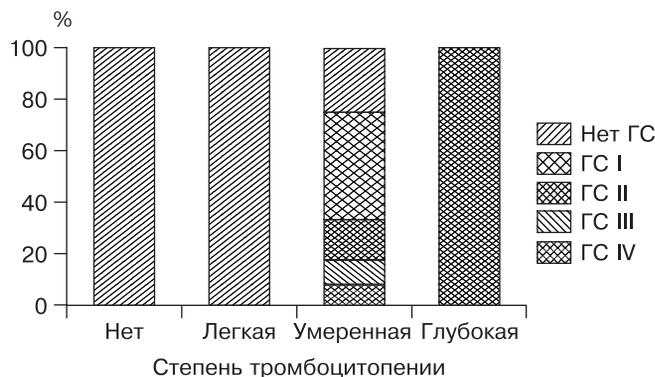


Рис. 2. Зависимость GS от степени тромбоцитопении у больных ОЛЛ.

ния наблюдалась у 2 больных, она сочеталась с GS II степени тяжести. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена r_s при сопоставлении количества тромбоцитов с тяжестью GS равнялся $-0,833$ ($p < 0,05$). Таким образом, при манифестации ОЛЛ геморрагические осложнения были тесно связаны с тяжестью тромбоцитопении и наблюдались у всех больных, количество тромбоцитов у которых было менее $50 \cdot 10^9/л$.

У больных с острыми лейкозами имеется риск развития не только геморрагических, но и тромботических осложнений [19, 22, 23, 27]. В нашем исследовании у одного больного за 4 дня до поступления в стационар был диагностирован тромбоз центральной вены левого глаза, который сочетался с GS I степени и двусторонней пневмонией.

Инфекционные осложнения имели место у 3 (18,2%) больных с GS и отсутствовали у больных без него (рис. 3). Известно, что инфекция является одной из основных патогенетических причин коагулопатии при острых лейкозах [18]. Проникающие в кровь микроорганизмы или продукты их жизнедеятельности вызывают высвобождение медиаторов воспаления, которые играют значительную роль при активации каскада свертывания [10]. Таким образом, инфекции, развивающиеся в дебюте острых лейкозов, также могут оказывать влияние на развитие GS. С целью исключения их воздействия на гемостаз мы не учитывали результаты исследований, проведенных в период клинических проявлений инфекции.

Лабораторные показатели состояния эндотелия и гемостаза у больных с впервые диагностированным ОЛЛ представлены в табл. 1. Нами установлено достоверное повышение маркеров эндотелиального повреждения – ФВ:Ag и ТМ – в среднем до 152% и 3,99 нг/мл соответственно. Значения ЭТ-1 статистически не отличались от нормы (медиана 0,43 фмоль/мл). Указанные молекулы задействованы в разных механизмах, обеспечивающих выполнение эндотелием своих функций: ТМ – обеспечение тромборезистентности сосудистой стенки, ФВ – протромботической функции (участие в сосудисто-тромбоцитарном и плазменном гемостазе), ЭТ-1 – вазомоторной (участие в регуляции сосудистого тонуса). Очевидно, по этой причине исследуемые маркеры состояния эндотелия не коррелировали между собой (табл. 2), т. е. их уровни изменялись независимо друг от друга. Отсутствие значимых отклонений ЭТ-1 от нормы может быть объяснено также и тем, что его молекулы существуют в свободном виде очень короткое время. Наши результаты согласуются с данными S. Kariotis и соавт. [21], в исследовании которых при длительной инфузии ЭТ-1 здоровым добровольцам не выявлено его влияние на показатели свертывания и фибринолиза, а также на уровни ФВ и ТМ.

Несмотря на то что ПТИ у обследуемых значимо отличался от показателей у здоровых лиц (см. табл. 1), отклонения его относительно нормальных пределов были слабыми: от 74 до 98% при норме 85–114%. Медиана индекса АПТВ

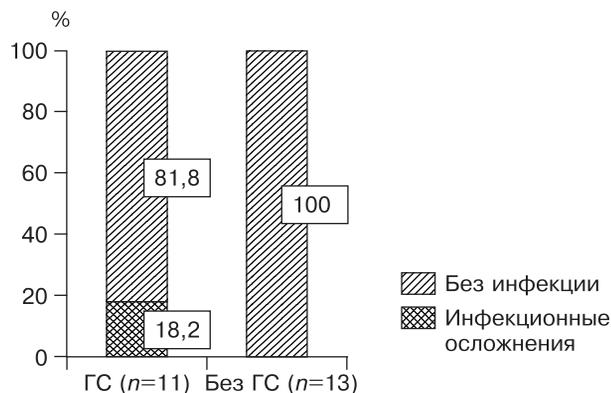


Рис. 3. Распределение инфекционных осложнений у больных ОЛЛ с GS и без него.

равнялась 0,97 и не отличалась от нормы, так же как концентрация фибриногена, которая составила 3,7 г/л. Активность фактора VIII в среднем была значительно выше нормы (177%), что указывает на гиперкоагуляцию. Это состояние подтверждалось статистически достоверным нарушением маркеров тромбинемии – РФМК в ортофенантролиновом и этаноловом тестах и Д-димеров, являющихся маркерами тромбообразования и фибринолиза (у 100% больных они были выше 500 нг/мл).

Уровни физиологических антикоагулянтов в среднем от нормы не отклонялись; их изменения были разнонаправленными. Активность ПрС составила 90%; у 2 больных она бы-

Таблица 1

Показатели гемостаза у больных ОЛЛ в период манифестации заболевания (медиана, минимальное-максимальное значения)

Показатель	Больные ОЛЛ (n = 15)	Здоровые лица (n = 30)	P
ТМ, нг/мл	3,99 0,9–13,5	0,55 1,12–1,98	< 0,05
ФВ:Ag, %	152 69–298	82 46–146	< 0,05
ЭТ, фмоль/мл	0,43 0,16–6,28	0,38 0–2,19	> 0,05
ПТИ, %	91 74–98	100 85–114	< 0,05
АПТВ	0,97 0,71–1,24	1,01 0,82–1,24	> 0,05
Фактор VIII, %	177 98–241	86 60–161	< 0,05
Фибриноген, г/л	3,7 2,0–7,2	2,8 1,9–3,6	> 0,05
АТ-III, %	116 69–137	105 84–149	> 0,05
ПрС, %	90 41–154	87 64–129	> 0,05
РФМК в ортофенантролиновом тесте, мкг/мл	105 30–280	35 30–55	< 0,05
РФМК в этаноловом тесте, баллы	2 0–3	0 0–1	< 0,05
Время ХПа-3ЭЛ, мин	14,3 5,0– > 60	7,0 5,0–12,5	< 0,05
Плазминоген, %	88 66–124	96 72–139	> 0,05
Д-димеры, баллы	5 2–7	1	< 0,05

Таблица 2
Коэффициенты корреляции (r_s) между показателями коагулограммы и количеством лейкоцитов, бластов и тромбоцитов, а также тяжестью ГС у больных с впервые выявленным ОЛЛ

Показатель	ТМ	ФВ:Ag	ЭТ	ПТИ	Индекс АПТВ	Фибриноген	Фактор VIII	АТ-III	ПрС	РФМК в фенангр. тесте	РФМК в этаноловом тесте	Время ХПа-ЗЭЛ	Плазминоген	Д-димеры	Количество тромбоцитов	Количество лейкоцитов	Количество бластных кл.
ФВ:Ag	-0,105																
ЭТ	0,236	0,127															
ПТИ	-0,158	0,036	0,009														
Индекс АПТВ	0,231	-0,386	-0,100	-0,544*													
Фибриноген	-0,225	0,094	-0,418	0,209	-0,210												
Фактор VIII	0,066	0,380	0,209	0,203	-0,549*	-0,104											
АТ-III	0,011	0,473	-0,200	-0,095	-0,334	0,0275	-0,026										
ПрС	-0,634*	-0,051	-0,200	0,087	-0,334	0,032	0,348	-0,287									
РФМК в фенангр. тесте	-0,396	0,079	0,171	0,135	-0,192	0,492	0,073	0,124	0,002								
РФМК в этаноловом тесте	-0,394	0,455	-0,115	-0,225	-0,157	0,016	0,081	0,611*	0,051	0,551*							
Время ХПа-ЗЭЛ	0,352	0,168	0,319	0,093	-0,264	0,264	0,216	0,275	-0,391	0,493	0,402						
Плазминоген	-0,113	0,405	-0,123	-0,158	-0,111	0,612*	-0,440	0,596*	-0,350	0,290	0,603*	0,334					
Д-димеры	0,598*	0,052	-0,235	0,284	-0,077	-0,249	0,065	0,304	-0,368	-0,598*	-0,156	-0,028	-0,051				
Количество тромбоцитов	-0,292	-0,174	-0,501	0,012	0,020	0,238	0,311	-0,484	0,474	0,121	-0,101	-0,089	-0,485	-0,254			
Количество лейкоцитов	0,489	0,338	-0,264	-0,269	-0,085	-0,316	0,054	0,481	-0,140	-0,504*	0,204	-0,083	0,180	0,687*	-0,291		
Количество бластных кл.	0,499	0,454	-0,327	-0,082	-0,166	-0,269	0,129	0,341	-0,292	-0,373	0,295	0,014	0,304	0,703*	-0,504*	0,891*	
ГС	0,241	0,564*	0,261	-0,192	0,029	-0,021	-0,170	0,525*	-0,452	-0,056	0,217	0,219	0,648*	0,110	-0,833*	0,346	0,506*

Примечание. * – коэффициенты корреляции значимы при уровне $p < 0,05$.

ла ниже, у 1 – выше нормы. Активность АТ III равнялась 116% и была снижена лишь у 1 больного. Более чем у 70% обследуемых установлено достоверное удлинение времени ХПа-ЗЭЛ – медиана 14,3 мин ($p < 0,05$). При этом активность плазминогена значительно не отличалась от таковой у здоровых – 88% ($p > 0,05$). Уровни АТIII и плазминогена положительно коррелировали с тяжестью ГС (r_s 0,525 и 0,648 соответственно; см. табл. 2). Кроме того, между ними также наблюдался высокий коэффициент корреляции (0,596), т. е. у больных с наиболее выраженными геморрагическими осложнениями активность указанных компонентов была наибольшей, что свидетельствует об их активации, а не потреблении.

Пролиферация лейкоцитарных бластных клеток угнетает нормальное кроветворение, в том числе образование тромбоцитов. Тромбоцитопения при манифестации ОЛЛ является преобладающей причиной развития геморрагических осложнений. Тем не менее высокая корреляция между количеством бластных клеток и уровнем Д-димеров ($r_s = 0,703$) свидетельствует о том, что лейкозный процесс активирует внутрисосудистое тромбообразование. Высокие показатели Д-димеров у всех без исключения больных подтверждают наличие процессов внутрисосудистого свертывания, которые, однако, скомпенсированы за счет противосвертывающих механизмов. Это доказывает и относительно малое количество выявленных тромбозов (4,2% против 45,8% геморрагических осложнений).

Высокое содержание в плазме крови растворимого ТМ указывает на потерю сосудистым эндотелием тромборезистентности и активацию протромботических механизмов. Об этом же свидетельствует повышение уровня ФВ:Ag. Статистически значимые коэффициенты корреляции между концентрациями ТМ и Д-димеров ($r_s = 0,598$), а

также уровнем ФВ:Ag и тяжестью ГС ($r_s = 0,568$) доказывают, что нарушения свертывания крови при ОЛЛ реализуются с активным участием эндотелия.

Заключение. Таким образом, при ОЛЛ лейкозный процесс воздействует на гемостаз: тромбоцитопения, вызванная угнетением нормального кроветворения, приводит к несостоятельности его сосудисто-тромбоцитарного звена и геморрагическим осложнениям. Одновременно с этим уменьшается тромбрезистентность эндотелия, выражающаяся в снижении функциональной активности системы ТМ, а также происходит активация его прокоагулянтных свойств – усиливается секреция ФВ эндотелиоцитами. Вследствие этого запускается внутрисосудистое тромбообразование, которое в комплексе с дефицитом тромбоцитов влечет за собой еще большую разбалансировку свертывающих и противосвертывающих механизмов. Это приводит к развитию геморрагического синдрома почти у половины больных уже в период манифестации ОЛЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баринов В. Г., Кудряшова О. Ю., Цимбалова Т. Е., Затейщиков Д. А. // Лаб. мед. – 2001. – № 4. – С. 27–30.
2. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед, 2001.
3. Ваизова О. Е., Крейнс В. М., Евтушенко А. Я. // Сиб. мед. журн. – 2000. – № 2. – С. 27–37.
4. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний / Под ред. Н. Н. Петрищева, Л. П. Папаян. – СПб., 1999.
5. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999.
6. Гомазков О. А. // Кардиология. – 2001. – Т. 41, № 2. – С. 50–58.
7. Дабберха Н. Обеспечение компонентами крови больных острыми лейкозами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1992.
8. Зубаиров Д. М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. – Казань: Фэн, 2000. – С. 256–260.
9. Киричук В. Ф., Ребров А. П., Россошанская С. И. // Тромбоз, гемостаз и реол. – 2005. – № 2. – С. 23–29.
10. Кузник Б. И., Цыбиков Н. Н., Витковский Ю. А. // Тромбоз, гемостаз и реол. – 2005. – № 2. – С. 3–16.
11. Момот А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. – СПб.: Форма-Т, 2006.
12. Патарая С. А., Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Масенко В. П. // Кардиология. – 2000. – № 6. – С. 78–85.
13. Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. // Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции / Под ред. Н. Н. Петрищева. – СПб.: ИИЦ ВМА, 2007. – С. 4–48.
14. Поливода С. Н., Черепок А. А. // Укр. ревматол. журн. – 2000. – № 1. – С. 13–18.
15. Ройтман Е. В., Смоляницкий А. Я. // Клиническая лабораторная аналитика. Т. 3. Частные аналитические технологии в клинической лаборатории / Под ред. В. В. Меньшикова. – М.: Лабпресс, 2000. – С. 156–345.
16. Румянцев А. Г., Аграненко В. А. Клиническая трансфузиология. – М.: ГЭОТАР-Мед, 1998. – С. 127–129.
17. Шитикова А. С. // Тромбоцитопатии, врожденные и приобретенные / Под ред. Л. П. Папаян, О. Г. Головиной. – СПб.: ИИЦ ВМА, 2008. – С. 171–201.
18. Barbui T., Falanga A. // Semin. Thromb. Haemost. – 2001. – Vol. 27, N 6. – P. 593–604.
19. De Stefano V., Sorà F., Rossi E. et al. // J. Thromb. Haemost. – 2005. – Vol. 5, N 9. – P. 1985–1992.
20. Golden C. L., Nick H. S., Visner G. A. // Am. J. Physiol. Lung Cell. – 1998. – Vol. 274, N 5, Pt 1. – P. L854–L863.
21. Kapiotis S., Jilma B., Szalay T. et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1997. – Vol. 17, N 11. – P. 2861–2867.
22. Ku G. H., White R. H., Chew H. K. et al. // Blood. – 2009. – Vol. 113, N 17. – P. 3911–3917.
23. Kwaan H. C. // Hematology: Educ. Program of the Am. Soc. Hematol. – 2007. – P. 151–158.
24. Lepailleur-Enouf D., Valdenaire O., Philippe M. et al. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2000. – Vol. 278, N 5. – P. H1606–H1612.
25. Martinelli I. // Semin. Hematol. – 2005. – Vol. 42, N 1. – P. 49–55.
26. Nossent A. Y., van Marion V., van Tilburg N. H. et al. // J. Thromb. Haemost. – 2006. – Vol. 4, N 12. – P. 2556–2562.
27. Rickles F. R., Falanga A., Montesinos P. et al. // Thromb. Res. – 2007. – Vol. 120 (suppl. 2). – P. S99–S.106.
28. Vanhoutte P. M. // Bull. Mem. Acad. R. Med. Belg. – 2006. – Vol. 161, N 10–12. – P. 529–536.

Поступила 21.09.11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРА, 2012

УДК 616.145.11-009.86-092:612.6.051-07

Е. Ф. Котовщикова, Е. И. Бувевич, Е. В. Пенькова, В. П. Куликов, В. Ф. Чудимов, Е. Н. Сюльжина, И. В. Богданова, А. П. Бочкарев

МУТАЦИЯ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ВЕНОЗНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ АНГИОДИСТОНИЕЙ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Кафедра пропедевтики внутренних болезней им. проф. З. С. Баркагана Алтайского государственного медицинского университета, Барнаул

Комплексно обследовано 238 пациентов молодого возраста с неврологической симптоматикой при дисплазии соединительной ткани (ДСТ) и 46 здоровых людей. У 153 (64,3%) больных с ДСТ выявлена венозная церебральная ангиодистония, подтвержденная дуплексным исследованием мозговых и позвоночных сосудов.

Выявлены мутации генов системы свертывания крови (FV Leiden, FII, MTHFR, FVII, PAI-1): сочетанные – 61,4%, самостоятельные группы мутаций – 23,5%.

Наряду с этим у 23 (19,6%) пациентов нарушения в гемостазе представлены в виде дефицита фактора Виллебранда, у 105 (89,7%) – снижения агрегационной функции тромбоцитов и нарушений конечного коагуляционного этапа свертывания крови.

Результаты исследования указывают на одинаково частый риск тромботических и геморрагических осложнений у пациентов с ДСТ.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, система гемостаза, венозные дисфункции, генетические дефекты, диагностика, профилактика