

Таблица 4

Плеяды значимых парных корреляций у больных анализируемых групп

Пары признаков	1-я группа	2-я группа	
СРБ-	α_1 -ИП	-0,33 (0,03)	–
	α_2 -МГобщ.	0,32 (0,039)	–
	АГП	–	0,626 (0,001)
	ГП	–	0,486 (0,018)
	ЭП	-0,388 (0,01)	0,741 (0,0001)
ГП-	АГП	0,460 (0,002)	0,546 (0,007)
	Альб.	-0,350 (0,02)	–
ЦП-	ЭП	–	0,615 (0,002)
	ЭП	0,468 (0,003)	–
АГП-	α_1 -ИП	0,353 (0,02)	–
	ВНСММ	–	-0,609 (0,03)
α_1 -ИП-	ЭП	0,423 (0,009)	-0,559 (0,024)
	АДА	0,378 (0,017)	–

криминантный анализ, позволяющий выделить оптимально минимизированную комбинацию признаков при сохранении общей информативности анализируемых переменных. Полученная в итоге дискриминантная функция, включающая три показателя – ГП, Альб., ЦП, имеет следующий вид:

$$Y = 2,515 \cdot \text{ГП} - 0,275 \cdot \text{Альб.} - 11,636 \cdot \text{ЦП} + 21,913$$

При этом с точностью до 90,6% при значениях $Y > 0$ больные относятся к 1-й группе – со «значительным улучшением», а при $Y < 0$ – ко 2-й группе – с «улучшением» после трехмесячной противотуберкулезной терапии.

Заключение. Установленная у больных впервые выявленным нелеченным ИТБ легких вариабельность показателей системного воспалительного ответа, отражающих выраженность защитных и метаболических процессов в организме, свидетельствует о различных по тяжести поражения легких в

рамках одной клинической формы туберкулеза. Это подтверждается разной эффективностью лечения, оцениваемой по срокам абациллирования и закрытию полостей распада через 3 мес противотуберкулезной терапии. Показано, что прогнозирование результатов лечения возможно с высокой точностью по исходным (до лечения) значениям белков острой фазы крови с помощью выведенного решающего правила. Для получаемой в итоге классификации («замечное» улучшение» и «улучшение») достаточно информации о трех показателях – уровне в крови ГП, ЦП, Альб., обеспечивающих 91% эффективность прогнозирования результатов трехмесячного противотуберкулезного лечения данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев Р. Ю., Еришова Н. Г., Каминская Г. О., Губкина М. Ф. // Пробл. туб. – 2008. – № 1. – С. 11–17.
2. Бокерия Л. Н., Аракелян В. С., Ширинбек О. Ш. // Анналы хир. – 2007. – № 5. – С. 5–10.
3. Воспаление / Под ред. В. В. Серова, В. С. Паукова. – М., 1995. – С. 3–29.
4. Ерохин В. В. // Клеточная биология легких в норме и при патологии. – М., 2000. – С. 422–449.
5. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Мартынова Е. В. // Пробл. туб. – 2009. – № 11. – С. 40–48.
6. Ким Л. Б., Калмыкова Е. Ю. // Клини. лаб. диагн. – 2006. – № 5. – С. 13–18.
7. Кулинский В. И. // Сиб. мед. журн. – 2007. – № 1. – С. 95–101.
8. Ляпина Е. А., Шульдяков А. А., Соболева Л. А. и др. // Клини. лаб. диагн. – 2009. – № 11. – С. 20–22.
9. Макинский А. И., Доценко В. Л., Спирина А. Я. // Пробл. туб. – 2000. – № 4. – С. 36–39.
10. Титов В. Н. // Клини. лаб. диагн. – 2004. – № 7. – С. 3–11.
11. Яблонский П. К., Александрова Н. И., Федорова Т. А. // Пробл. туб. – 2001. – № 9. – С. 13–17.
12. Almeida M. L., Barbieri M. A., Gurgel R. Q. et al. // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 2009. – Vol. 103, N 6. – P. 575–580.

Поступила 01.03.11

ГЕМАТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.155.194.7-07:616.151.5

Р. Н. Шишина¹, Т. А. Пчелинцева¹, Т. А. Савенко², Т. А. Балакина², М. Л. Маркова²**СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ В ПЕРИОД РАЗВЕРНУТЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ БОЛЕЗНИ**¹ФГУ Российский геронтологический научно-клинический центр Росздрава, ²ФБГУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития РФ, Москва

В большинстве случаев непосредственной причиной летальных исходов при апластической анемии (АА) является повышенная кровоточивость. С учетом многофакторной причинности развития геморрагического синдрома необходимо иметь информативные и доступные характеристики в оценке состояния системы гемостаза при АА для разработки рационального применения соответствующей терапии. Цель работы – определение особенностей системы гемостаза у больных АА в острый период болезни. При комплексном изучении показателей системы гемостаза в острый период течения АА выявлены наиболее характерные ее изменения, выражающиеся в наличии признаков активации системы гемостаза, снижении уровня фактора XIII, угнетении системы фибринолиза, качественной неполноценности тромбоцитов периферической крови, что свидетельствовало о их значении в патогенезе кровоточивости у пациентов с АА.

Ключевые слова: апластическая анемия, активация гемостаза, геморрагический синдром, тромбоцитогаммы

R.N. Shishina, T.A. Ptchelintseva, T.A. Savenko, T.A. Balakina, M.L. Markova

THE STATE OF HOMEOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH APLASTIC ANEMIA IN THE PERIOD OF FULL-FLEDGED CLINICAL MANIFESTATION OF DISEASE

In most cases the immediate cause of lethal outcomes of aplastic anemia is increased hemorrhage. The multifactorial causality of development of hemorrhagic syndrome is to be taken into account to receive informative and accessible characteristics in assessing the state of homeostasis system in patients with aplastic anemia during acute period of disease. The comprehensive analysis of homeostasis system indicators during acute course of aplastic anemia established such characteristic alterations as the presence of signs of activation of homeostasis system, decrease of factor XIII level, inhibition of fibrinolysis system, qualitative deficiency of platelets in peripheral blood. Hence their significance in pathogenesis of hemorrhage in patients with aplastic anemia is approved.

Key words: *aplastic anemia, homeostasis activation, hemorrhagic syndrome, thrombocytogram*

Несмотря на определенные успехи в лечении апластической анемии (АА), сохраняется достаточно высокая летальность при этом заболевании, составляющая 20–30% и более [7, 10, 11]. При этом нередко непосредственной причиной смерти больных была повышенная кровоточивость, одним из факторов развития которой являлась глубокая тромбоцитопения, сопутствующая этой патологии. Известны такие случаи, когда проведенное лечение (иммуносупрессивная терапия, спленэктомия, трансплантация костного мозга) способствовало полному купированию геморрагического синдрома (ГС), хотя оставалась выраженная тромбоцитопения [1, 7, 9, 10]. Это позволяло предполагать, что дефицит тромбоцитарных факторов не является единственной причиной повышенной кровоточивости при АА [5, 6]. Результаты исследований последнего десятилетия свидетельствуют о многофакторной причинности ГС при этом заболевании [11–13]. В частности, обнаружены изменения концентрации фибриногена, снижение уровня фибриназы, угнетение фибринолитической активности плазмы, увеличение проницаемости сосудистой стенки, значительное снижение функциональной способности тромбоцитов [5, 7, 8, 10].

Однако до сих пор ряд вопросов патогенеза кровоточивости остается недостаточно хорошо изученным, и назрела необходимость иметь новые информативные и доступные в повседневной клинической работе характеристики в оценке состояния гемостаза при АА в целях оптимизации лечения. Практически нет сведений о роли качественных нарушений тромбоцитов в развитии ГС у больных АА. Поэтому исследования, направленные на выявление патогенетических особенностей кровоточивости при АА и совершенствование проводимой терапии, актуальны.

Цель настоящей работы – определение особенностей системы гемостаза у пациентов с АА в период развернутых клинических проявлений болезни до лечения.

Материалы и методы. Клинико-лабораторные исследования проведены у 37 больных (16 мужчин и 21 женщина в возрасте от 15 до 70 лет; медиана возраста 21 год), находившихся на стационарном лечении в Российском геронтологическом научно-клиническом центре. Тяжесть заболевания определяли на основании общепринятых критериев [4, 10], согласно которым пациентов распределили следующим образом: свертывающая форма АА (СВТАА) – 7 пациентов; тяжелая АА (ТАА) – 22, нетяжелая или средней тяжести АА (НТА) – 8 (табл. 1).

Для оценки состояния системы гемостаза использовали общепринятые стандартизованные методы с применением коагулометра Schitger und Gross. Определяли общее время свертывания (ОВС); активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); протромбиновое время (ПВ) по Квику; количественный анализ фибриногена по методу Клауса; активность антитромбина III (АТIII) по коагулометрическому методу Абильтгаарда; тромбиновое время (ТВ);

фибринолиз (эуглобулиновый лизис по принципу Kowarzyk, Buluk); активность фактора XIII плазмы. При оценке состояния сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза также проводили подсчет количества тромбоцитов в окрашенных мазках периферической крови на 1000 эритроцитов при световой микроскопии (метод Фолио); исследования агрегационной активности тромбоцитов (исходный материал – кровь) с применением индукторов агрегации (АДФ, ристомидин и адреналин по классической методике Ворп на агрегометре Elvi-840); определяли морфологические особенности тромбоцитов методом подсчета тромбоцитограмм [2, 3, 5, 10]. Полученные цифровые показатели обрабатывали статистически с применением компьютерных программ “Биостат” и “Statgraphics version 2.1”. Достоверность различий определяли, используя непараметрические ранговые критерии с помощью множественных ранговых сравнений и метода Дана, а также t-критерия Стьюдента и критерия Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение. При анализе клинических проявлений в острый период болезни у всех больных наряду с анемией и лейкоцитопенией выявили глубокую тромбоцитопению и проявления ГС. Наличие геморрагий на коже и/или слизистых ротовой полости наблюдали в 100% случаев. Кроме того, носовые кровотечения обнаружили у 23 (62%) пациентов, десневые – у 14 (38%), желудочно-кишечные – у 4 (11%), почечные – у 7 (19%), кровоизлияния в сетчатку глаза, сопровождающиеся потерей зрения, – у 3 (8%), маточные кровотечения – у 11 (69%). Кровоизлияние в вещество головного мозга, ставшее причиной летального исхода, произошло в разные сроки болезни у 13 (35%) больных. У 67% пациентов наблюдали опасные для жизни кровотечения, в основном у больных с СВТАА и ТАА. Количество тромбоцитов в мазке периферической крови колебалось от единичных до $50 \cdot 10^9/\text{л}$ (в среднем $12,8 \pm 2,1 \cdot 10^9/\text{л}$). При исследовании пунктатов костного мозга выявили нарушение мегакариоцитопоэза у 100% больных. У 89,5% пациентов мегакариоциты отсутствовали, у 10,5% оказались единичными (от $0,01$ до $0,05 \cdot 10^9/\text{л}$), носили дегенеративный характер и были без отшнуровки тромбоцитов. При исследовании показателей гемостаза у больных АА до проведения ИСТ обнаружили значительное снижение не только количества тромбоцитов, но и резкое нарушение их агрегационных свойств (94,6%), скорость агрегации удалось определить только у 2 пациентов. В период развернутых клинических проявлений болезни ОВС в среднем оказалось в пределах нормы, составив 358 ± 18 с, при его значительных колебаниях от 195 до 560 с.

АЧТВ в среднем составило $32,5 \pm 0,9$ с, его колебания варьировали от 22,4 до 42,6 с. У 52% больных выявили укорочение на 12% по сравнению со средним, что свидетельствовало о повышенной активности факторов протромбинаобразования и поддержании гиперкоагуляции в свертывающей системе у пациентов с АА, возможно, компенсаторного характера.

При исследовании коагуляционного звена гемостаза содержание протромбина и антикоагулянтная активность крови у больных АА до лечения в острый период болезни в среднем не выходили за пределы нормы, составив соответственно $96 \pm 4\%$ и $19,5 \pm 0,3$ с. Активность АТIII также в среднем ($103 \pm 4\%$) была в пределах нормы при колебаниях от 56 до 150%. У

Для корреспонденции:

Шишина Регина Николаевна, зав. лаб. возрастной гематологии
Адрес: 129226, Москва, ул. Леонова, 16
Телефон: (499) 187-41-11

Таблица 1

Распределение больных АА по полу, возрасту и тяжести болезни

Клинический диагноз	n	Половой состав		Возраст, годы						
		М	Ж	15–20	21–30	31–40	41–50	51–60	61–70	71–80
СВТАА	7	5	2	6	1					
ТАА	22	9	13	10	5	3	1	2	1	1
НАА	8	2	6	1	3	3				
Всего ...	37	16	21	17	9	6	1	2	1	1

Таблица 2

Показатели системы гемостаза у больных АА в острый период болезни

Показатели гемостаза	n	M	σ	± m	Медиана	Минимум	Максимум	Норма
ОВС, с	37	358	101	18	330	195	560	300–600
АЧТВ, с	37	32,5	5,1	0,9	32,1	22,4	42,6	35–45
Протромбин по Квику, %	37	96	22	4	95	59	160	70–120
ТВ, с	37	19,5	1,9	0,3	19,3	16,1	23,2	17–23
Фибриноген, г/л	37	2,8	1,0	0,2	2,7	1,1	5,4	2–4
Фибринолиз, мин	37	279	63	11	300	145	360	180–240
АТШ, %	37	103	23	4	109	59	150	70–120
Активность фактора XIII, %	17	34	29	8	19	6	96	70–120
Тромбоциты, · 10 ⁹ /л	37	12,8	12,7	2,1	10,0	0	50,0	150–400

Таблица 3

Показатели тромбоцитограмм у больных АА в острый период болезни

Показатели тромбоцитограмм до лечения	Зрелые клетки (норма 80,6 ± 1,9%)	Юные клетки (норма 3,3 ± 0,13%)	Старые клетки (норма 4,1 ± 0,21%)	Дегенеративно измененные клетки (норма 0–0,2%)	Формы раздражения (норма 2,5 ± 0,18%)
$\bar{X} \pm m$	77,4 ± 6	2,2 ± 0,6	6,8 ± 2,0	10 ± 2,1	4,1 ± 1,2
σ	24,9	2,5	10	15	4
Cv	0,32	1,13	1,47	1,5	0,97

24% пациентов в активность АТШ оказалась на 27% выше и лишь у 6% на 41% ниже средних показателей. Напротив, активность фактора XIII плазмы у всех больных была снижена в среднем до 28 ± 7% при колебаниях от 1 до 96%. Возможно, это обусловлено повышенным потреблением в условиях активации системы гемостаза. Концентрация фибриногена составила в среднем 2,8 ± 0,2 г/л, варьируя от 1,1 до 5,4 г/л.

В результате исследования фибринолиза у большинства пациентов обнаружили его угнетение. В среднем длительность фибринолиза составила 279 ± 11 мин при колебаниях от 145 до 360 мин и более. Угнетение фибринолиза при АА связано, очевидно, с уменьшением интенсивности тромбопластинообразования вследствие угнетения тромбоцитарного звена гемостаза и клеточной недостаточностью (табл. 2).

Учитывая лабораторные признаки активации свертывающей системы (укорочение времени свертывания крови и плазмы у 62% больных), предположили, что у значительной части пациентов с АА, возможно, изначально имеющееся угнетение фибринолиза усугубляется в процессе активации гемостаза, приводя к еще более глубокому и порой необратимому истощению системы.

Наряду с изучением показателей гемостаза мы провели и проанализировали у больных АА в острый период болезни морфологические особенности тромбоцитов с помощью подсчета тромбоцитограмм (табл. 3).

При их анализе обнаружили увеличение дегенеративно измененных клеток и форм раздражения в среднем до 21 ± 0,3 и 8 ± 1,6% соответственно. Напротив, количество юных и зрелых тромбоцитов оказалось сниженным, составив в

среднем 2 ± 0,2 и 67 ± 11% соответственно (см. табл. 3).

При сравнительном анализе показателей системы гемостаза с учетом критериев тяжести заболевания достоверно показали, что ОВС у пациентов с СВТАА и ТАА удлинено по отношению к ОВС у больных с НАА. Однако удлинение ОВС у пациентов со СВТАА по отношению к ОВС у больных с ТАА оказалось статистически незначимым (табл. 4).

Поскольку ОВС наряду с прокоагулянтной активностью плазмы зависит и от уровня гематокрита, можно предположить, что значительный разброс в показателях ОВС у пациентов с разной степенью тяжести заболевания обусловлен различным соотношением между объемом плазмы и форменных элементов периферической крови. Во всех трех группах выявили укорочение времени свертывания плазмы по тесту АЧТВ. Тем не менее достоверной разницы между группами в зависимости от тяжести болезни не получили. У этих же больных при исследовании исходных в период развернутых клинических проявлений АА параметров ПВ, ТВ, фибриногена и АТШ среднестатистические показатели соответствовали физиологической норме, и достоверной разницы между ними мы также не выявили независимо от тяжести болезни. Значительно удлиненным оказалось время фибринолиза, причем в большей степени при СВТАА и ТАА, чем при НАА: 281 ± 22, 285 ± 10 и 274 ± 26 мин соответственно ($p > 0,05$). При изучении активности фактора XIII ее снижение выявили у отдельных больных при СВТАА до 1%. Из-за малого количества пациентов в группах СВТАА и НАА сравнительную статистическую обработку по данному параметру не проводили.

Таблица 4

Показатели гемостаза в зависимости от тяжести заболевания

Показатель	$\bar{X} \pm m$	σ	p	Норма
ОВС, с				300–600
СВТАА	481 ± 49	131	< 0,05*	
ТАА	367 ± 19	109	< 0,05**	
НТА	308 ± 19	62	< 0,05***	
АЧТВ, с				35–45
СВТАА	32,5 ± 1,8	4,7	> 0,05*	
ТАА	33,6 ± 1	5,8	> 0,05**	
НТА	32,5 ± 1,5	4,7	> 0,05***	
ПВ, %				70–120
СВТАА	92 ± 5	14	> 0,05*	
ТАА	94 ± 4	21	> 0,05**	
НТА	93 ± 6	19	> 0,05***	
ТВ, с				17–23
СВТАА	18,3 ± 0,7	2,1	> 0,05*	
ТАА	19,8 ± 0,6	3,4	> 0,05**	
НТА	18,9 ± 1,2	3,7	> 0,05***	
Фибриноген, г/л				2–4
СВТАА	3,4 ± 0,8	2,1	> 0,05*	
ТАА	2,7 ± 0,2	1,1	> 0,05**	
НТА	2,8 ± 0,2	0,6	> 0,05***	
АПШ, %				70–120
СВТАА	111 ± 11	24	> 0,05*	
ТАА	100 ± 4	23	> 0,05**	
НТА	109 ± 9	25	> 0,05***	
Активность фактора XIII, %				70–120
СВТАА	1–0	0	> 0,05*	
ТАА	33 ± 8	29	> 0,05**	
НТА	15 ± 5	7	> 0,05***	
Фибринолиз, мин				180–240
СВТАА	281 ± 22	59	> 0,05*	
ТАА	285 ± 10	55	> 0,05**	
НТА	274 ± 26	78	> 0,05***	

Примечание. * – относительно ОВС при ТАА; ** – относительно ОВС при НТА; *** – относительно ОВС при СВТАА.

Таким образом, в результате проведенных исследований системы гемостаза у больных АА в период развернутых клинических проявлений выявили глубокую тромбоцитопению с нарушением агрегационных свойств тромбоцитов, отчетливое снижение активности фактора XIII свертывания и выраженное угнетение фибринолитической активности. Изменения параметров системы гемостаза, отмеченные у большей части пациентов с АА в острый период болезни и позволяющие предполагать наличие активации системы гемокоагуляции, скорее всего носят адаптационный характер и, возможно, в условиях хронического течения болезни приобретают характер хронической коагулопатии, усугубляя нарушения в тромбоцитарном и плазменном звеньях гемостаза по принципу порочного круга. Дефицит фибриназы и глубокая тромбоцитопения способствуют повышению проницаемости сосудистой стенки. Наличие гиперкоагуляции вызывает дополнительное потребление тромбоцитов, преимущественно молодых, более активных форм, увеличивая тромбоцитарный дефицит и усугубляя сосудистый компонент ГС. Разрушение молодых более активных форм тромбоцитов в условиях сохраняющейся гипоксии и накопления углекислоты провоцирует дальнейшую активацию системы свертывания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К. М., Бессемельцев С. С. Апластическая анемия. – СПб., 1995.
2. Баркаган З. С. Введение в клиническую гемостазиологию. – М., 1998.
3. Баркаган З. С., Момот А. П. Основы диагностики нарушений гемостаза. – М., 1999.
4. Долгов В. В., Свириш П. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. – М.; Тверь, 2005.
5. Кочемасов В. В. Некоторые особенности изменения сосудистой стенки у больных гипо- и апластической анемией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1973.
6. Лагутина Н. Я. Патология сосудов и нарушение системы гемостаза при гипопластической анемии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1978.
7. Руководство по гематологии / Под ред. А. И. Воробьева. – М., 2005. – Т. 3. – С. 135–139.
8. Савенко Т. А. Система гемостаза у больных апластической анемией в период иммуносупрессивной терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001.
9. Файнштейн Ф. Э. Апластические и гипопластические анемии. – М., 1965.
10. Шишина Р. Н. Апластическая анемия (патогенез, клиника и лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1999.
11. Fukuda T., Akimoto J., Chin M. et al. // No Shinkey Geka. – 1990. – Vol. 6. – P. 511–520.
12. Laurence J., Mitra D., Steiner M. et al. // Blood. – 1996. – Vol. 87. – P. 3245–3254.
13. Sandler S. C. // Haematologia (Budap.). – 1998. – Vol. 29. – P. 1–11.

Поступила 07.02.11