

УДК 616-053.2+616.15+615.38.

*Маткаримова Д.С., Сабирова Ш.Г., Нуриддинова У.Н., Рахманова У.У.*

## **ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ОКСИДА АЗОТА У ДОПРИЗЫВНИКОВ С ДИЗАГРЕГАЦИОННОЙ ТРОМБОЦИТОПАТИЕЙ И ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРОЙ**

Ташкентская медицинская академия (г. Ташкент, Узбекистан)

*Целью исследования явилась оценка состояний системы гемостаза и оксида азота у допризывников с приобретенной дизагрегационной тромбоцитопатии (n=20) и идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (n=25). Результаты исследования свидетельствуют о важной роли изученных систем, дисбаланс в которых приводит к дизрегуляции взаимодействий между уровнем формирования клеточных факторов изученных систем организма, способствующих прогрессированию нарушений и утяжелению заболеваний.*

Ключевые слова: допризывники, дизагрегационная тромбоцитопатия, тромбоцитопеническая пурпура, гемостаз, оксид азота.

*Данная работа является фрагментом диссертационной работы «Клинико-лабораторные, молекулярно-генетические особенности и оптимизация диагностики некоторых геморрагических диатезов у допризывников Приаралья» (номер госрегистрации 01.1100158).*

### **Введение**

Тромбоцитопатии и тромбоцитопении - группа геморрагических состояний, обусловленных неполноценностью тромбоцитарного компонента гемостаза. Она объединяет заболевания, проявляющиеся качественной и количественной неполноценностью тромбоцитов [5].

По данным многих авторов, геморрагический синдром, обусловленный патологией первичного сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, является причиной 40-80% случаев кровоточивости [3].

По литературным данным этиология и патогенез тромбоцитопатий (ТП) и тромбоцитопений во многом определяются тем, какой — наследственный или приобретенный - характер носят заболевания [7]. Патогенез этих патологий сложен и окончательно не изучен, а механизмы, лежащие в основе заболеваний, полностью не расшифрованы [6, 7].

В последнее время появились данные о роли оксида азота в патогенезе многих заболеваний [1]. Известно, что под действием фермента NO-синтазы (NOS) в крови непрерывно продуцируется оксид азота (NO), который влияет на процессы свертывания крови. NO ингибирует агрегацию тромбоцитов, воздействует на фибринолитическую активность, регулируя освобождение активатора плазминогена. Нарушения в равновесии системы оксида азота приводят к различным нарушениям в тромбоцитарном звене [1, 2, 3].

Особенности и взаимосвязь системы гемостаза и оксида азота у юношей допризывного возраста, страдающих тромбоцитопатиями и тромбоцитопениями, остаются не изученными, что определяет актуальность данного исследования.

### **Цель исследования**

Оценить особенности показателей системы гемостаза и показателей оксида азота у лиц допризывного возраста с приобретенной дизагрегационной тромбоцитопатией и идиопатической

тромбоцитопенической пурпурой (ИТП).

### **Материал и методы**

В исследование включено 40 допризывников 20- с приобретенной дизагрегационной тромбоцитопатией и 20 с ИТП. Контрольную группу составило 20 условно здоровых допризывников сопоставимого возраста. В соответствии с целью исследования обследуемые распределены на 2 группы: 1-ю группу составили допризывники с приобретенной дизагрегационной тромбоцитопатией; 2-ю - допризывники с ИТП. В каждой группе производили оценку показателей гемостаза (подсчет количества тромбоцитов по показателям гемограммы в периферической крови фазово-контрастной микроскопией в счетной камере Н.К.Горяева, каолин-кефалинового времени (ККВ) плазмы (Larrieu и Weillard в модификации З.С.Баркагана, 1975), толерантности плазмы к гепарину (ТПГ) (по М.А. Котовщиковой и соавт. 1961), фибринолитической активности (ФА) (по Е. Ковальски и соавт., 1959), протромбинового индекса (ПТИ) по А.Д. Quick (1935); гемолизат-агрегационного (ГАТ) теста по Л.З. Баркагану (1986); фибриногена по Р.А. Рутберг (1961), ретракции кровяного сгустка в пробирке по Балуде В.П. и соавт. (1980), адгезии тромбоцитов на стекловолочке по Т.А. Одесской и соавт. (1971), агрегации тромбоцитов с ристомидином по А.С. Шитиковой, (1980) [8] и системы оксида азота в сыворотке крови (уровень оксида азота (NO) по стабильным его метаболитам NO<sub>2</sub> и NO<sub>3</sub> по Голикову П.П. и соавт. (2000) [1] и NO-синтазы (NOS) по Hope V.T., Vinsent S.R.S. (1989) [4, 7] в модификации Комарина А.С., Азимова Р.К. (2005) и уровень пероксинитрита (ONOO<sup>-</sup>) по окислению гидроксилламина (NH<sub>2</sub>O<sup>-</sup>).

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием пакета стандартных статистических программ "Statistic for Windows". Достоверными данные считались при уровне различия P<0,05.

**Результаты исследования и их обсуждение**

Исследование состояния показателей гемостаза в обеих группах больных выявило значи-

тельные их нарушения, результаты которых представлены в таблице 1.

Таблица 1  
Состояние показателей системы гемостаза у допризывников с тромбоцитопатией и идиопатической тромбоцитопенической пурпурой

Показатель	Контрольная группа (n=20)	1 группа (n=20)	2 группа (n=20)
Количество тромбоцитов, 10 <sup>9</sup> /л	221,4±7,0	160,8±5,32***	98,9±3,8****
Каолин-кефалиновое время, сек	45,5±1,5	51,0±1,6*	47,0±1,6
Протромбиновый индекс, %	94,2±3,2	96,2±3,1	96,3±3,2
Толерантность плазмы к гепарину, сек	670,3±23,7	878,0±29,1***	812,0±25,4**
Фибриноген плазмы, г/л	3,4±0,11	3,1±0,09*	3,12±0,11*
Фибринолитическая активность, мин	170,2±5,6	176,0±5,9	178,0±5,6
Ретракция кровяного сгустка	0,35±0,012	0,37±0,011	0,38±0,013
Адгезия тромбоцитов, %	29,8±0,96	10,4±0,34***	12,3±0,47****
Гемолизат агрегационный тест 10 <sup>-2</sup> , с	15,2±0,54	32,2±1,11***	28,2±0,93***^
Гемолизат агрегационный тест 10 <sup>-6</sup> , с	30,6±1,2	53,11±2,1***	50,1±1,8***
Агрегация с ристомидином, с	10,0±0,34	11,8±0,39**	11,4±0,42*

Примечание: \* - достоверно по сравнению с контрольными группами (\*-P<0,05, \*\*- P<0,01, \*\*\*- P<0,001).

^ - достоверно по сравнению с 1 группами (^-P<0,05, ^^-P<0,01, ^^^-P<0,001)

Со стороны изучаемых показателей системы гемостаза у обследуемых обеих групп выявлены изменения, которые характеризуются снижением общей коагуляционной активности крови, о чем свидетельствует некоторое снижение тромбоцитов по отношению к контрольной группе, составившие в среднем в 1-ой и во 2-ой группах 160,8±5,3 и 98,9±3,8x10<sup>9</sup>/л; удлинение ККВ до 51,0±1,6 и 47,0±1,6 сек, составившее в контрольной группе 45,5±1,5 сек; резкое нарушение ТПГ до 878,0±29,1 и 812,0±25,4 сек и ретракции кровяного сгустка (0,37±0,011 и 0,38±0,013); снижение адгезивной функции тромбоцитов до 10,4±0,34 и 12,3±0,47%; удлинением ГАТ при 10<sup>-2</sup> (32,2±1,11 и 28,2±0,93 сек) и 10<sup>-6</sup> (53,11±2,1 и 50,1±1,8), а также агрегационной функции тромбоцитов с ристомидином до 11,8±0,39 и 11,4±0,42 соответственно.

Анализ результатов исследования системы оксида азота показал, что в сравнении с контро-

лем в обеих опытных группах у допризывников уровень NO в крови повышался по отношению к контролю (18,0±0,64 мкмоль/л). Однако в 1-ой группе этот показатель оказался выше (29,8±0,98 мкмоль/л; P<0,001) по сравнению со значением со второй группой 27,2±0,91 мкмоль/л; (P<0,001). Гиперпродукция NO обеспечивалась повышением активности, NOS повышалась до 26,6±0,85 мкмоль/мин/л (P<0,001) и 24,4±0,82 мкмоль/мин/л (P<0,001) по отношению к значениям контрольной группы (16,0±0,52 мкмоль/ мин/л), синтез которой по литературным данным [1] стимулируется цитокинами, эндотоксинами и другими биологически активными веществами (табл.2).

В то же время эти процессы ассоциировались повышением содержания высокотоксичного ONOO<sup>-</sup> в 8,7 и 8,1 раз (5,2±0,17 и 4,9±0,16 мкмоль/л; P<0,001) по отношению к контролю.

Таблица 2  
Показатели системы оксида азота (NO) у допризывников с тромбоцитопатией и идиопатической тромбоцитопенической пурпурой

Показатель	Группы больных		
	Контрольная группа (n=20)	1 группа (n=20)	2 группа (n=20)
NO <sub>x</sub> , мкмоль/л	18,0±0,64	29,8±0,98*	27,2±0,91^*
NOS, мкмоль/мин/л	16,0±0,52	26,6±0,85*	24,4±0,82^*
ONOO <sup>-</sup> , мкмоль/л	0,60±0,02	5,2±0,17*	4,9±0,16*

Примечание: \* - достоверно по сравнению с контрольными группами (\*-P<0,001).

^ - достоверно по сравнению с 1 группами (^-P<0,05)

Таким образом, полученные нами результаты исследования систем гемостаза и оксида азота отражают наличие и степень нарушения функции тромбоцитов, а тромбоцитарные нарушения у больных являются ранним предвестником геморрагических осложнений. Нарушения в системе оксида азота характеризовавшиеся гиперпродукцией NO, за счет повышения активности фермента NO - синтазы (катализатора синтеза NO и ингибитором агрегации тромбоцитов), проявляющим антитромбогенное действие в сосудистом эндотелии за счет ингибирования экс-

прессии его адгезивных молекул. В свою очередь, выявленный дисбаланс в системе оксида азота усугубляет нарушения в системе гемостаза и приводит к усилению нарушений со стороны тромбоцитов. Эти данные свидетельствуют о дисбалансе между уровнем формирования и реализации взаимодействия клеточных факторов изученных систем, создавая тем самым предпосылки для прогрессирования нарушений гемокоагуляции при ТП и ИТП.

### **Выводы**

1. Результаты исследования определяют важную роль систем гемостаза и оксида азота в реализации нарушений (нарушения со стороны тромбоцитов и гиперпродукция оксида азота) при тромбоцитопатии и идиопатической тромбоцитопенической пурпурой.

2. Нарушения взаимодействий между уровнем формирования клеточных факторов изученных систем организма способствует прогрессированию нарушений и утяжелению изученных заболеваний.

### **Литература**

1. Абакумов М.М. Оксид азота и свертывающая система крови в клинике / М.М. Абакумов, П.П. Голиков // Вестник Российской АМН. – 2005. – № 10. – С. 53-56.

2. Анджелина К.А. Сосудистый эндотелий. Патопфизиология крови / К.А. Анджелина ; Под ред. Е.Б. Жибурт, Токарева Ю.Н. – СПб., 2010. – С. 191-192.

3. Вайгель А.М. Сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза при тромбоцитопатиях у детей: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / А.М. Вайгель. – М., 1985. – 23 с.

4. Голиков П.П. Взаимосвязь оксида азота с плазменными факторами свертывания крови у больных с миомой матки / П.П. Голиков, Н.И.Тихомирова, Н.Ю. Николаева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 6. – С. 46-48.

5. Власова С.Н. Активность глутатион-зависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей / С.Н. Власова, Е.И. Шабунина, И.А. Переспегина [и др.] // Лабораторное дело. – 1990. – №8. – С 19-21.

6. Гематология: Новейший справочник / Под ред. К.М. Абдулкадырова. – М.: "Эксмо"; СПб.: "Сова", 2004. – 928 с.

7. Голиков П.П. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных / П.П. Голиков, Н.Ю. Николаева // Лабораторное дело. – 2008. – №4. – С. 12-15.

8. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови / Лычев В.Г. – Н. Новгород, 2001. – С. 54-106.

### **Реферат**

**ОСОБЛИВОСТІ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ТА ОКСИДУ АЗОТУ У ДОПРИЗОВНИКІВ З ДИЗАГРЕГАЦІЙНОЮ ТРОМБОЦИТОПАТІЄЮ ТА ТРОМБОЦИТОПЕНІЧНОЮ ПУРПУРОЮ**

Маткаримова Д.С., Сабирова Ш.Г., Нуриддінова У.М., Рахманова У.У.

Ключові слова: допризовники, дизагрегаційна тромбоцитопатія, тромбоцитопенічна пурпура, гемостаз, оксид азоту.

Метою дослідження стала оцінка станів системи гемостаза та оксида азоту у допризовників з набуту дизагрегаційною тромбоцитопатією (n=20) та ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою (n=25). Результати дослідження свідчать про важливу роль вивчених систем, дисбаланс у яких призводить до дизрегуляції взаємодій між рівнем формування клітинних факторів вивчених систем організму, що сприяють прогресуванню порушень і обтяженню захворювань.

### **Summary**

**CHARACTERISTICS OF HEMOSTASIS AND NITRIC OXIDE IN PRE-CONSCRIPTION TRAINEES WITH PLATELET DISAGGREGATION AND THROMBOCYTOPENIC PURPURA**

Matkarimova D.S., Sabirove Sh.G., Nuriddinova U.M., Rakhmanova U.U.

Key words: pre-conscription trainees, platelet disaggregation, thrombotocytopathy, hemostasis, thrombocytopenic purpura, nitric oxide.

The aim of the study was to evaluate the state of the hemostatic system and nitric oxide in pre-conscription trainees with acquired disaggregation thrombotocytopathy (n=20) and idiopathic thrombocytopenic purpura (n=25). Results of the study indicate the important role of the systems studied, an imbalance that leads to deregulation of interactions between the formation of cellular factors in body systems studied that contributes to the progression and aggravation of the disease.

УДК 615.035.1-7: 616.1

**Мороз В.А.**

## **КЛИНИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В ГОСПИТАЛЕ АЛЬ-САДЕР (ИРАК)**

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

*С целью анализа назначений бета-адреноблокаторов (БАБ) современным рекомендациям проведен фармакоэкономический мониторинг аптек госпиталя Аль-Садер (Ирак). Учеными 229508 случаев использования БАБ, среди которых преобладал не рекомендуемый для широкого использования атенолол. Выявлено несоответствие соотношения препаратов длительного и короткого действия, а также низкая частота применения БАБ с доказанной эффективностью и безопасностью (карведилола, бисопролола). Были разработаны соответствующие рекомендации.*

Ключевые слова: бета-блокаторы, артериальная гипертензия, атенолол, пропранолол

За 50 лет клинического применения бета-адреноблокаторов (БАБ) мнение об их месте в клинике определенных заболеваний изменялось много раз. Это связано прежде всего с тем, что группа БАБ неоднородна, препараты различаются по своей селективности по отношению к рецепторам, физико-химическим свойствам и дополнительным качествам. Поэтому результа-

ты исследований, полученные на одном препарате, нельзя перенести на другой. В то же время БАБ прочно зарекомендовали себя как эффективные и доступные препараты для лечения артериальной гипертензии (АГ), различных проявлений ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС),