

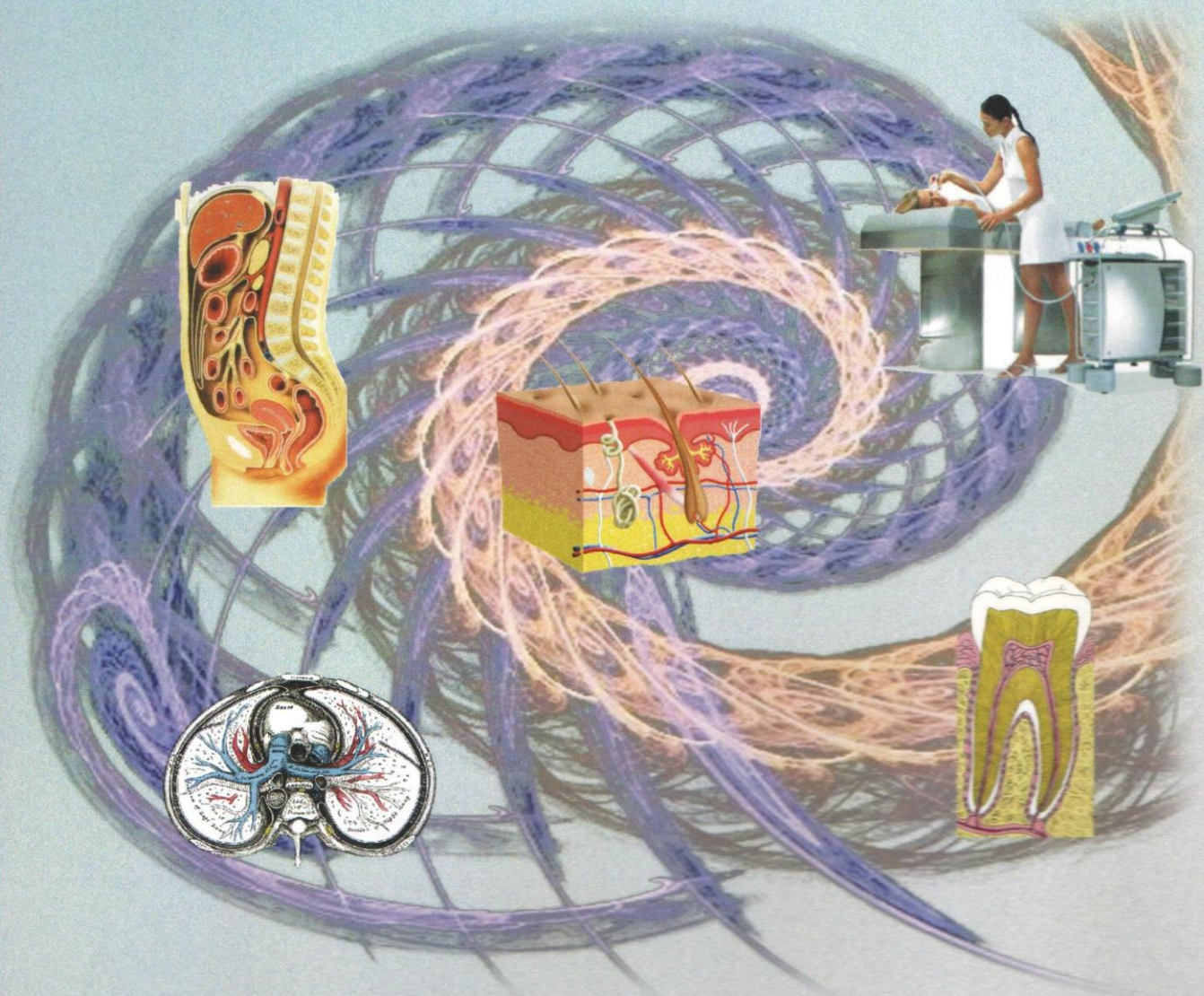


ВЕСТНИК

ПОСЛЕДИПЛОМНОГО
МЕДИЦИНСКОГО
ОБРАЗОВАНИЯ

3

2 0 1 3



Организация здравоохранения • Дерматология • Лекции •
Материалы Второй Российской научно-практической конференции
«Клинические и лабораторные аспекты современной гематологии» •
Реферативная рубрика

г. Москва

ВЕСТНИК ПОСЛЕДИПЛОМНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ научно-практический и информационный журнал



Главный редактор:

Э. А. Баткаев

Зам. главного редактора:

Н. В. Баткаева

Члены редакционного совета:

Р. М. Абдрахманов

С. В. Батыршина

Ю. С. Бутов

И. В. Виноградов

П. В. Дружинин

А. В. Майорова

С. В. Мураков

О. Н. Померанцев

И. В. Попов

Ю. Ф. Сахно

К. Н. Суворова

М. М. Умаханова

И. А. Чистякова

Учредители:

**Организация Содействия
развитию последипломного
медицинского образования,
медицинской науки и практики
ООО ММП «Венера-центр»**

**Журнал зарегистрирован
в Комитете РФ по печати.**

Свидетельство о регистрации

№ 017 034 от 31.12.97 г.

ISSN 2221-741X

**Подписной индекс по каталогу
Роспечати: 80239**

Адрес редакции:

107 076, Москва, ул. Короленко, д. 3,

стр. 2, корп. 2, тел./факс 964-46-55

E-mail: dermruudn-FPK@yandex.ru

www.venera-center.ru

Допечатная подготовка —

ЗАО Издательство «Пульс»

Верстка — О. К. Макаренко.

Содержание

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- К. А. Егиазарян, Л. Ж. Атнаева Управленческая культура руководителя, находящегося на государственной службе (на примере системы здравоохранения) 3
- Э. А. Баткаев Нормативно-правовые требования организации косметологической помощи населению. Лицензирование косметологической деятельности 7

ДЕРМАТОЛОГИЯ

- Э. А. Баткаев, И. А. Чистякова, С. К. Пересакина, А. В. Назарова, Е. Н. Лукьянова Диагностика и терапия склеромикседемы Арндта — Готтрона 15

ЛЕКЦИИ

- Э. А. Баткаев Генитальный герпес. 20
- Н. В. Баткаева Химические пилинги. 24

МАТЕРИАЛЫ ВТОРОЙ РОССИЙСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННОЙ ГЕМАТОЛОГИИ» ТЕМА КОНФЕРЕНЦИИ: «ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ»

- А. М. Аванесов, З. Т. Гасанова, Е. Н. Гвоздикова Особенности хирургического лечения некроза альвеолярного отростка верхней челюсти у больной лимфосаркомой (В-зрелоклеточное лимфопролиферативное заболевание) 31
- А. М. Аванесов, Ю. Г. Седов Возможности 3D-технологий в диагностике одонтогенных осложнений у больных с заболеваниями системы крови 31
- Ю. А. Александрова, Е. С. Васильева, Н. Б. Кравцова, О. Н. Журина, В. Б. Скобин, В. Г. Демихов, Е. Ф. Морщакова Коагулологические и генетические исследования в комплексной оценке состояния системы гемостаза у беременных женщин 32
- А. Н. Баландина, Д. М. Полохов, Т. Ю. Полянская, К. Г. Копылов, Е. В. Яковлева, Н. И. Коняшина, А. А. Каргальцев, В. Ю. Зоренко, Ф. И. Атауллаханов Лабораторные методы подбора заместительной терапии у пациентов с гемофилией 33
- М. В. Болотин, А. В. Иванов, А. А. Шарышев Компьютеризированный мониторинг антикоагулянтной терапии 34
- С. А. Васильев, В. Л. Виноградов, М. Л. Маркова Аномалия Мея-Хегглина: клинические особенности 35
- Т. Ц. Гармаева, С. М. Куликов Безопасность — главная тема клинической трансфузиологии 36
- В. И. Гунько, Е. О. Токмаджян, М. В. Езоян Применение метода аутогемотрансфузии для восполнения интраоперационной кровопотери при костно-реконструктивных операциях на челюстных костях 37
- А. А. Кужим, Н. Н. Дрозд, М. А. Торлопов Нейтрализация антикоагулянтной активности сульфатированной целлюлозы, выделенной из *Gossypium hirsutum*, сульфатом протамина *in vitro* и *in vivo* 38

ISSN 2221-741X



С 2010 г. журнал включен в новый перечень периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ для публикации материалов кандидатских и докторских диссертационных исследований.

Подписано в печать 20.07.2013 г.

Формат 60×88 1/8. Объем 7,75 п. л.

Печать офсетная. Бумага офсетная № 1.

Отпечатано в типографии РА-принт. Тел.: (495) 743-19-12.

Заказ

Тираж 2000 экз.

М. А. Кумскова, Е. А. Серёгина, М. А. Грачева, Н. И. Коняшина, А. Н. Баландина, К. Г. Копылов Клинический случай: гемофилия, осложненная развитием ингибиторов к факторам VIII и IX	39
И. А. Курникова Состояние свертывающей системы и риск развития сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом	40
А. Р. Ниязов, О. О. Хафисова, П. П. Огурцов Тромбоцитопения на фоне противовирусной терапии хронического гепатита С 1 генотипа	41
Т. С. Поликарпова, Н. В. Мазурчик, П. П. Огурцов Гипокоагуляционные и тромбоцитопенические состояния при заболеваниях печени, ассоциированных с беременностью	42
В. М. Погорелов, Л. А. Иванова, Б. М. Уртаев, О. И. Макаров, Г. И. Козинец Фракция незрелых тромбоцитов как проявление актуализации тромбоцитопоэза	43
А. В. Полетаев, А. Н. Баландина, В. А. Копелевич, И. В. Шитарева, Е. Б. Орел, С. А. Васильев, Ф. И. Атауллаханов, С. К. Кравченко Особенности гемостаза у больных лимфомой Ходжкина до и во время проведения химиотерапии	44
А. В. Полетаев, А. Н. Баландина, С. Е. Работинский, Ф. И. Атауллаханов, Е. М. Шулутко Применение глобальных тестов гемостаза для мониторинга эффективности низкомолекулярных гепаринов	45
Р. Р. Политидис, П. П. Огурцов, Ю. В. Поканич Референтная стандартизация агрегатограмм тромбоцитов	46
Р. Р. Политидис, П. П. Огурцов, Ю. В. Поканич Типовые агрегатограммы тромбоцитов при приёме ацетилсалициловой кислоты	47
Д. М. Полохов, А. Н. Баландина, Н. П. Сошицова, Е. Б. Орел, С. А. Васильев, О. А. Гаврилина, А. А. Сидорова, О. В. Марголин, Е. А. Барях, Ф. И. Атауллаханов, Г. М. Галстян Лабораторный контроль гепаринотерапии у больных с высоким риском венозных тромбозов	48
В. Е. Рудакова, Г. А. Суханова, Е. Б. Орел, Е. В. Васильева, С. А. Васильев Тромбофилии	48
Е. В. Сарапова, Н. И. Стуклов Эритроцитарные показатели периферической крови у больных с острым нарушением мозгового кровообращения	49
Е. А. Серёгина, М. А. Грачева, М. А. Кумскова, С. П. Бабешко, Д. П. Рохоева, А. Н. Баландина, А. Е. Руднева, В. М. Чернов, И. А. Тарасова, К. Г. Копылов, Ф. И. Атауллаханов Особенности интегральных тестов гемостаза у детей	50
Е. А. Серёгина, О. Ф. Никулина, Н. В. Цветаева, И. В. Грибкова, Е. Б. Орел, А. Н. Баландина, Ф. И. Атауллаханов Влияние препарата Экулизумаб на гемостаз у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией	51
Н. И. Стуклов, В. В. Варясин, Н. П. Шахновская, И. В. Черкашина, О. М. Козлитина, Г. Р. Рахимова, Е. Е. Гуцина, Е. Б. Рыбкина, О. В. Ушакова, А. В. Чистякова Летальные геморрагические и тромботические осложнения в условиях современного гематологического стационара	52
Н. И. Стуклов, Г. И. Козинец, С. А. Леваков Хроническая кровопотеря как причина развития железодефицитной анемии при заболеваниях женской репродуктивной системы	54
О. И. Тарасова, Н. В. Мазурчик, П. П. Огурцов Значения протромбинового индекса в терапии алкогольной болезни печени	55
А. Р. Федотова, Н. В. Мазурчик Тромбоз в системе воротной вены как клинический дебют остеомиелофиброза	57
А. В. Черняков, А. Н. Баландина, Д. М. Варданян, С. В. Овчинников, Н. И. Горностаев, М. С. Эштреков, И. С. Абрамов, В. А. Ступин Антикоагулянтная терапия у пациентов с тромбозами глубоких вен конечностей: возможности теста Тромбодинамика	59
А. В. Черняков, А. Н. Баландина, Д. М. Варданян, С. В. Овчинников, Н. И. Горностаев, М. С. Эштреков, И. С. Абрамов, В. А. Ступин Особенности лечения пожилых пациентов с тромбозами глубоких вен конечностей	60
А. В. Чистякова, Н. И. Стуклов Криоглобулинемия. Патогенез, клиника, подходы к терапии	60
А. Л. Меликян, Г. А. Суханова, И. Н. Суборцева Тромбогеморрагические осложнения и их лечение у больных эссенциальной тромбоцитемией	63

РЕФЕРАТИВНАЯ РУБРИКА

Одинаковая локализация витилиго и гнездной алопеции: совпадение или следствие?	64
Трихомикозы (трихобактериозы): клинические и микробиологические аспекты работы с 56 пациентами	64
Влияние прогрессирующей и стационарной форм псориаза на качество жизни: PSO-LIFE исследование	65
Особенности ведения немеланомного рака кожи	66
Основы диагностики в андрологии	66
Оральный, эзофагальный и кожный случаи красного плоского лишая под контролем алитретионина: оценка случая и обзор литературы	67
Генерализованная эруптивная кератоакантома: предлагаемые диагностические критерии и терапевтическая оценка	67
Интравагинальное применение метронидазола/миконазола для лечения вагинального трихомониоза	68

ИНФОРМАЦИЯ

План работы кафедры клинической микологии и дерматовенерологии на второе полугодие 2013 года	70
Правила для авторов	71

МАТЕРИАЛЫ ВТОРОЙ РОССИЙСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННОЙ ГЕМАТОЛОГИИ». ТЕМА КОНФЕРЕНЦИИ: «ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ»

ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕКРОЗА АЛЬВЕОЛЯРНОГО ОТРОСТКА ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У БОЛЬНОЙ ЛИМФОСАРКОМОЙ (В-ЗРЕЛОКЛЕТОЧНОЕ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ)

А. М. Аванесов, З. Т. Гасанова, Е. Н. Гвоздикова

ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

Введение

Одонтогенные осложнения у онкогематологических больных ухудшают общее состояние, а в ряде случаев приводят к летальным исходам.

Цель исследования

Изучить особенности хирургического лечения некроза альвеолярного отростка верхней челюсти у больной лимфосаркомой на примере клинического наблюдения.

Задачи исследования

1. Определить показания к хирургическому вмешательству;
2. Оценить течение послеоперационного периода на фоне применения препаратов на растительной основе (пластин «ЦМ-1», «Фармадонт», растворов «Тонзилал», «Фарингал»).

Материалы и методы исследования

Сообщение посвящено больной 75 лет. В 1998 г. диагностирована лимфосаркома и начато программное лечение. После травматичного удаления 1.3 возник некроз слизистой оболочки в области лунки с распространением на альвеолярный отросток. Три-Д-рентген диагностика определила размеры патологического очага (2×3 см). Одонтогенное осложнение резко ухудшило клинико-гематологическое состоя-

ние больной (цитопения, проявления геморрагического синдрома (количество тромбоцитов составило 40 тыс/мкл). На фоне переливания тромбоцитарной массы (5 доз) выполнена резекция пораженного участка кости в пределах неизменной костной ткани.

Результаты исследования

В послеоперационном периоде проводилась антибактериальная, противовоспалительная, заместительная терапия, местное применение фитопрепаратов.

Выводы

1. Возникновение одонтогенных осложнений у онкогематологических больных является показанием для хирургического лечения;
2. Местное и общее применение препаратов на растительной основе позволяет снизить токсический эффект на больного.

Литература

1. Аванесов А. М. Некоторые результаты клинического применения препаратов на основе растительных экстрактов при лечении стоматологических осложнений у больных с заболеваниями системы крови / А. М. Аванесов, Е. Н. Гвоздикова // Матер. пятнадц. всерос. научно-практ. конфер. — М., 2011.
2. Воробьев А. И. Руководство по гематологии в 3 т. — М.: Медицина, 1985.

ВОЗМОЖНОСТИ 3D-ТЕХНОЛОГИЙ В ДИАГНОСТИКЕ ОДОНТОГЕННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

А. М. Аванесов, Ю. Г. Седов

ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

Актуальность

Многие заболевания системы крови, такие как гемобластозы, анемии, геморрагические диатезы, эозинофильная гранулема, лимфосаркома и др., имеют свои проявления в челюстно-лицевой области и подчас осложняют течение одонтогенной патологии. Из-за тяжести основного заболевания лечение таких очагов на стоматологическом приеме требует более детальной диагностики и планирования.

Цель исследования — провести сравнительный анализ диагностической эффективности ортопанто-

мографии (ОПТГ) и конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) при обследовании стоматологических пациентов с заболеваниями крови.

Задачи:

- 1) Уточнить клинико-лучевую симптоматику патологических изменений костной ткани при одонтогенных воспалительных процессах челюстей у пациентов с заболеваниями крови;
- 2) Сравнить информативность ОПТГ и КЛКТ при планировании лечения пациентов с сопутствующей патологией крови.

Материалы и методы

Материалами нашего исследования явились результаты комплексного инструментального и клинико-рентгенологического обследования 5 пациентов с одонтогенными воспалительными процессами, протекающими на фоне сопутствующей патологии системы крови. Лучевые исследования выполнены на панорамных аппаратах с функцией томографии Pro Max 3D (Mid) (Planmeca, Финляндия) и EPX-FC (Vatech, Ю. Корея).

Результаты исследования

Анализ данных ОПТГ и КЛКТ позволил уточнить семиотику и выявить особенности патологических изменений в костной ткани челюстей у больных с заболеваниями крови, установить истинные размеры очагов, вовлеченность важных анатомических образований, таких как нижнечелюстной и резцовый каналы, зубы, верхнечелюстные синусы, полость носа и прочее.

Традиционная рентгенография показала наименьшую чувствительность и точность при выявлении периапикальных изменений и патологии околоносовых синусов (точность 29% и 36%, чувствительность — 21 и 15% соответственно).

Выводы

При сравнении данных рентгенологического обследования пациентов с заболеваниями системы

крови выявлена высокая диагностическая эффективность КЛКТ. При анализе панорамной зонографии вследствие суммационного эффекта, а также пространственного искажения, определить истинные размеры невозможно. Оценить уровень вовлеченности важных анатомических структур в 50% случаев не представлялось возможным. Применяя КЛКТ, возможно решить целый ряд задач. На основе объективных параметров очага и с учетом общесоматического заболевания врач может разработать детальный план лечения пациента, тем самым сократив риск развития осложнений. При обширных дефектах челюстей, данные компьютерной томографии в дальнейшем могут использоваться при изготовлении эктопротезов с помощью методов быстрого прототипирования или CAD\CAM системами.

Литература

1. Васильев А. Ю. Лучевая диагностика в стоматологии. Национальное руководство по лучевой диагностике и терапии / А. Ю. Васильев — М.: «ГЭОТАР-Медиа». — 2009. — 284 с.
2. Паслер Ф. А. Рентгенодиагностика в практике стоматолога / Ф. А. Паслер // Пер.с нем. под ред. Н. А. Рабухиной — М.: «МЕДпресс-информ», 2007. — 350 с.

КОАГУЛОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Ю. А. Александрова, Е. С. Васильева, Н. Б. Кравцова, О. Н. Журина, В. Б. Скобин, В. Г. Демихов, Е. Ф. Морщакова

*Рязанский филиал ФГБУ Детский центр гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева
МЗ РФ, г. Рязань*

Цель

Исследование показателей сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза в различные сроки беременности, а также влияние полиморфизма генов на показатели гемостазиограммы у беременных.

Пациенты и методы исследования

Исследование гемостаза проведено у 34 женщин с физиологическим течением гестационного процесса. У 20 беременных женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, но без эпизодов тромбозов, кроме исследования гемостаза, было проведено исследование полиморфизма генов, принимающих участие в регуляции системы гемостаза. Оценка лабораторных показателей проводилась в разные сроки беременности. В группу контроля включено 15 здоровых небеременных женщин. Исследовались индуцированная агрегация тромбоцитов с АДФ, адреналином, коллагеном и ристомидином, активность

фактора Виллебранда, АЧТВ, протромбин по Квику, антитромбин, фибриноген, активность протеина С, XII а-зависимый фибринолиз, уровень D-димера. С помощью метода ПЦР исследовался полиморфизм генов факторов V, II, I, XII, PAI-1, MTHFR, MTRR, тромбоцитарного рецептора фибриногена.

Результаты

Из 20 обследованных беременных с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом редкие аллели генов гемостаза, ассоциирующиеся с предрасположенностью к тромбофилии, выявлены у 19 (95%). У 8 беременных выявлен один, у 6 беременных два, у 4 беременных три, у 1 беременной пять редких аллелей.

Не выявлено различий в активности фактора Виллебранда, АЧТВ, уровне фибриногена, D-димеров между здоровыми беременными женщинами и беременными женщинами — носительницами редких аллелей генов, регулирующих гемостаз. Не обнаружено

Таблица 1. Показатели гемостазиограммы у здоровых беременных женщин, беременных — носительниц редких аллелей генов, регуляторов гемостаза в I, II и III триместрах беременности и у здоровых небеременных женщин.

Показатель	Здоровые беременные			Беременные с редкими аллелями генов гемостаза			Здоровые небеременные
	I тр.	II тр.	III тр.	I тр.	II тр.	III тр.	
Фактор Виллебранда (%)	152,9±14,2*	226,9± 24,82*	204,4±32,6*	131,4±7,33*	230,0±29,6*	240,0±28,87*	104,7±6,46
АЧТВ (с)	33,4±0,87	31,7±0,80*	32,0±1,52	34,2±1,09	32,8±0,61*	30,5±0,92*	35,4±0,96
Фибриноген (г/л)	3,02±0,18*	3,5±0,31*	3,8±0,34*	3,3±0,19*	3,9±0,28*	4,6±0,38*	2,2±0,09
D-димеры, нг/мл	314,7±22,59*	426,9±55,65*	522,2±95*	332,0±24,92*	418,9±78,68*	666,7±83,33*	236,7±5,90

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем

различий в агрегационной активности тромбоцитов, уровне протромбина и протеина С между обеими группами и контролем.

Выводы

Наиболее важными маркерами активации сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза при беременности является активность фактора Виллебранда, уровень фибриногена и D-димеров. Не выявлено различий в показателях гемоста-

зиограммы между женщинами с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, являющихся носительницами аллелей, ассоциирующихся с тромбофилией, и здоровыми беременными женщинами. «Редкие» аллели генов регуляторов гемостаза широко распространены в общей популяции. Однако сочетание нескольких мутаций встречается относительно редко и в рамках комплексной оценки тромбогенного риска может служить аргументом в пользу назначения профилактических доз антикоагулянтов.

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ПОДБОРА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ

**А. Н. Баландина^{1,2}, Д. М. Полохов³, Т. Ю. Полянская³, К. Г. Копылов¹, Е. В. Яковлева³,
Н. И. Коняшина³, А. А. Каргальцев³, В. Ю. Зоренко³, Ф. И. Атауллаханов¹⁻⁵**

1 — ФБГУ Детский центр гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева МЗ РФ, г. Москва;

2 — Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, г. Москва; 3 — ФБГУ Гематологический научный центр МЗ РФ, г. Москва; 4 — ООО «ГемаКор», г. Москва; 5 — Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, г. Москва

Введение

Пациенты с гемофилией А, не смотря на одинаковый дефицит фактора VIII (фVIII), обладают различными клиническими проявлениями кровотечений (фенотипами) [1], и поэтому нуждаются в различной стратегии подбора заместительной терапии фактором.

Цель

Изучить возможность использования лабораторных тестов оценки гемостаза для контроля заместительной терапии у пациентов с тяжелой формой гемофилии А, находящихся на профилактической терапии, терапии по требованию, а также пациентам перед проведением хирургического вмешательства.

Материалы и методы

В исследование было включено 19 пациентов с тяжелой формой гемофилии А (фVIII<1%), из них 5 пациентов было обследовано перед проведением операции артропластики. 9 пациентов находились на профилактической терапии, 5 — на терапии по требованию, информация о терапии 5 пациентов перед операцией отсутствует. Пациенты были разделены на легкий (n=15) и тяжелый (n=4) фенотипы по частоте кровотечений или объему кровопотери

на операции. Определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фVIII: С, проведение тесты тромбоэластографии (ТЭГ) и тромбодинамики. Тромбодинамика — новый метод, основанный на регистрации роста фибринового сгустка в пространстве. Фармакокинетика и фармакодинамика определялись через 5 суток после периода отмывки от фактора, забор крови проводился до и через 0,5, 1, 3, 6, 24, 48ч после инфузии 50 МЕ/кг фVIII.

Результаты

Через 5 суток после инъекции фVIII скорость роста сгустка V в тесте тромбодинамики была в 1.7 раз снижена по отношению к значению у здоровых добровольцев, время реакции R в ТЭГ не определялось у большинства пациентов, АЧТВ было в 3.7 раза удлинено, концентрация фVIII составила $1.3 \pm 1.8\%$. Через 1ч после инъекции фактора V была менее 22 мкм/мин у пациентов с низкой частотой кровотечения (<3/месяц) и более 22 мкм/мин у пациентов с высокой частотой кровотечения (3—6/месяц). Время полувыведения фVIII: С $T_{1/2}$, АЧТВ и R не выявили чувствительности к частоте кровотечений. Для пациентов, находящихся на терапии по требованию, $T_{1/2}$ согласовалось с частотой кровотечений (при низкой частоте $T_{1/2}$ было бо-

лее 8ч, при высокой — менее 8ч), V выявило согласие только для 3 из 5 пациентов, R не выявило зависимости. Объем кровопотери во время проведения артропластики у 5 пациентов был сопоставлен с параметрами тестов в проведенном до операции исследовании. Показано, что у 4 пациентов с объемом кровопотери менее 1л через 1ч после инфузии фVIII V было более 22 мкм/мин, тогда как у пациента с кровопотерей 1,3л — менее 22 мкм/мин. $T_{1/2}$ также выявило различия в группах, тогда как АЧТВ и ТЭГ не выявили различия.

Выводы

Тест тромбодинамики и фармакокинетика фVIII могут быть использованы для лабораторного контр-

оля заместительной терапии у пациентов с тяжелой формой гемофилии А. Единственное измерение тромбодинамики через 1ч после инфузии фактора может заменить измерение фармакокинетики фVIII; это делает процесс анализа быстрее, дешевле и менее травматичным для пациентов.

Литература

1. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. Lancet 2003;361:1801—9.
Исследование поддержано грантами РФФИ 12-04-00652, 12-04-00438, 12-04-33055.

КОМПЬЮТЕРИЗИРОВАННЫЙ МОНИТОРИНГ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

М. В. Болотин, А. В. Иванов, А. А. Шарышев
ООО «Антикоагуляционная клиника»

Актуальность

Перед врачами все чаще возникает необходимость первичной и вторичной профилактики тромбозов. Особое место в этом вопросе принадлежит оральным антикоагулянтам (ОАК) — антивитаминам К (АВК). Для пациентов, находящихся на постоянной терапии ОАК, очень важным является точный подбор дозы препарата и ее своевременная коррекция, что требует постоянного контроля МНО. Не секрет, что в нашей стране нередко для определения МНО требуется преодолевать значительные расстояния, а время от момента сдачи анализа до получения результата может составлять несколько дней. Одним из путей преодоления данных сложностей при проведении антикоагулянтной терапии является использование специальных компьютерных программ, которые не только помогают врачу рассчитать дозу препарата и дату следующего контрольного визита, но и контролировать лечение пациента дистанционно, в другом городе через сеть Интернет. Расчет дозы происходит в зависимости от уровня МНО и дозы принимаемого ранее препарата. Данное программное обеспечение уже давно и достаточно широко распространено за рубежом.

Обзор литературы

Нами был проведен систематический обзор зарубежной англоязычной литературы, посвященной этой проблеме, за последние 10 лет. Было найдено 17 работ; проанализировано три наиболее крупных мультицентровых исследования, в которые вошло 2163 пациента из 13 центров Англии, Шотландии, Италии, Канады, Голландии, Франции и Дании (программа «А»), 1880 пациентов из нескольких центров в Испании (программа «Б») и 5372 пациента из нескольких центров в США и Канаде (программа «С»). Получены следующие результаты: процент больных в терапевтическом диапазоне был выше в группе пациентов,

мониторинг которых проводилось с помощью специализированного программного обеспечения (72% vs 59% в группе А, 67% vs 65% в группе Б и 62% vs 52% в группе С), среднее количество дней между двумя последовательными визитами было выше в компьютерассистированной группе (20 vs 18 в группе А, 21 vs 19, в группе Б, в группе С подобный анализ не проводился). Процент больных с опасно высоким (более 5,5) и низким (менее 1,5) значением МНО был ниже в группе компьютерассистированных больных (15% vs 17% и 28% vs 33% в группе А соответственно, 23% vs 21% и 19% vs 17% в группе Б и 13% vs 16% и 24 vs 32% в группе С). Как видно из приведенных данных мониторинг антикоагулянтной терапии при помощи компьютерного обеспечения безопасен, эффективен и позволяет улучшить как непосредственные, так и отдаленные результаты оральной антикоагулянтной терапии. Безусловно, программа не может заменить врача, однако при правильном использовании она в первую очередь дисциплинирует пациента, позволяет врачу более четко и детально контролировать антикоагулянтную терапию. Результаты лечения при использовании всех трех программ приблизительно одинаковы.

Заключение

Проанализировав интерфейс и соответствие особенностям организации отечественного здравоохранения, мы пришли к выводу, что наиболее соответствует этим требованиям программа Porta Vita производства Нидерланды. Одним из аргументов в ее пользу явилось то, что Нидерланды являются пионером в этой области среди всех Европейских стран и обладают более чем 10-летним опытом. Теперь стала доступна русская версия данной программы. Мы очень надеемся, что после проведения ряда клинических испытаний в этом году под четким контролем и, опираясь на опыт наших Голланд

ских и Немецких коллег из ведущих антикоагулянтных клиник, нам удастся значительно улучшить непосредственные и отдаленные результаты анти-

коагулянтной терапии в нашей стране, систематизировать подходы и выработать единые стандарты лечения.

АНОМАЛИЯ МЕЯ-ХЕГГЛИНА: КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

С. А. Васильев, В. Л. Виноградов, М. Л. Маркова
ФГБУ Гематологический научный центр МЗ РФ, г. Москва

Введение

Аномалия Мея-Хегглина (АМ—Х) — редкая наследственная патология, характеризующаяся изменениями лейкоцитов и гигантскими тромбоцитами при выраженной тромбоцитопении. АМ—Х передается по аутосомно-доминантному типу и была описана Мау (1909) и позже Hegglin (1945). Клиническая картина этой патологии может быть хорошо проиллюстрирована на примере приводимого нами случая.

Цель и задачи исследования — изучение клинических особенностей аномалии Мея-Хегглина на примере клинического наблюдения.

Материалы и методы исследования

Пациентка 33 лет была исследована в связи с наличием у нее стойкой выраженной тромбоцитопении (тромбоциты $20\text{--}35 \times 10^9/\text{л}$), при этом каких-либо признаков геморрагического синдрома не было. Помимо анамнеза и внешнего осмотра, у больной была детально изучена морфология и функция тромбоцитов, а также гистология костного мозга.

Результаты исследования

Не было выявлено патологии со стороны внутренних органов, но отмечалось выраженное искривление зубов. Уровень тромбоцитов в крови составил $22 \times 10^9/\text{л}$. Многие тромбоциты были гигантского размера — от 4 до 6 мкл; альфа-гранулы тромбоцитов имели диффузное распределение. При сканирующей электронной микроскопии в цельной крови было выявлено, что только 36,3% тромбоцитов имеют дисковидную форму, и практически отсутствуют протромбоциты. Основная часть кровяных пластинок имеет сферическую форму, 40,6% представлены обычными, присутствующими и в крови здоровых лиц и имеющими размер 1,5—2 мкл, с гладкой или слегка бугристой поверхностью без выраженных псевдоподий. В то же время 23% пула составляют макротромбоциты с размером от 4 до 6 мкл, отсут-

ствующие в крови здоровых лиц. Маркотромбоциты резко отличаются по размеру от остальных тромбоцитов, отличаются неровной поверхностью с множественными инвагинациями мембраны; встречаются как в одиночном состоянии, так и в составе микроагрегатов (не более 10 клеток). Как в цельной крови, так и лейкоцитарной пленке выявлено небольшое количество лейкоцитарно-тромбоцитарных (ЛТА) и эритроцитарно-тромбоцитарных (ЭТА) агрегатов. У пациентки отсутствовала спонтанная агрегация тромбоцитов и агрегация в ответ на низкие дозы АДФ ($0,1 \mu\text{M}$). В ответ на большую дозу АДФ ($5 \mu\text{M}$) агрегационные кривые были в пределах нормальных величин, как и при стимуляции ристоцетином и коллагеном. В мазках периферической крови и пунктата костного мозга в цитоплазме зрелых нейтрофильных лейкоцитов обнаруживались голубоватого цвета тельца (в виде округлых включений или небольших палочек) Деле (Döhle bodies). Они также выявлялись в предшественниках нейтрофильных сегментоядерных лейкоцитов: палочкоядерных, метамиелоцитах, миелоцитах, промиелоцитах. В трепанате костного мозга патологии гемопоэза выявлено не было, число мегакариоцитов и их морфологические особенности оставались нормальными. Однако в пунктате костного мозга определенное количество мегакариоцитов имело особенности структуры ядерных включений, которые напоминали эпителиоидно-клеточные включения (ядра были разрозненными и располагались по всей площади цитоплазмы).

Заключение

Полученные данные исследования свидетельствуют о том, что при аномалии Мея-Хегглина имеет место нарушение дифференциации на высоком уровне предшественников как тромбоцитарного, так и лейкоцитарного гемопоэза. Спонтанное образование агрегатов тромбоцитов может создавать предрасположенность к тромбозу.

БЕЗОПАСНОСТЬ — ГЛАВНАЯ ТЕМА КЛИНИЧЕСКОЙ ТРАНСФУЗИОЛОГИИ**Т. Ц. Гармаева^{1, 2}, С. М. Куликов¹***1 — ФГБУ Гематологический научный центр МЗ РФ, г. Москва; 2 — ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва***Введение**

Обеспечение вирусной безопасности трансфузионной терапии онкогематологических больных является главной темой клинической трансфузиологии, так как одним из основных факторов риска вероятного инфицирования вирусами гемотрансмиссивных инфекций реципиентов донорских компонентов крови является трансфузионный. Риск трансфузионного инфицирования вирусами гепатитов В и С (ГВ и ГС) для больных, получающих многочисленные трансфузии компонентов крови от большого числа разных доноров, особенно высок. В этом случае наиболее эффективным признан следующий путь повышения безопасности многократных трансфузий компонентов крови: привлечение как можно большего числа добровольных, бесплатных доноров крови с введением повышенных эпидемиологических критериев их отбора.

За последние десятилетия произошли кардинальные прогрессивные изменения в терапии заболеваний системы крови, многие из которых стали излечимы и характеризуются длительной безрецидивной выживаемостью больных. Одной из основных составляющих эффективного лечения гемобластозов и депрессий кроветворения является адекватная заместительная трансфузионная терапия — своевременная, достаточная по объему и безопасная для реципиента. Последствия и осложнения трансфузионного инфицирования вирусами ГВ и ГС реципиентов тяжелы, иногда трагичны, особенно у больных с нарушениями иммунитета. На фоне цитостатической и иммуносупрессивной терапии у инфицированных больных острыми лейкозами и апластической анемией неминуемо развивается патологический вирусный процесс. Изменения в иммунном статусе больных приводят к стертости клинико-лабораторных симптомов и латентному течению инфекционного заболевания. При этом нарушена привычная последовательность обнаружения серологических и молекулярных тестов на маркеры ГВ и ГС, что затрудняет своевременную диагностику и выявление инфицированных больных. Зачастую реактивация вирусного поражения у онкогематологических больных возникает после прекращения лечения и восстановления иммунитета.

Материалы и методы

Больным гемобластозами и депрессиями кроветворения в первые 2—3 месяца лечения выполняют в среднем около 30 трансфузий компонентов крови от большого числа разных доноров компонентов крови (медиана привлеченных доноров — 45 с разбросом от 0 до 413, среднее число доноров — 65). По данным проведенного клинико-эпидемиологического исследования основных социодемографических и вну-

трибольничных факторов риска у больных на фоне программного лечения, а также первичных данных о кроводачах нескольких российских станций переливания крови, данных тестирования продукции, подлежащей вторичной переработке были проведены оценки остаточного риска трансфузионного инфицирования (ОРТИ) вирусом ГС. ОРТИ — это единственный объективный, количественный (численный) показатель вирусной безопасности трансфузий от момента забора до практического использования компонентов крови.

Собственные результаты

В среднем ОРТИ вирусом ГС составил 1 случай на 1000 перелитых компонентов крови, что в 1000 раз выше, чем в США, Канаде, странах Западной и Северной Европы. Пути снижения ОРТИ разные и решение этой задачи должно быть комплексным. Использование самых высокочувствительных лабораторных тестов на маркеры наиболее распространенных гемотрансмиссивных вирусных инфекций не позволяет своевременно выявлять инфицированную единицу компонента в том случае, если донор был инфицирован незадолго до кроводачи, то есть когда момент донации совпадает с серонегативным периодом естественного течения инфекционного процесса. В этот наиболее опасный период у потенциально инфицированного донора еще не произошла выработка в достаточном титре антител, а количества вирусных геномов в сыворотке крови недостаточно для обнаружения их методом полимеразной цепной реакции. Но в единице компонента крови, полученного от этого донора, вирусных частиц может быть достаточно для вероятного инфицирования реципиента. Поэтому в этих случаях с целью снижения ОРТИ необходимо применять другие методы селекции доноров, основанные на социально ориентированных процедурах рекрутирования и отбора. Повлиять на «рисковое» поведение донора или профессиональные риски нельзя, но можно отобрать донора с подходящим поведением без факторов риска. Важнейшей составляющей является привлечение именно безвозмездных доноров компонентов крови. Фактор бесплатности донаций является важнейшим инструментом селекции доноров. Оплата донаций и их избыточная частота имеют прямую взаимосвязь. Осуществляя донации тромбоцитов каждые две недели или даже 1 раз в месяц, инфицированный донор успевает инфицировать несколько реципиентов, прежде чем факт его инфицирования будет обнаружен специфическими лабораторными тестами. Профессиональная оценка вероятных факторов риска, мотивированности и социального поведения донора, адекватный отбор — это достаточно простые, общедоступные

и экономически малозатратные меры повышения вирусной безопасности трансфузий.

Заключение

Для онкогематологических больных, как реципиентов многочисленных компонентов крови, надо сокращать число доноров, участвующих в обеспечении конкретного периода лечения, не уменьшая в целом необходимый объем заместительной терапии трансфузионными средами. Рациональная организация трансфузионного обеспечения онкогематологических стационаров должна быть направлена на формирование оптимальных донорских групп с подбором частоты их повторных донаций таким образом, чтобы в процессе лечения каждого пациента участвовало как можно меньше доноров. При этом интер-

валы между донациями надо увеличивать, увеличивая тем самым донорскую популяцию. В зарубежной и отечественной научной литературе вопросы формирования различных донорских контингентов и работы с ними представлены. Из них следует, что риск инфицирования в тщательно отобранных популяциях безвозмездных доноров может быть на порядок ниже, чем в общей популяции. Среди доноров со значительной долей платных, инцидентность инфицирования, наоборот, в несколько раз выше, чем в популяции. Таким образом, изменяя принцип рекрутирования с платного на безвозмездный, можно добиться увеличения вирусной безопасности трансфузий в 10—100 раз. Безвозмездное донорство — это самый большой ресурс по обеспечению вирусной безопасности трансфузий.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА АУТОГЕМОТРАНСФУЗИИ ДЛЯ ВОСПОЛНЕНИЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ КРОВОПОТЕРИ ПРИ КОСТНО-РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЯХ НА ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЯХ

В. И. Гунько, Е. О. Токмаджян, М. В. Езоян

ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

Актуальность

История развития хирургии тесно связана с поиском способов быстрой и надежной остановки кровотечения, поскольку именно это позволило бы значительно уменьшить объем интраоперационной кровопотери. Как самостоятельный метод восполнения операционной кровопотери, предварительно заготовленной аутокровью, в хирургической практике используется уже давно, но широкого распространения не получил. До настоящего времени существуют определенные разногласия, как в определении оптимального объема заготовки аутокрови, так и в отношении возрастных границ, где можно использовать данный кровесберегающий метод [2,3]. В зависимости от сложности и объема костно-реконструктивного вмешательства, выполненного у 814 больных, на лицевом черепе, а также времени его проведения объем кровопотери составлял от 350 до 1450 мл, в среднем 650 мл [1].

Цель исследования — оптимизация медицинской реабилитации больных с врожденными и приобретенными деформациями лицевого черепа, за счет использования аутогемотрансфузии и минимизации кровопотери при костно-реконструктивных операциях в челюстно-лицевой области.

Материалы и методы исследования

Каждому больному, при планировании операции, у которого предполагалось превышение объема прогнозируемой кровопотери более 10% от ОЦК, проводилось забор аутокомпонентов крови в количестве 750 мл аутоплазмы и 250 мл аутоэритроцитов методом плазмофереза. Больному за 3—14 дней до предполагаемого хирургического вмешательства проводится стандартная процедура плазмофере-

за. Кровопотерю мы определяли гравиметрическим методом. Анализ клинических данных показывает, что применение вышеперечисленных манипуляций и аутогемотрансфузия способствуют выраженному гемостатическому эффекту в процессе выполнения операции и в раннем послеоперационном периоде, создавая благоприятные условия для течения реабилитационного периода, сокращает пребывание пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии и в стационаре. При этом возникает возможность избежать ряда тяжелых осложнений, которые могут возникать при использовании донорской крови.

Результаты исследования

За последние 5 лет в клинике челюстно-лицевой хирургии ЦКБ № 2 им. Н. А. Семашко ОАО РЖД по вышеуказанной методике прооперированы 56 пациентов с аномалиями и деформациями челюстно-лицевой области. Интраоперационный объем кровопотери составлял от 250 до 450 мл.

Выводы

Анализ клинических данных у больных перенесенных костно-реконструктивных вмешательств на лицевом черепе показывает, что аутогемотрансфузия способствует выраженному гемостатическому эффекту в процессе выполнения операции и в раннем послеоперационном периоде, создавая благоприятные условия для течения реабилитационного периода, сокращает пребывание пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии и в стационаре. При этом можно предупредить развитие ряда тяжелых осложнений, которые могут возникать при использовании донорской крови.

НЕЙТРАЛИЗАЦИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ АКТИВНОСТИ СУЛЬФАТИРОВАННОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ, ВЫДЕЛЕННОЙ ИЗ *GOSSYPIUM HIRSUTUM*, СУЛЬФАТОМ ПРОТАМИНА *IN VITRO* И *IN VIVO*

А. А. Кужим¹, Н. Н. Дрозд¹, М. А. Торлопов²

1 — ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ, г. Москва; 2 — ФГБУ Институт химии Коми научного центра УрО РАН, г. Сыктывкар

Введение (актуальность)

Для предотвращения и лечения тромбоэмболических нарушений используют антикоагулянты (АК). Одно из побочных действий АК — геморрагии. В качестве антидота при угрозе кровотечения в клинической практике используют сульфат протамина (СПТ) — смесь основных полипептидов (выделяют из молок лосося) [2].

Цель и задачи исследования — исследовать нейтрализацию антитромбиновой активности сульфатированной целлюлозы (СЦ), выделенной из *Gossypium hirsutum*, сульфатом протамина *in vitro* и *in vivo*.

Материалы и методы

В работе использовали СЦ с молекулярной массой (ММ) <50 кДа, степенью сульфатирования (СС) = 2,4 и антитромбиновой активностью (аПa) 87,9±24,5 Ед/мг. Нейтрализацию аПa активности СЦ *in vitro* оценивали с помощью теста активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) с плазмой человека. Время появления фибринового сгустка определяли на коагулометре. Нейтрализацию аПa активности плазмы *in vivo* определяли при внутривенном введении (в/в) СЦ отдельно и совместно с СПТ в краевую ушную вену кролика породы Шиншилла. Далее кровь отбирали до введения и через каждые 5, 10, 15, 30, 60, 120, 240 минут после введения. В качестве препарата сравнения применяли нефракционированный гепарин (НФГ, «Bio-pharm Co Ltd», Шанхай-Гонконг, Китай, аПa = 140 Ед/мг).

Результаты

In vitro в тесте АЧТВ с увеличением концентрации НФГ (в пробах без СПТ) аПa активность увеличивалась от 0 до 0,80±0,11 Ед/мл. При добавлении СПТ наблюдали достоверное снижение аПa активности НФГ в концентрации 0,814 мкг/мл до 0,53±0,03 Ед/мл

Нами отмечено достоверное (p=0,004) снижение аПa активности НФГ в концентрации 0,571 мкг/мл при гравиметрических соотношениях антидот/анти-

коагулянт 1,25 и 1,43. В «нулевой точке» (т. е. без СПТ) наблюдали возрастание антитромбиновой активности от 0,04±0,01 до 0,80±0,15 Ед/мл с увеличением конечной концентрации СЦ. В диапазоне концентраций СПТ от 7,14 до 8,43 мкг/мл отмечали достоверное снижение аПa активности СЦ до 0 Ед/мл.

При в/в введении группе кроликов НФГ в дозе 1 мг/кг в тесте АЧТВ было отмечено максимальное увеличение времени свертывания плазмы и активности через 5 мин до 322,9±11,0 сек и 3,12±0,12 Ед/мл, соответственно. При нейтрализации сульфатом протамина в дозе 1 мг/кг аПa активность снижалась до 0,23±0,06 Ед/мл. При введении СЦ (1 мг/кг) (без СПТ) через 5 мин аПa активность составила 1,02±0,09 Ед/мл и была нейтрализована СПТ до 0,52±0,06 Ед/мл. Полную нейтрализацию (аПa = 0 Ед/мл) наблюдали для НФГ и СЦ через 120 и 180 минут после введения, соответственно.

Заключение

Остатки аргинина (67%) придают СПТ положительный заряд, прочно связывая молекулу с анионными центрами гепарина и разбивая комплексы гепарин-антиромбин. СПТ нейтрализует аПa активность НФГ *in vivo* в соотношении антидот/антикоагулянт 0,7—1,6, что совпадает с литературными данными [1]. Нейтрализацию аПa активности СЦ протамином мы наблюдали при весовых отношениях антидот/антикоагулянт 0,5—6,0. При нейтрализации СПТ *in vivo* было отмечено снижение аПa активности у НФГ и СЦ в 12 и 3 раза при введении антикоагулянтов в дозах 1 мг/кг, соответственно.

Литература

1. Cumming A., Jones G., Wensley R., et al. *In vitro* neutralization of heparin in plasma prior to the activated partial thromboplastin time test: an assessment of four heparin antagonists and two anion exchange resins // *Thromb. Res.* 1986. V. 41. № 1. P.43—56.
2. Pai M., Crowther M. Neutralization of heparin activity // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2012. № 207. P. 265—277.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ГЕМОФИЛИЯ, ОСЛОЖНЕННАЯ РАЗВИТИЕМ ИНГИБИТОРОВ К ФАКТОРАМ VIII И IX

**М. А. Кумскова¹, Е. А. Серегина¹, М. А. Грачева¹, Н. И. Коняшина², А. Н. Баландина¹,
К. Г. Копылов¹**

1 — ФБГУ Детский центр гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева МЗ РФ, г. Москва;

2 — ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗР РФ, г. Москва

Введение

Наиболее тяжелым осложнением гемофилии является формирование ингибиторов к дефицитным факторам крови. Частота возникновения ингибиторной формы гемофилии А составляет до 33%, при гемофилии В — 1,5—2%. Случаи одновременного образования ингибиторов к двум факторам крови как осложнение гемофилии единичны. В работе представлены результаты обследования пациента с наличием ингибиторов одновременно к факторам свертывания крови VIII и IX (FVIII и FIX).

Клинический случай

Пациент А, 9 лет, с основным диагнозом гемофилия А, тяжелая форма, обратился с жалобами на рифрактерность проводимой заместительной терапии FVIII. С целью оценки эффективности проводимой терапии пациенту через 24 часа после введения FVIII в дозе 1000 МЕ (30 МЕ/кг) были определены активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), концентрации FVIII, фибриногена и фактора фон Виллебранда (vWF), агрегация тромбоцитов с ристоцитином и проведены тесты тромбоэластографии и тромбодинамики. В коагулограмме отмечалось удлинение АЧТВ свыше 250 сек. при норме 36 сек., FVIII — 0,3%, FIX — 0,1%, фибриноген 2,9 г/л (1,8—4,0), vWF 114% (>40%), агрегация с ристоцитином 91% (80—100%). Данные тромбодинамики показали нормальное время задержки роста сгустка (Tlag) — 1,1 мин (норма 0,8—1,5 мин) и выраженную гипокоагуляцию по всем параметрам теста, характеризующим фазу роста сгустка: снижение начальной скорости роста сгустка (Vi) до 9 мкм/мин (норма 39—55 мкм/мин), стационарной скорости (Vst) до 4 мкм/мин (норма 21—30 мкм/мин), размера сгустка через 30 минут (CS) до 262 мкм (норма 833—117 мкм). В тесте тромбоэластограммы сгусток не образовался вовсе более чем за 4 часа. Полученные результаты указывали на отсутствие ответа на введение экзогенного FVIII. Учитывая имеющиеся данные анализов, аллергический анамнез пациента (при назначении Фенибута была отмечена аллергическая реакция

в виде крапивницы), перенесенные 6 месяцев назад многократные ОРВИ с длительным течением и высоким подъемом температуры (до 42°C), частую смену препаратов свертывания крови VIII (как плазматических, так и рекомбинантных), было заподозрено формирование ингибитора к FVIII. Отдельное внимание привлек факт выраженного снижения показателей скоростей образования сгустка, не отмечавший даже при ингибиторной форме гемофилии. Была назначена развернутая коагулограмма (48 часов после введения FVIII), которая показала наличие ингибиторов одновременно к FVIII и FIX (АЧТВ — 238 сек., FVIII — 0,1%, FIX — 0,1%, ингибитор к FVIII — 3,7 БЕ, ингибитор к FIX — 4,5 БЕ, ПИ — 38%, FII — 76%, FVII — 158%, FX — 81%).

Пациенту рекомендовано прекращение введения препаратов фактора свертывания крови VIII. Из-за наличия ингибиторов к FVIII и FIX для стабилизации гемостаза пациенту назначен рекомбинантный фактор свертывания крови FVII в дозе 120 мг/кг с повторным введением препарата каждые 3 часа до остановки кровотечения. Проведение индукции иммунной толерантности в данном случае является не рациональным из-за риска развития с аллергических реакций вплоть до анафилактического шока с последующим увеличением титра ингибиторов к обоим факторам. Вопрос о специфической терапии с целью элиминации ингибитора на сегодняшний день остается открытым. Необходимо проведение дополнительных обследований, в том числе определение иммунного статуса, мониторинг титров ингибиторов на фоне терапии рекомбинантным.

Заключение

При оценке эффективности проводимой гемостатической терапии у больных гемофилией большое значение имеет индивидуальный подход. Важно не только исследовать коагулологические показатели гемостаза, но использовать и другие доступные методы оценки, такие как тромбодинамику и тромбоэластограмму.

СОСТОЯНИЕ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ И РИСК РАЗВИТИЯ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**И. А. Курникова**

ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

Актуальность

Сахарный диабет, на сегодняшний день, относится к числу заболеваний распространяющихся с эпидемической скоростью. Многочисленные статистические исследования ежегодно свидетельствуют о том, что скорость распространения сахарного диабета превышает все допустимые прогнозы и плохо поддается контролю со стороны медицинского сообщества. Поэтому «жизнь с диабетом» в ближайшее время предстоит не только пациентам, но и врачам.

Характерной особенностью сахарного диабета как заболевания является системность поражения органов и сложный каскад патогенетических механизмов. В структуре патогенеза, особенно сосудистых осложнений сахарного диабета, не последнее место отводится состоянию свертывающей системы. Сосудистые осложнения сахарного диабета имеют сложный патогенетический механизм, включающий: увеличение адгезии и агрегации тромбоцитов; аномалии свертывающей системы; дислиппротеидемию; эндотелиальную дисфункцию; гипернатриемия и повышение общего периферического сопротивления сосудов; глюкозотоксичность и инсулинотоксичность.

Известно, что у больных сахарным диабетом наблюдается склонность к гиперкоагуляции (уменьшение времени свертывания крови), увеличение протромбинового индекса, снижение фибринолитической активности крови. В медицинской литературе есть сведения о снижении уровня гепарина и гепариноидов, что приводит к торможению I и II фазы свертывания крови. Агломерационная и адгезивная функции тромбоцитов, напротив, усилены и по некоторым данным находятся в прямой корреляционной связи с декомпенсацией сахарного диабета. Основные проявления тромбоцитарных аномалий у больных сахарным диабетом связаны с: увеличением адгезивности и агрегации тромбоцитов; уменьшением времени жизни тромбоцитов; увеличением продукции тромбоцитами тромбоксана и других сосудосуживающих простаноидов; снижением выработки тромбоцитами простациклина и других сосудорасширяющих простаноидов; нарушением гомеостаза двухвалентных катионов в тромбоцитах; увеличение неферментного гликолиза тромбоцитарных белков, включая гликопротеины IIb и IIIa [Epstein M., 1997].

Функциональное состояние свертывающей системы в патогенезе тромбоэмболических осложнений у больных сахарным диабетом с сосудистыми осложнениями имеет огромное значение, меняет клиническую картину течения ишемической болезни, инфарктов и инсультов у этой категории пациентов.

Гиперкоагуляция и повреждения системы фибринолиза в сочетании с гиперактивацией тромбоцитов у больных сахарным диабетом ведут к АГ, гликемическим и липидемическим нарушениям с проявлениями повреждений сосудов [Carmassi F. et al. 1992; Ibbotson S. H. et al. 1992]. Так, у больных сахарным диабетом, особенно при повреждении эндотелиальных клеток, микро- и макрососудистых нарушениях и при неудовлетворительной гипогликемической терапии наблюдается рост активности ряда компонентов свертывающей системы, включая вырабатываемый эндотелием фактор Виллебранда, а высокая концентрация компонентов VIII фактора ведет к гипергликемии, увеличению скорости образования тромбина и к росту окклюзирующих поражений сосудов у больных сахарным диабетом.

Нам представлялось интересным обратиться к этой теме с других позиций — установить связь между состоянием системы свертывания и характером и степенью тяжести сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа.

Цель — изучить связь между выраженностью сосудистых осложнений и изменениями в системе свертывания у больных сахарным диабетом 2 типа.

Материал и методы

Было обследовано 38 пациентов, страдающих СД 2 типа в возрасте от 40 до 65 лет (средний возраст $49,5 \pm 6,3$ г). Длительность заболевания составила 7—10 лет. Группу наблюдения составили 14 пациентов, у которых помимо диагностированной ангиопатии в анамнезе был перенесенный острый инфаркт миокарда (давность не менее 3-х лет), к моменту исследования — постинфарктный кардиосклероз. Группа сравнения — 24 пациента с СД 2 типа, осложненным ангиопатией нижних конечностей. В каждой группе пациентов полученные данные рассматривали в зависимости от качества компенсации СД. Инсулинотерапию получали 22 пациента (58%), пероральную сахароснижающую терапию — 14 (42%). Все пациенты обследовались в условиях стационара и имели неудовлетворительную компенсацию СД. Уровень компенсации углеводного обмена оценивали по содержанию гликированного гемоглобина (HbA1c). Определяли индекс массы тела, уровень систолического и диастолического артериального давления, показатели липидного спектра сыворотки крови (общий холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП), состояние системы гемостаза по данным тромбоэластографии (ТЭГ: r, K, ma, S, T) и показателям протромбинового (ПТВ), тромбинового времени. Определяли также содержание фибриногена, фибринолитической активности крови. Состояние периферического арте-

риального кровотока оценивалось по данным ультразвуковой доплерографии, рассчитывался лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ).

Результаты и обсуждение

Проявления гиперкоагуляции были обнаружены у 86% пациентов группы наблюдения и 41% пациентов группы сравнения. В этой группе пациентов в показателях ТЭГ отмечено снижение r до 182 ± 11 с, K до 112 ± 8 с, S до $13,0 \pm 2,4$ мин, T до $15,7 \pm 4,1$ мин ($N = 23 - 29$ мин); повышение ПТВ и фибриногена. Достоверной корреляции с показателями углеводного и липидного обмена выявлено не было, но отчетливо прослеживалась связь с изменениями сосудов по данным УЗИ. У 78,6% пациентов группы наблюдения и 33% больных группы сравнения отмечено значимое снижение средней скорости кровотока и пульсового индекса в периферических артериях, снижение лодыжечно-плечевого индекса в среднем на 18%.

Почти у половины больных с тяжелым течением СД 2 типа и острыми сосудистыми осложнениями в анамнезе, отмечен повышенный уровень фибриногена и снижение фибринолитической активности сыворотки крови. Ретроспективное исследование позволило оценить связь между нарушениями в системе свертывания и риском возникновения острых сосудистых нарушений — $OR-2,4$ ($p < 0,001$).

Заключение

Явления гиперкоагуляции у больных сахарным диабетом свидетельствуют о протекающих процессах микросвертывания крови и являются критерием неблагоприятного прогноза. Эти пациенты — группа риска по рецидиву острых сосудистых нарушений. Оптимизация системного подхода к лечению и реабилитации больных сахарным диабетом должна предусматривать обязательную оценку функционального состояния системы свертывания крови.

ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ НА ФОНЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С 1 ГЕНОТИПА

А. Р. Ниязов^{1,2}, О. О. Хафисова^{1,2}, П. П. Огурцов^{1,2}

1 — ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва; 2 — Центр изучения печени РУДН, г. Москва

Актуальность

Около 130—210 миллионов человек, то есть 3% мирового населения, инфицированы вирусом гепатита С (HCV) [4, 5].

Тромбоцитопения (количество тромбоцитов < 150000 /мкл) является частым осложнением у пациентов с хроническими заболеваниями печени, которое наблюдается у 76% пациентов [1]. Данное состояние коррелирует с гепатоцеллюлярной недостаточностью и выраженностью фиброза [6]. Умеренная тромбоцитопения (количество тромбоцитов $50000 - 75000$ /мкл) встречается примерно у 13% пациентов с циррозом печени. Также, в развитие тромбоцитопении могут внести свой вклад такие факторы, как секвестрация тромбоцитов селезенкой, миелосупрессивный эффект инфекции HCV и противовирусная терапия (ПВТ) хронического гепатита С (ХГС) основанная на применении интерферонов [1, 6].

Является актуальным вопрос о тактике ведения данного осложнения ПВТ ХГС. В настоящее время при снижении количества тромбоцитов ниже 50000 /мкл, показана редукция дозы пегинтерферона, при падении уровня тромбоцитов ниже 25000 /мкл — его отмена, что ставит под угрозу эффективность терапии, особенно при 1 генотипе HCV [2]. С другой стороны, использование средств стимуляции тромбопоэза, таких как элтромбопаг, несмотря на их эффективность, значительно увеличивает стоимость ПВТ ХГС [3].

Цель исследования — уточнение значения тромбоцитопении на фоне ПВТ ХГС 1 генотипа.

Материалы и методы

Проведён ретроспективный анализ данных 101 пациента, получавших двухкомпонентную ПВТ пегинтерфероном и рибавирином по поводу ХГС 1 генотипа. Из них 25 (24,8%) человек с продвинутым фиброзом (F3—4, METAVIR) печени. Тромбоцитопения определялась, как снижение количества тромбоцитов ниже 150000 /мкл. В качестве статистического метода использовались критерий χ -квадрат и точный критерий Фишера.

Результаты

В результате данного исследования тромбоцитопения на фоне ПВТ отмечалась у 39 (38,6%) пациентов в общей популяции. Достоверных различий в частоте развития тромбоцитопении у пациентов с продвинутым фиброзом и без него выявлено не было ($44,0\%$ vs $37,0\%$, $p = 0,636$). Также не наблюдалось достоверных различий в достижении устойчивого вирусологического ответа (УВО) в группах с тромбоцитопенией и без нее. Минимальный уровень тромбоцитов составил 73000 /мкл, что не потребовало модификации доз пегинтерферона. Геморрагических осложнений также не было зафиксировано.

Выводы

Развитие в ходе ПВТ ХГС тромбоцитопении легкой и умеренной степени, не требующей коррекции доз препаратов, не играет негативной роли в достижении УВО. Современная двухкомпонентная противовирусная терапия является достаточно безопасной,

в том числе и для лечения пациентов с выраженным поражением печени.

Литература

1. Afdhal N., McHutchison J., Brown R., Jacobson I., Manns M., Poordad F., et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *Journal of Hepatology* 2008; 48:1000—7
2. Craxi A. et al. European Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 2011: P. 8
3. Ghany M. G., Strader D. B., Thomas D. L., Seeff L. B. American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guidelines: Diagnosis, Management and Treatment of Hepatitis C. *Hepatology*, Vol. 49, No. 4, 2009: P. 1346.
4. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver International* 2009; 29: P. 74—81.Q2.
5. Shepard C. W., Ortega-Sanchez I.R., Scott R. D., Rosenstein N. E.. Cost-effectiveness of conjugate meningococcal vaccination strategies in the United States. *Pediatrics* 2005; 115: P. 1220—1232
6. Wang C. S., Yao W. J., Wang S. T., Chang T. T., Chou P. Strong association of Hepatitis C virus (HCV) infection and thrombocytopenia: implications from a survey of a community with hyperendemic HCV infection. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39:790—6

ГИПОКОАГУЛЯЦИОННЫЕ И ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ

Т. С. Поликарпова, Н. В. Мазурчик, П. П. Огурцов

ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

Актуальность

Система свертывания крови претерпевает некоторые изменения во время беременности. Значительные нарушения гемостаза встречаются нечасто, в связи с чем, в большинстве случаев, имеется лишь ограниченная информация по диагностике, профилактике и терапии этих состояний. Так, некоторые редкие заболевания печени, встречающиеся только при беременности, могут сопровождаться снижением функции системы свертывания крови. Распространенность данных состояний составляет 0,005—1%. Выраженность нарушений гемостаза колеблется от минимальной (как при холестазах беременных) до прогрессивно нарастающей (как при острой жировой болезни печени беременных, HELLP-синдроме) и может служить причиной гибели матери и ребенка.

Основная часть

Нарушения в свертывающей системе крови при заболеваниях печени, ассоциированных с беременностью, можно разделить на три вида по механизму: снижение К-зависимого фактора свертывания крови — протромбина — за счет плохого всасывания витамина К (при холестазах беременных), снижение протромбина за счет нарушения синтетической функции печени (при острой жировой болезни печени беременных) и снижение тромбоцитов (при HELLP-синдроме). Все эти заболевания, преимущественно, дебютируют в третьем триместре беременности.

Холестаз беременных протекает доброкачественно, сопровождается быстрым прогрессированием нестерпимого кожного зуда при небольшой желтухе. Перинатальные осложнения встречаются в 0,7—1,4%. Этиологическую роль принято приписывать прогестерону, наследственную гипотезу заболевания подтверждает факт ассоциации данной проблемы в парах мать-дочь, сестра-сестра. Ферменты цитолиза (АЛТ, АСТ) при данной патологии повышены до 2—3 норм, ферменты холестаза (ГГТ, ЩФ) — до 10

норм. При длительном холестазах нарушается всасывание жирорастворимых витаминов, в том числе витамина К, вследствие чего может наблюдаться снижение протромбинового индекса и геморрагические осложнения. Коррекция этих нарушений проводится препаратами витамина К парентерально. Этиологически оправдано назначение урсодезоксихолевой кислоты в дозе 10—25 мг/кг/массы тела, которая, согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени, признана, благодаря высокому профилю эффективности и безопасности, препаратом первой линии для терапии холестаза беременных.

Протромбиновый индекс является высокочувствительным маркером печеночной недостаточности. Период полураспада протромбина составляет всего 4 суток, в отличие от другого показателя синтетической функции печени — альбумина (период полураспада 22 суток). В связи с чем, протромбиновый индекс может быть первым маркером печеночной недостаточности при острой жировой болезни печени беременных. У всех больных при изменении каких-либо из «функциональных печеночных проб» (ферменты цитолиза и холестаза, билирубин, протромбиновый индекс и альбумин) следует, в первую очередь, исключать острую жировую болезнь печени беременных. Морфологический субстрат данного состояния — мелкокапельная жировая инфильтрация гепатоцитов, из-за которой наблюдается нарушение функции гепатоцита, клинически проявляющееся появлением и резким нарастанием печеночной недостаточности в виде энцефалопатии, желтухи, геморрагического синдрома и сопровождающееся высокой материнской и детской летальностью до 20%. Основная терапия данного состояния связана с коррекцией печеночной недостаточности (заместительная терапия альбумином, витамином К, коррекция энцефалопатии) после родоразрешения.

В норме уровень тромбоцитов при беременности несколько снижается, самое большое снижение

тромбоцитов наблюдается в третьем триместре, что, вероятно, связано с гемодезией. Особенно часто необходимо проводить исследование уровня тромбоцитов пациенткам с нефропатией беременных. При снижении тромбоцитов менее $70 \times 10^9/\text{л}$ у таких женщин возникает подозрение на HELLP-синдром (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count). Подтверждается данный диагноз повышением ферментов цитолиза до 10–20 норм. Морфологически в печени обнаруживаются многочисленные инфарктные зоны, которые сливаются в большие очаги. Материнская смертность достигает 25%, детская — 11%. Подкапсульные кровоизлияния могут привести к острому разрыву печени с летальным исходом беременной женщины. Основная терапия данного состояния — скорейшее родоразрешение.

Заключение

Необходимо проводить обязательный скрининг беременных женщин на предмет заболеваний печени с выполнением основных «функциональных печеночных проб», в том числе с исследованием протромбинового индекса, как на ранних сроках беременности так и, особенно, в третьем триместре, так как эти мероприятия позволят вовремя выбрать пра-

вильную тактику ведения беременности. Снижение протромбинового индекса у беременной женщины может быть первым сигналом заболевания печени. Пациенткам с нефропатией беременных необходимы еженедельные исследования общего анализа крови с подсчетом уровня тромбоцитов для профилактики HELLP-синдрома.

Литература

1. Thornton P., Douglas J. Coagulation in pregnancy. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2010; 24: 339–52.
2. Review on the Use of Gastrointestinal Medications in Pregnancy. American Gastroenterological Association. Gastroenterology 2006; 131: 283–311.
3. Obstetric Cholestasis. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 2011; Guideline № .43: 1–14.
4. Hay J. E. Liver Disease in Pregnancy. Hepatology. 2008; 47 (3): 1067–76.
5. Keller J., Frederking D., Layer P. The Spectrum and Treatment of Gastrointestinal Disorders During Pregnancy. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2008; 5 (8): 430–43.
6. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. Journal of Hepatology. 2009; 51: 237–67.

ФРАКЦИЯ НЕЗРЕЛЫХ ТРОМБОЦИТОВ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ АКТУАЛИЗАЦИИ ТРОМБОЦИТОПОЭЗА

В. М. Погорелов¹, Л. А. Иванова², Б. М. Уртаев¹, О. И. Макаров³, Г. И. Козинец³

1 — ФПДО ГОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова, г. Москва; 2 — Институт медицины труда РАМН, г. Москва; 3 — ГОУ ВПО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова, г. Москва

Актуальность

В адаптации организма принято выделять два направления: актуализация — усиление функции и лабилизация — включение других функциональных систем и структур в поддержание необходимого равновесия между организмом и средой. В целом результатом адаптации является возникновение нового стационарного состояния полноценной жизнедеятельности. Тромбоциты или кровяные пластинки — эта «пыль крови» — с момента первого их описания, до сих пор привлекают внимание и практических врачей, и исследователей различных специальностей. Их функции и сегодня раскрыты не полностью. Считается, что изменения морфологии и функции этих клеток, включая увеличение объема фракции незрелых тромбоцитов, с одной стороны локальны, т. к. индуцируются поврежденным эндотелием, с другой — вторичны, отражают адаптационный сдвиг тромбоцитопоэза и становятся частью причинной связи между системным процессом и окклюзией сосудов.

Цель и задачи

Обоснование исследования фракции незрелых тромбоцитов (IPF) для определения активности тромбоцитопоэза.

Материалы и методы

Параметр IPF определен в пробах венозной крови 117 женщин и 312 мужчин в возрасте от 19 до 88 лет с помощью гематологического анализатора «Sysmex ХЕ-21000» (Япон) и анализатора клеточного изображения «АСПЕК» (Россия).

Результаты

Параметр демонстрирует адаптацию кроветворения к донациям. Доказана эффективность оценки незрелых клеток с помощью световой микроскопии (PAS-реакция по McManus). В тесте со ступенчато возрастающей дозированной физической нагрузкой установлено достоверное увеличение параметра. Морфофункциональная гетерогенность тромбоцитов выявлена как в группе практически здоровых женщин, так и в группе женщин с бронхиальной астмой, но у больных тромбоцитарные параметры варьируют меньше, чем в контроле, количество циркулирующих тромбоцитов падает, а доля незрелых тромбоцитов увеличивается. При гестозе тромбоцитопения оказалась более выраженной, чем при обычной беременности, на этом фоне ширина распределения тромбоцитов по объему увеличилась и кривая сдвинулась впра-

во, за счет достоверного увеличения числа крупных, незрелых и функционально активных клеток. Достоверное увеличение IPF обнаружено и у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Оказалось также, что при ИБС в периферической крови больных женщин циркулирует значимо больше незрелых тромбоцитов, чем у мужчин. На фоне применения антитромбоцитарных препаратов (аспи-

рин, клопидогрель) частота незрелых тромбоцитов уменьшалась.

Заключение

Оценка фракции незрелых тромбоцитов может найти применение в клинике и расширить возможности определения эффектов ряда факторов на организм человека.

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА ДО И ВО ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ

**А. В. Полетаев¹, А. Н. Баландина^{2,4}, В. А. Копелевич¹, И. В. Шитарева¹, Е. Б. Орел¹,
С. А. Васильев¹, Ф. И. Атауллаханов¹⁻⁵, С. К. Кравченко¹**

1 — ФГБУ Гематологический научный центр МЗ РФ, г. Москва; 2 — Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, г. Москва; 3 — Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, г. Москва; 4 — ФБГУ Детский центр гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева МЗ РФ, г. Москва; 5 — ООО «Гематологическая корпорация», г. Москва;

Введение

Пациенты с лимфомой Ходжкина (ЛХ) имеют повышенный риск развития тромбозов при проведении химиотерапии.

Цели и задачи

Целью исследования являлось изучение частоты и характера нарушений в системе свертывания крови у первичных больных лимфомой Ходжкина (ЛХ), а также влияния на гемостаз проведения полихимиотерапии (ПХТ).

Материалы и методы

Были обследованы 24 первичных пациента с диагнозом ЛХ (от 18 до 60 лет, медиана 31 год), 13 мужчин и 12 женщин, распределение по стадиям (по Ann Arbor): II — 8, III — 7, IV — 9 больных. Все пациенты относятся к группе высокого риска развития тромботических осложнений. Пациентам проводилась ПХТ по протоколу BEACOPP-14. На протяжении всех курсов (6—8) проводилась профилактика тромботических осложнений низкомолекулярным гепарином (Клексан). Проводилось исследование системы гемостаза с помощью тестов АЧТВ, ПИ по Квику, ТВ, фибриноген, D-димер, а также глобальные тесты тромбоэластография (ТЭГ), тромбодинамика (ТД) при постановке диагноза (до назначения оральных контрацептивов у женщин), на 1 и 8 дни всех курсов ПХТ. Тест тромбодинамика характеризовался начальной (V0) и стационарной (Vst) скоростями роста сгустка.

Результаты

У пациентов с первично выявленным диагнозом ЛХ наблюдаются гиперкоагуляционные измене-

ния по данным ТД (V0 = 55,2±5,9 мкм/мин при норме 36—56 мкм/мин, Vst=28±4,6 мкм/мин при норме 20—30 мкм/мин), по данным ТЭГ (МА=69±10 мм при норме 44—64 мм), по АЧТВ (37,4±7,5) сек при норме 32—38 сек). Гиперкоагуляция наблюдается у 10 больных (45%) по ТД, у и у 15 больных (48%) по ТЭГ и у 4 больным (16%) по АЧТВ. Параметры других тестов находились в пределах нормальных значений или гипокоагуляции.

В течение курсов ПХТ в образцах с концентрацией D-димеров больше 1000 нг/мл, выявлено достоверное (p<0,05) отличие по сравнению с образцами с концентрацией D-димеров менее 1000 нг/мл по следующим показателям: увеличение Vst (23,3±7,8 и 26,5±6 мкм/мин), укорочение К (6,6±5,7 и 5,2±7 мин), увеличение параметра МА (61,3±8,7 и 65,1±8,7 мм). Достоверных изменений стандартных коагулологических тестов не выявлено.

Выводы

Пациенты с лимфомой Ходжкина при первичном обследовании по данным тромбодинамики и тромбоэластографии имеют нарушения системы гемостаза со склонностью к гиперкоагуляции. Не смотря на проводимую антикоагулянтную терапию, у части пациентов происходит увеличение концентрации D-димеров, что сопровождается гиперкоагуляционными изменениями по данным глобальных тестов гемостаза. Это говорит о необходимости индивидуального подбора антикоагулянтной терапии.

Исследование поддержано грантами РФФИ 12-04-00652, 12-04-00438, 12-04-33055.

ПРИМЕНЕНИЕ ГЛОБАЛЬНЫХ ТЕСТОВ ГЕМОСТАЗА ДЛЯ МОНИТОРИНГА ЭФФЕКТИВНОСТИ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ**А. В. Полетаев¹, А. Н. Баландина^{2,4}, С. Е. Работинский¹, Ф. И. Атауллаханов¹⁻⁵, Е. М. Шулушко¹**

1 — ФГБУ Гематологический научный центр МЗ РФ, г. Москва; 2 — Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, г. Москва; 3 — Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, г. Москва; 4 — ФБГУ Детский центр гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева МЗ РФ, г. Москва; 5 — ООО «Гематологическая корпорация», г. Москва;

Введение

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) являются одними из наиболее распространенных антикоагулянтов для профилактики и лечения венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО). При профилактическом использовании НМГ наблюдаются как тромбозы, так и кровотечения, поэтому необходим лабораторный контроль НМГ.

Цель

Сравнить диагностический потенциал метода тромбодинамики по сравнению с тромбоэластографией, определением анти-Ха активности при подборе антикоагулянтной терапии низкомолекулярными гепарином (бемипарин) пациентам после проведения хирургических вмешательств в условиях стационара.

Методы

В исследование включен 21 пациент ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, с различными заболеваниями и объемом оперативных вмешательств. Риск тромботических осложнений был оценен с помощью модели Caprini: 2 больных имели низкий риск, 6 пациентов средней риск и 13 пациентов — высокий риск. У 5 пациентов выявлена тромбоцитопения ($<150 \cdot 10^9$ тромбоцитов/мл). Пациенты получали профилактические дозы НМГ (препарат бемипарин). Препарат вводили подкожно в дозе 2500 МЕ при средней степени риска, или в дозе 3500 МЕ при высокой степени риска ВТЭО. Забор крови осуществлялся непосредственно перед инъекцией бемипарина и через 3 часа после.

Больным проводили исследование системы гемостаза методами тромбоэластографии (ТЭГ), тромбодинамики (ТД), определяли анти-Ха активность (с использованием хромогенного субстрата).

Результаты

Глобальные тесты оценки гемостаза демонстрировали гиперкоагуляционное состояние, что согласуется с высоким риском развития тромбозов у пациентов. До введения НМГ параметры ТЭГ R, K, угол альфа и MA демонстрировали гиперкоагуляционное состояние в 38% случаев, однако средние значения находились в пределах нормы: 14.2 ± 5.5 мин, 4.6 ± 2.8 мин, 46.6 ± 14.5 градусов и 64.2 ± 10.9 мм соответственно (диапазон нормальных значений 9—27 мин, 2—9 мин, 22—58 градусов и 44—64 мм соответственно). Стационарная скорость роста сгустка Vst в тесте ТД была увеличена в 70% случаев и средние значения составили 33 ± 6 мкм/мин (нормальный диапазон 20—30 мкм/мин). Спонтанные сгустки (СС) были зарегистрированы у 8 пациентов. Концентрация D-димеров была повышена в 85% случаев.

После инъекции НМГ все параметры глобальных тестов, кроме MA, вернулись к нормальному или легкому гипокоагуляционному состоянию. R и K увеличились в 1.6 ± 0.8 и 2.7 ± 1.8 раз, угол альфа и Vst снизились в 2.0 ± 1.1 и 2.0 ± 0.5 раз. Спонтанных сгустков не было зарегистрировано. Уровень Анти-Ха активности был 0.88 ± 0.39 ед. Не обнаружено динамики в показателях лабораторных тестов в течение первых 3 дней после операции, кроме спонтанных сгустков: в 1 день было зарегистрировано 6 пациентов с СС, во второй день — 3 пациента и 2 пациента на 3 день.

Выводы

Тесты тромбодинамики и тромбоэластографии чувствительны к гиперкоагуляции у пациентов с высоким риском развития тромбозов в послеоперационном периоде и могут быть использованы для контроля терапии НМГ.

Исследование поддержано грантами РФФИ 12-04-00652, 12-04-00438, 12-04-33055.

РЕФЕРЕНТНАЯ СТАНДАРТИЗАЦИЯ АГРЕГАТОГРАММ ТРОМБОЦИТОВ

Р. Р. Политидис, П. П. Огурцов, Ю. В. Поканич

ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

Актуальность и цель исследования

Исследование агрегационной активности тромбоцитов имеет большое значение в диагностике состояния системы гемостаза, а также при оценке эффективности антиагрегантной терапии. Целью настоящей работы явилась стандартизация наиболее распространенного в настоящее время турбидиметрического метода исследования агрегации тромбоцитов с использованием различных индукторов агрегации и их концентраций.

Материалы и методы

В группу исследования были включены 38 практически здоровых доноров-добровольцев в возрасте 20—30 лет (средний возраст составил $26,3 \pm 1,8$ лет), не предъявляющих жалоб и прошедших диспансеризацию по месту жительства или работы. Группа состояла из 18 мужчин и 20 женщин. Критериями исключения из группы доноров были физическая, термическая нагрузка, сильный эмоциональный стресс в сутки, предшествующие взятию крови. У женщин взятие крови осуществлялось в середине менструального цикла. Агрегацию тромбоцитов исследовали на лазерном агрегометре «AGGREGATION ANALYSER» НПФ БИОЛА (Россия) с компьютерной обработкой по программе AGGR. Концентрацию тромбоцитов определяли с использованием соответствующей функции агрегометра. Приготовление рабочих растворов индукторов агрегации осуществлялось с использованием диагностических наборов химреактивов фирмы «Технология-стандарт» (Россия): аденозиндифосфат (АДФ), коллаген и ристоцетин. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения SPSS 18.0.

Результаты

Полученные в исследовании характеристики кривых агрегации тромбоцитов позволяют рекомендовать следующие параметры агрегатограмм в качестве референтного диапазона на агрегометре «AGGREGATION ANALYSER» НПФ БИОЛА:

1) Коллаген-индуцированная агрегация с конечной концентрацией коллагена во взвеси тромбоцитов 2,22 мкг/мл — однофазная необратимая кривая агрегации с максимальной степенью светопропускания ($T_{max}\%$) от 30 до 60, скоростью индуцированной агрегации по кривой светопропускания ($V\%$) 20—50 и по кривой условного количества агрегатов (VR) 6—25, условным максимальным количеством агрегатов (R_{max}) 5,5—20,0, условным минимальным конечным количеством агрегатов (R_{end}) 3—11, соотношением максимального и минимального конечного условного количества агрегатов (R_{max} / R_{end}) 1,2—2,4.

2) Ристоцетин-индуцированная агрегация с конечной концентрацией ристоцетина во взвеси тромбоцитов 1,67 мкг/мл — однофазная необратимая кривая агрегации с $T_{max}\%$ от 50 до 80, $V\%$ 40—70 и VR 0,1—10, R_{max} 5,5—14, R_{end} 0,5—4, R_{max} / R_{end} 2,5—6,6.

3) АДФ 10,0 мкг/мл-индуцированная агрегация с конечной концентрацией АДФ во взвеси тромбоцитов 11,11 мкг/мл — однофазная необратимая кривая агрегации с $T_{max}\%$ от 50 до 80, $V\%$ 35—75 и VR 0,8—22, R_{max} 4—20, R_{end} 2—10, R_{max} / R_{end} 1,5—2.

4) АДФ 5,0 мкг/мл-индуцированная агрегация с конечной концентрацией АДФ во взвеси тромбоцитов 5,56 мкг/мл — однофазная необратимая кривая агрегации с $T_{max}\%$ от 50 до 80, $V\%$ 35—65 и VR 6,7—21, R_{max} 10—20, R_{end} 4,7—10,3, R_{max} / R_{end} 1,4—2,7.

5) АДФ 2,5 мкг/мл-индуцированная агрегация с конечной концентрацией АДФ во взвеси тромбоцитов 2,78 мкг/мл — однофазная обратимая или необратимая кривая агрегации с $T_{max}\%$ от 10 до 30, минимальной конечной степенью светопропускания ($T_{min}\%$) от —1,8 до 27, соотношением максимальной и минимальной конечной степени светопропускания (T_{max}/T_{min}) 1,0—3,2, $V\%$ 12—35, VR 6—27, R_{max} 8—25, R_{end} 0—14, R_{max}/R_{end} 1—15.

6) АДФ 1,25 мкг/мл-индуцированная агрегация с конечной концентрацией АДФ во взвеси тромбоцитов 1,39 мкг/мл — однофазная необратимая кривая агрегации с $T_{max}\%$ от 5 до 25, $T_{min}\%$ от —5 до 11, T_{max}/T_{min} 0,9—5, $V\%$ 12—40 и VR 6—27, R_{max} 10—23, R_{end} 0—9, R_{max} / R_{end} 2,5—11.

ТИПОВЫЕ АГРЕГАТОГРАММЫ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ПРИЁМЕ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ**Р. Р. Политидис, П. П. Огурцов, Ю. В. Поканич**

ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

Актуальность и цель исследования

Лабораторный контроль приёма ацетилсалициловой кислоты в качестве основного антиагрегантного препарата в комплексной терапии у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) с целью вторичной профилактики атеротромботических осложнений в настоящее время не является обязательным. Однако высокая частота резистентности к ацетилсалициловой кислоте (АСК), достигающей по сведениям некоторых авторов 45% в популяции пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, и немалая частота чрезмерно высокой чувствительности тромбоцитов к АСК, приводящая не только к кровотечениям, но и к повторным ишемическим атакам, требует наличия лабораторных методов, позволяющих прогнозировать, предотвращать возможные осложнения и корректировать проводимую антиагрегантную терапию. Тем более, что высокая чувствительность не всегда проявляется клинически петехиями, носовыми кровотечениями и подкожными гематомами, и может служить причиной «рикошетных» тромбозов за счёт увеличения подвижности атеросклеротической бляшки, вплоть до отрыва, и компенсаторной (с целью укрепления бляшки) активации альтернативных путей тромбообразования, источником которых являются участки внутренней стенки сосудов, подвергшиеся эндотелиальной десквамации, и продолжающие расширяться в связи с отсутствием возможности реэпителизации, которую должны обеспечивать за счёт факторов роста адгезированные на оголённую поверхность тромбоциты, лишённые терапевтическим вмешательством указанной репаративной функции.

Материалы и методы

В исследование было включено 103 пациента с постоянным приёмом АСК в дозе 50—150 мг/сутки в комплексной терапии вторичной профилактики тромботических осложнений, с основным диагнозом ИБС, осложнённым острым ишемическим инсультом (ИИ). Из них 63 (61,2%) мужчин и 40 (38,8%) женщин. Возраст пациентов составил 64,7 (95% доверительный интервал 62,1—67,2) лет. Больным не проводилась тромболитическая терапия. При поступлении в стационар проводилось исследование агрегации тромбоцитов на лазерном агрегометре НПФ «БИОЛА» (Россия) с индуктором агрегации АДФ в конечной концентрации 5 мкг/мл. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения SPSS 18.0.

Результаты

Выявлено 3 вида агрегатограмм, состоящих из 3 типов агрегационных кривых и 3 диапазонов степени светопропускания. Наиболее распространённой оказалась агрегатограмма, характеризующаяся высокой степенью светопропускания более 60% с однофазной или двухфазной кривой, которая встречалась у 38 (36,9%) пациентов. Учитывая механизм действия АСК, ингибирующей фазу высвобождения, то есть вторую фазу агрегации, указанный вид агрегатограммы был принят в качестве лабораторного проявления аспиринорезистентности. Второй по встречаемости вид агрегатограммы характеризовался низкой степенью светопропускания менее 15% с однофазной обратимой кривой и наблюдался у 33 (32,0%) пациентов. Данный вид агрегатограммы был принят за проявление повышенной чувствительности тромбоцитов к АСК, так как отражал полное блокирование фазы высвобождения и снижение индуцированного агрегационного ответа. По частоте встречаемости между перечисленными агрегатограммами достоверных отличий не выявлено, $p=0,464$ (по критерию χ^2). Третий тип агрегатограммы, промежуточный, характеризовался однофазной агрегационной кривой со степенью светопропускания от 20% до 50%, отмечен у 29 (28,2%) пациентов, и свидетельствует, по нашему мнению, об оптимальном агрегационном ответе на приём АСК, сопровождающийся блокированием фазы высвобождения и сохранением индуцированного агрегационного ответа. Частота встречаемости такой агрегатограммы достоверно не отличалась от частоты встречаемости указанных выше агрегатограмм, соответственно $p=0,181$ и $p=0,543$ (по критерию χ^2).

Выводы

При госпитализации в стационар у больных с ИБС, осложнённой ИИ нет достоверных отличий по частоте встречаемости агрегационной аспиринорезистентности и повышенной агрегационной чувствительности к АСК. Полученные результаты свидетельствуют о не менее важном, чем аспиринорезистентность, значении в патогенезе развития атеротромботических осложнений повышенной агрегационной чувствительности к АСК, сопровождающейся резким снижением агрегационной активности тромбоцитов, что может являться одной из возможных причин нестабильности и отрыва атеросклеротической бляшки.

ЛАБОРАТОНЫЙ КОНТРОЛЬ ГЕПАРИНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ

**Д. М. Полохов^{1,2}, А. Н. Баландина^{2,3}, Н. П. Сошитова⁴, Е. Б. Орел¹, С. А. Васильев¹,
О. А. Гаврилина¹, А. А. Сидорова¹, О. В. Марголин¹, Е. А. Барях¹, Ф. И. Атауллаханов¹⁻⁵,
Г. М. Галстян¹**

1 — ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ, г. Москва; 2 — ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, г. Москва; 3 — Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, г. Москва; 4 — ООО «Гематологическая корпорация», г. Москва; 5 — МГУ им. Ломоносова, Физический факультет, г. Москва

Введение

Для мониторинга лечения нефракционированным гепарином (НФГ) чаще всего используют метод активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), однако данный подход не исключает развития осложнений — кровотечений и тромбозов во время терапии. Остаются актуальными задачи исследования новых методов лабораторного контроля гепаринотерапии.

Цель и задачи

Сравнивалась чувствительность АЧТВ и глобальных тестов гемостаза — тромбодинамика (ТД) и тромбоэластография (ТЭГ) к терапии НФГ и гиперкоагуляционным состояниям. Оценивалась эффективность гепаринотерапии у больных с высоким риском венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТ и ТЭО).

Материалы и методы

Наблюдались 19 больных, получавших НФГ в виде непрерывной внутривенной инфузии с целью профилактики и/или лечения тромботических осложнений. Взятие крови осуществлялось до введения НФГ, через 3, 6, 12, 24 ч (n=3) и далее раз в сутки в протяжении 5 суток (n=19).

Результаты

До начала лечения гиперкоагуляция была выявлена у 95% пациентов хотя бы по одному из тестов. При

этом по тесту ТД у 68%, по ТЭГ — у 59%, и АЧТВ у 53%. D-димеры были повышены у 56%.

Изучалась динамика АЧТВ и ТД (параметр Vst, стационарная скорость) в первые 24ч инфузии НФГ в дозах 10,5 МЕ/кг/час. Vst снижалась в 2 раза через 3,12 ч после начала инфузии НФГ. АЧТВ за 24 часа изменилось менее чем в 2 раза. Параметры ТЭГ не определялись после 6—12 ч наблюдения.

Статистически сравнивались значения тестов в образцах крови, взятых до начала инфузии НФГ, и от пациентов, получавших низкие (>14,500 МЕ/сут) или высокие (15,500—31,000 МЕ/сут) дозы НФГ. Vst значительно отличается (p<0,05) между всеми группами. АЧТВ и параметры ТЭГ (α) отличались только у пациентов, получающих высокие дозы НФГ. Параметры ТЭГ не определялись (R>120 мин) в 14/24 образцов крови у пациентов, получавших высокие дозы НФГ.

В период наблюдения произошло 7 эпизодов ВТ у 6 (31%) пациентов. В 57% случаев проводилась неэффективная антикоагулянтная профилактика. Лабораторно наблюдались 86% случаев ВТ. В день тромбоза тест ТД выявил гиперкоагуляцию у 50%, АЧТВ — у 29% и ТЭГ — у 14%. Концентрация D-димеров была повышена у 71% больных.

Заключение

Тест Тромбодинамика оказался более чувствительным при мониторинговании эффекта гепарина и к гиперкоагуляционным состояниям, чем ТЭГ и АЧТВ.

ТРОМБОФИЛИИ

В. Е. Рудакова, Г. А. Суханова, Е. Б. Орел, Е. В. Васильева, С. А. Васильев

ФГБУ Гематологический научный центр МЗ РФ, г. Москва

Цель работы — определение частоты разных форм наследственных тромбофилий у больных в молодом и среднем возрасте с тромбоэмболическим синдромом, анализ характера и частоты нарушений в основных звеньях системы гемостаза.

Методы

Определение: 1) функции тромбоцитов на агрегометре «Биола» под действием индукторов агрегации (АДФ, коллагена, ристомидина); 2) АЧТВ, активности фактора VIII и фактора Виллебранда, протромбино-

вого, тромбинового времени, концентрации фибриногена, концентрации РФМК по орто-фенантролиновому тесту, XIIa-зависимого лизиса эуглобулинов, уровней плазминогена, антитромбина III (АТ-III), протеина С с использованием хромогенных субстратов (фирмы Ренам), резистентности фактора Va к АПС (фирмы Ренам), волчаночного антикоагулянта (в соответствии с методическими рекомендациями З. С. Баркагана и соавт., 2003); 3) уровня гомоцистеина (ГЦ) иммуноферментным методом; 4) ПЦР-диагностика полиморфизмов генов тромбофилии, вклю-

чающих полиморфизмы МТГФР, фактора V Leiden, протромбина G20210 A, гена β -цепи фибриногена, гена ингибитора активатора плазминогена PAI-1, полиморфизм гена тромбоцитарного рецептора P2b/3a.

Результаты

Обследовано 63 пациента с тромбоэмболическим синдромом в возрасте от 16 до 45 лет (средний возраст $33,7 \pm 2,8$), из них 16 женского и 38 мужского пола. Диагностика проводилась в «холодный» период тромбоза. В анамнезе у всех больных были зарегистрированы артериальные и/или венозные тромбозы различной локализации. Венозные тромбозы: вен нижних и верхних конечностей (38 больных), подвздошных вен и нижней полой вены (10), тромбофлебиты (11), эмболии в бассейне легочных артерий (12), почечной вены (1), вены сетчатки глаза (1). Ишемические инсульты (5), острый инфаркт миокарда (4), артериальные тромбозы сосудов нижних конечностей (2), тромбоз почечной артерии (1).

Синдром «липких» тромбоцитов, характеризующийся высокой агрегацией тромбоцитов на агонисты АДФ и коллаген выявлен у 14 (22,2%) больных. Нарушения в системе протеина С зарегистрированы у 18 (28,5%) больных, из них резистентность фактора Va к АПС — у 13, дефицит протеина С у 4-х, дефицит протеина S — у одного. По одному случаю диагностированы врожденные дефициты антитромбина III и плазминогена. Тромбофилии, обусловленные высоким уровнем фактора VIII свертывания крови вы-

явлены у 3 больных (уровень фактора VIII составил от 280 до 320%). Волчаночный антикоагулянт (ВА) и с повышенным уровнем антител к фосфатидилсерину (IgG и IgM) и фосфатидилэтаноламину (IgG и IgM) выявлен у 9 (4,3%) больных. Гипергомоцистеинемия обнаружена у 12 (19,1%) больных в пределах от 12,5 до 30,0 мкмоль/л. При этом комбинированные нарушения гемостаза наблюдались у 24 (38,1%) больных.

Среди полиморфизмов генов тромбофилии мутация гена фактора V Leiden выявлена у 8 больных, протромбина G 20210A — у 5, МТГФР — у 27, ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) — у 13, фибриногена — у 8. Комбинации полиморфизмов генов в разных сочетаниях выявлены у 9 больных. Важно, что у 12 из обследованных больных идентифицировать форму тромбофилии мы смогли только с использованием ПЦР-диагностики.

Заключение

У больных с ранним развитием тромбозов и ишемий органов выявляются гематогенные тромбофилии, чаще всего обусловленные нарушениями в системе протеина С, гипергомоцистеинемией, синдромом «липких» тромбоцитов, антифосфолипидным синдромом и ВА, нередко (в 38,1% случаев) выявляются комбинированные формы тромбофилий; у больных с тромбоэмболическим синдромом ПЦР-диагностика полиморфизмов генов тромбофилий является важным дополнительным методом исследования.

ЭРИТРОЦИТАРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Е. В. Сарапова, Н. И. Стуклов

ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

Актуальность

По данным ВОЗ, в развитых странах состояния, связанные с патологией нервной системы, в том числе и острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), выходят на первое место по заболеваемости и смертности. В нашей стране неуклонно растет инвалидизация в результате последствий ОНМК. Только 10% пациентов могут вернуться к труду, 85% требуют постоянной медико-социальной поддержки, а 25% из них становятся глубокими инвалидами. Особенную группу составляют больные с тяжёлым поражением головного мозга при ОНМК, так как возникающее длительное обездвиживание пациента приводит к выраженным изменениям в периферической крови. До настоящего времени не изучены механизмы, объясняющие развитие анемии у данной категории больных.

Среди всех анемий первое место в мире (около 80%) занимают железодефицитные анемии (ЖДА). Причиной ЖДА является не только кровопотеря, но и нарушение поступления железа с пищей, снижение всасываемости железа при снижении потребности ор-

ганизма в железе. Все заболевания этой группы являются гипохромными микроцитарными и характеризуются снижением уровня гемоглобина (Hb) ниже 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин. При истинной ЖДА количество эритроцитов обычно находится в пределах нормы, средний объем эритроцитов (MCV) снижается менее 78 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) — менее 27 пг, средняя концентрация гемоглобина (MCHC) — менее 310 г/л, гематокрит (Ht) ниже 0,47 у мужчин и 0,42 у женщин, цветовой показатель ниже 0,8. Количество ретикулоцитов может быть повышено или не изменено. Типичны для ЖДА снижение железа сыворотки (СЖ) менее 12 мкмоль/л, повышение общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) более 69 мкмоль/л, снижение насыщения железа трансферрином менее 20%, снижение ферритина сыворотки (ФС) менее 30 мкг/л.

Следующими по частоте являются анемии хронических болезней (АХБ), которые возникают как защитная реакция организма на стресс (воспаление, повреждение тканей, новообразование или травму).

Для них, в отличие от ЖДА, характерны снижение Hb за счет снижения количества эритроцитов, менее выраженное снижение MCV и MCH, нормальное или сниженное количество ретикулоцитов, уменьшение СЖ и ОЖСС при повышении ФС. Анемии хронических болезней развиваются спустя примерно 2 недели после возникновения провоцирующего фактора, как правило, компенсируются после устранения причины их развития. Для АХБ характерно повышение СОЭ, С-реактивного белка и белка гепцидина, блокирующего доступ железа к тканям, что также облегчает дифференциальную диагностику. Наиболее точно объясняет характер анемии неадекватно низкая степени тяжести анемии выработка эндогенного эритропоэтина (ЭПО), характерная именно для АХБ.

Цель работы — оценить показатели красной периферической крови пациентов с ОНМК для определения вероятности развития анемии и её характеристик.

Материалы и методы

Для выявления изменений красной периферической крови нами был проведен ретроспективный анализ 33 историй болезни пациентов с ОНМК в возрасте от 28 до 89 лет (средний возраст составил $68,88 \pm 14,01$ лет), которым проводилось стационарное лечение в условиях строгого постельного режима.

Пациенты были распределены на две группы: первая группа — мужчины, 8 человек (средний возраст составил $58,13 \pm 16,65$ года), вторая группа — женщины, 25 человек (средний возраст составил $72,46 \pm 11,26$ года). Оценивались показатели периферической крови при госпитализации в стационар и через 21 день (перед выпиской).

Достоверность значений определяли по t-критерию Стьюдента, при $p < 0,05$ они считались достоверными.

Собственные результаты

При поступлении в неврологическое отделение концентрация Hb у пациентов первой группы определялась

на уровне от 89 до 139 г/л ($119 \pm 14,68$ г/л), MCV — от 78 до 116 фл ($91,59 \pm 11,60$ фл), MCH — от 23,50 до 34,90 пг ($28,31 \pm 3,69$ пг), MCHC — от 302 до 315 г/л ($308,75 \pm 10,74$ г/л), СОЭ — от 4 до 30 мм/ч ($14 \pm 8,91$ мм/ч). В динамике у пациентов первой группы Hb составил $109 \pm 14,38$ г/л, MCV — $90,66 \pm 12,38$ фл, MCH — $27,88 \pm 2,96$ пг, MCHC — $304,63 \pm 18,84$ г/л, СОЭ — $21 \pm 10,80$ мм/ч.

Во второй группе концентрация Hb при поступлении была на уровне от 91 до 137 г/л ($112 \pm 11,48$ г/л), MCV — от 91 до 103 фл ($90,20 \pm 6,63$ фл), MCH — от 24,80 до 32,50 пг ($28,33 \pm 2,37$ пг), MCHC — от 274 до 344 г/л ($315,46 \pm 16,0$ г/л), СОЭ — от 7 до 44 мм/ч ($22 \pm 12,54$ мм/ч). В динамике у пациентов второй группы Hb изменился до $103 \pm 11,13$ г/л, MCV до $91,81 \pm 6,55$ фл, MCH — $27,91 \pm 2,32$ пг, MCHC — $306,25 \pm 13,67$ г/л, СОЭ — $32 \pm 16,48$ мм/ч.

Сравнив полученные значения, получили следующие результаты: при стационарном лечении больных по поводу ОНМК у мужчин не отмечено достоверного изменения показателей Hb, MCV, MCH, MCHC, СОЭ (что, впрочем, может говорить о небольшом объеме выборки); у женщин отмечено достоверное снижение Hb ($t = 2,72$, $p < 0,05$) и MCHC ($t = 2,19$, $p < 0,05$), а изменение показателей MCV, MCH и СОЭ не достоверно.

Заключение

Выявленные изменения показывают значимое ($p < 0,05$) влияние ОНМК и с ним связанной гиподинамии на эритроцитарные показатели периферической крови. Снижение Hb свидетельствует о прогрессировании анемии, изменения MCHC говорят о её возможном железодефицитном характере. Необходимо также провести детальное исследование содержания ЭПО, маркеров воспаления и уровня гепцидина. Снижение показателя MCHC требует изучения обмена железа, а при доказанном его нарушении, может являться поводом для назначения препаратов железа с целью профилактики развития анемии в указанной группе больных.

ОСОБЕННОСТИ ИНТЕГРАЛЬНЫХ ТЕСТОВ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ

Е. А. Серёгина¹, М. А. Грачева¹, М. А. Кумскова³, С. П. Бабешко¹, Д. П. Рохоева¹, А. Н. Баландина^{1,2}, А. Е. Руднева¹, В. М. Чернов¹, И. А. Тарасова¹, К. Г. Копылов¹, Ф. И. Атауллаханов¹⁻⁵

1 — ФБГУ Детский центр гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева МЗ РФ, г. Москва;

2 — Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, г. Москва; 3 — ФБГУ

Гематологический научный центр МЗ РФ, г. Москва; 4 — ООО «Гематологическая корпорация»,

г. Москва; 5 — Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, г. Москва

Введение

У детей, в особенности до 5 лет, концентрации некоторых белков системы гемостаза отличаются от показателей взрослых. До сих пор плохо изучено как эти отличия в концентрациях белков влияют на работу системы гемостаза в целом.

Цель работы: Сравнить показатели интегральных тестов гемостаза тромбодинамики (ТД) и тромбоэластографии (ТЭГ) у здоровых детей и взрослых.

Материалы и методы

В исследование включено 78 условно здоровых пациентов детского и подросткового возраста, поступивших в Отделение Поликлиники ФБГУ ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, и 120 взрослых здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 65 лет. На образцах крови проводились тесты ТЭГ (параметры: время реакции R и коагуляции k, угол α и максимальная амплитуда MA) и ТД (параметры: задержка роста сгуст-

ка Tlag, начальная V0 и стационарная Vst скорости роста сгустка, размер сгустка через 30 минут CS₃₀).

Результаты

Дети были разбиты на возрастные группы: от 1 до 5 лет (n=18), 5—12 (n=48) и 13—16 лет (n=12). Возраст взрослых здоровых добровольцев составлял от 18 до 65 лет.

Получено достоверное различие параметров V0, Vst, CS₃₀ среди всех групп детей и подростков по отношению ко взрослым (p<0,05). Среди групп детей и подростков различий не наблюдалось. Интервалы (5—95 процентилей) для Tlag — 0,7—1,1 мин (для всех групп), для V0—36—50 и 38—55 мкм/мин для детей и взрослых, Vst — 17—26 и 20—30 мкм/мин для группы детей и подростков и взрослых добровольцев и CS₃₀—770—1084 и 828—1191 мкм соответственно.

Достоверных различий по параметрам ТЭГ в группах детей и подростков не обнаружено, поэтому группы были объединены. Параметры ТЭГ у детей и подростков сравнивали с диапазоном нормальных значений, доверительные интервалы для R 17—36 мин (норма 9—21 мин), k 4—17 мин (норма 2—9 мин), угла α 12—36 град. (норма 22—58 град.), MA 43—62 мм (норма 44—64 мм).

Выводы

Глобальные методы оценки системы гемостаза тромбозаэластография и тромбодинамика отражают сдвиг показателей гемостаза в сторону гипокоагуляции для условно здоровых детей по сравнению с взрослыми.

Исследование было поддержано грантами от ООО «ГемаКор» и РФФИ 11-04-00303, 12-04-00652, 12-04-00438, 12-04-33055.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ЭКУЛИЗУМАБ НА ГЕМОСТАЗ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИЕЙ

Е. А. Серёгина¹, О. Ф. Никулина², Н. В. Цветаева², И. В. Грибкова², Е. Б. Орел², А. Н. Баландина^{1,3}, Ф. И. Атауллаханов¹⁻⁵

1 — ФГБУ Детский центр гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева МЗ РФ, г. Москва; 2 — ФГБУ Гематологический научный центр МЗ РФ, г. Москва; 3 — Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, г. Москва; 4 — ООО «Гематологическая корпорация», г. Москва; 5 — Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, г. Москва

Введение

Препарат экулизумаб применяется для нормализации показателей гемолиза у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ). Показано, что применение экулизумаба способствует снижению тромботического риска у пациентов с ПНГ.

Цель работы

Исследовать влияние экулизумаба на гемостаз у пациентов с ПНГ.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие трое пациентов с ПНГ в фазе обострения гемолиза. Экулизумаб вводили 1 раз в неделю в дозе 0,6 мг (исследование проводили за сутки до и через сутки после введения препарата в течение 4 недель). Далее экулизумаб вводился 2 раза в месяц в 0,9 мл (исследование проводили 1 раз в месяц в день инфузии до введения экулизумаба в течение 8 месяцев). Измеряли концентрацию лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и гемоглобина. Состояние гемостаза оценивали по тестам тромбодинамики (ТД), тромбэластографии (ТЭГ), тесту генерации тромбина (ТГТ), активированному частичному тромбoplastиновому времени (АЧТВ), протромбиновому индексу по Квику (ПИ) и концентрации D-димеров. Метод ТД регистрирует процесс роста фибринового сгустка в пространстве, в рабо-

те используется параметр начальная скорость роста сгустка (V0).

Результаты

В течение месяца после начала терапии произошло уменьшение гемолиза: показатели ЛДГ снижались у всех пациентов (с 1472±7106 до 380±612 Е/л, при норме 208—378 Е/л); гемоглобин увеличивался незначительно (с 64±20 до 78±10 при норме 130—160 г/л); улучшалось физическое самочувствие. В течение 8 месяцев терапии у двух пациентов случались гемолитические кризы с подъемом ЛДГ до 2491 и 1144 Е/л.

До проведения терапии V0 в тесте ТД составляла 56, 62 и 67 мкм/мин (норма 36—56 мкм/мин), эндогенный тромбиновый потенциал (ЭТП) в тесте ТГТ — 2922, 1212 и 1100 нМ*мин (при норме 1100—1300 нМ*мин), концентрация D-димеров — 0,8, 0,2 и 0,5 мг/л (при норме 0—0,5 мг/л). Эти тесты отражали известную склонность к гиперкоагуляции у пациентов с ПНГ в фазе обострения. Показатели ТЭГ, АЧТВ и ПИ находились в области нормокоагуляции или гипокоагуляции.

После введения экулизумаба показатели тестов достоверно не изменились (p>0,5): V0 составляла 60±8 мкм/мин, ЭТП периодически оказывался в области гиперкоагуляции у всех пациентов, подтверждая сохраняющийся, несмотря на терапию, тромботический риск (561,2±2922,3 нМ*мин), параметры

ТЭГ, АЧТВ, ПИ остались в области нормокоагуляции и гипокоагуляции. В течение дальнейшей терапии 8 месяцев тесты гемостаза так же не показали динамики.

Выводы

Методы ТД и ТГТ чувствительны к состояниям, сопровождающимся повышенным риском развития

тромботических осложнений у пациентов, страдающих ПНГ. Применение экулизумаба не снижает гиперкоагуляцию у пациентов с ПНГ, поэтому при его применении рекомендуется дополнительная антикоагулянтная терапия.

Исследование было поддержано грантами от ООО «ГемаКор» и РФФИ 11-04-00303, 12-04-00652, 12-04-00438, 12-04-33055.

ЛЕТАЛЬНЫЕ ГЕМОМРАГИЧЕСКИЕ И ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В УСЛОВИЯХ СОВРЕМЕННОГО ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

**Н. И. Стуклов¹, В. В. Варясин², Н. П. Шахновская², И. В. Черкашина², О. М. Козлитина²,
Г. Р. Рахимова², Е. Е. Гущина², Е. Б. Рыбкина², О. В. Ушакова², А. В. Чистякова^{1, 2}**

1 — ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва; 2 — ГБУЗ ГКБ № 52, г. Москва

Введение

Система свертывания крови, в современном понимании, состоит из взаимодействующих между собой сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза. Помимо прокоагулянтных механизмов, имеются и противосвертывающие свойства, обеспечиваемые функционированием протеина С, антитромбина III, других белков, а так же системы плазмина, разрушающего сгусток. Только тесное взаимодействие указанных механизмов делает возможной полноценное функционирование гемостаза с точной локализованной в пространстве и времени активацией свертывающей и противосвертывающей систем. Выраженные нарушения в качественном и количественном соотношении элементов гемостаза могут приводить к геморрагическим и тромботическим осложнениям. Наиболее часто при заболеваниях крови страдает тромбоцитарный и плазменный гемостаз. Плазменный гемостаз представляет собой каскадный механизм активации ферментов свертывающей и противосвертывающей систем, субстратом которого является фибриноген, полимеризующийся в фибрин, который и является основным структурным элементом тромба. Наиболее просто оценить активность системы свертывания можно используя рутинные клоттинговые тесты. Так, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) показывает время свертывания по внутреннему пути (оценивается активность факторов XII, XI, IX, VIII). Протромбиновое время или его аналоги протромбиновый индекс (ПТИ) и международное нормализованное отношение (МНО) показывают время (в случае ПТИ и МНО отклонения от нормы — 80—120% и 0,8—1,2 соответственно) активации тромбообразования по внешнему пути свертывания. Внешний путь свертывания представлен К-зависимыми факторами VII, V, II, синтезируемыми в печени и отражающими степень её повреждения. Оба описанных пути свертывания воздействуют на фибриноген через систему протромбина, для оценки активности которого используется тромбиновое время (ТВ). Одним из эффективнейших и, на этот раз, количественных

методов исследования системы свертывания является измерение фибриногена. Тяжелыми нарушениями плазменного звена гемостаза могут считаться выраженные отклонения в АЧТВ и МНО (как правило, более чем в 2 раза), гипофибриногемия менее 1 г/л и гиперфибриногемия более 6 г/л. Снижение АЧТВ и МНО говорит об активации системы свертывания, повышение — о её недостаточности, причем по АЧТВ в клинической практике определяют адекватность гепаринотерапии, по МНО — терапии непрямыми антикоагулянтами. В гематологическом стационаре, как правило, причиной появления выраженной недостаточности коагуляционного звена гемостаза является комплексное потребление всех факторов свертывания или в большей степени внутреннего или внешнего пути.

Нарушения тромбоцитарного звена подразделяют на количественные (тромбоцитозы и тромбоцитопении) и качественные (тромбоцитопатии) состояния. Тромбоцитопении можно условно разделить на три категории. Легкая тромбоцитопения связана со снижением количества тромбоцитов от 100 до 50 тыс./мкл. Такие состояния, как правило, не вызывают геморрагического синдрома, не требуют коррекции. Надо помнить, что тромбоцитопения любой степени тяжести является поводом для обязательного обследования. Причиной тромбоцитопении могут быть гемобластозы и депрессии кроветворения, коллагенозы, заболевания печени, состояния, связанные с гиперспленизмом, в условиях стационарного лечения выявляются тромбоцитопении потребления в связи с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) или кровотечения, часто тромбоцитопения сопровождается химиолучевое лечение, угнетающее нормальное кроветворение. Тромбоцитопения средней тяжести устанавливается при наличии тромбоцитов от 50 до 20 тыс./мкл, такое количество не опасно для жизни при изолированной патологии, но является ограничением для проведения инвазивных манипуляций, хирургических вмешательств и естественных родов, так как может осложняться кровотечениями из поврежденных тканей. Коррекции тромбоцитопе-

нии средней тяжести не требуется, лечение в основном состоит из терапии основного заболевания, симптоматической вазопротективной терапии. При количестве тромбоцитов ниже 20 тыс./мкл устанавливается тяжелая тромбоцитопения, которая часто является причиной кожного геморрагического синдрома. Кровоизлияния в кожу очень четко коррелируют с риском летальных геморрагических осложнений. При появлении петехиальных высыпаний на туловище, верхних конечностей, особенно лице, кровотечений из слизистых резко увеличивается риск кровоизлияний в головной мозг и мозговые оболочки, которые и являются чаще всего причиной летальных исходов в гематологическом стационаре. По этой причине, тяжелая тромбоцитопения требует исключительно стационарного лечения в условиях строгого постельного режима, заместительной трансфузионной терапии тромбоцитарной массой, обязательного начала патогенетической терапии.

Обратная ситуация наблюдается при тромбоцитозах, которые принято разделять так же на три категории. Тромбоцитоз до 700 тыс./мкл является, как правило, вторичным, связанным с активацией кроветворения при инфекции, опухолях, кровотечении. Такой тромбоцитоз не требует никакого лечения, обязательным является поиск причины и динамическое наблюдение. Количество тромбоцитов от 700 до 1500 тыс./мкл предполагает помимо указанного алгоритма действий, обязательной консультации гематолога для исключения миелопролиферативного заболевания, симптоматического назначения антиагрегантной терапии, так как часто может являться причиной тромбозов, в том числе и в жизненно важных органах. Тяжелый тромбоцитоз констатируется при количестве тромбоцитов выше 1500 тыс./мкл. Такие состояния, часто, характерны для гемобластозов, приводят к тяжелым нарушениям мозгового кровообращения, инфарктам миокарда, тромбозам сосудов внутренних органов, летальным тромбоэмболическим осложнениям.

Таким образом, большое количество состояний, обуславливающих геморрагическое и тромботическое повреждение жизненно важных органов у гематологических больных, получающих химиотерапию, гепатотоксичное лечение, препараты активирующие систему коагуляционного гемостаза (дексаметазон, преднизолон, талидомид, леналидомид и другие), требует детального анализа для поиска наиболее эффективных методов профилактики и лечения.

Цель — по клиническим и патологоанатомическим данным провести анализ причин летальности больных в гематологическом стационаре для выявления параметров, связанных с тяжелыми геморрагическими и тромбоэмболическими состояниями.

Материалы и методы

Ретроспективно изучены истории болезни и результаты патологоанатомического исследования 89 больных от 30 до 98 лет, средний возраст $66 \pm 14,5$ лет,

умерших в 2012 году в гематологическом отделении ГКБ № 52. Оценивались параметры гемограммы, коагулограммы, структура геморрагического синдрома, а так же объем трансфузиологического пособия в течение последних 3 суток.

Результаты

По результатам вскрытия геморрагические и тромбоэмболические осложнения доказаны у 48 пациентов (54%), что свидетельствует о важнейшей роли патологии гемостаза в смертности больных гематологического стационара.

Из 48 случаев смерти, связанных с нарушением свертывающей системы, только в 6 выявлен тромбоэмболический характер поражения: у 5 больных с лимфомой и острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) (варианты М1, М2) выявлена тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), у одного больного с остеомиелофиброзом — тромбозы селезеночной и левой мозговой артерии, инфаркты селезенки, инфаркт головного мозга. Причем ни в одном случае не было выявлено тромбоцитоза, среднее количество тромбоцитов в группе было 163 ± 145 тыс./мкл, а у 2 больных доказана тромбоцитопения 25 и 12 тыс./мкл. При исследовании коагулограммы получены следующие результаты: данные найдены только у 3 больных, среднее АЧТВ составило 95 ± 65 сек. (референсные значения 25—32 сек.), МНО — $1,2 \pm 0,25$, фибриноген — $3,8 \pm 0,8$ г/л. Причем один больной получал терапию варфарином 5 мг с сутки, на этом фоне АЧТВ — 169 сек., МНО 1,5, другой — курантилом, при этом АЧТВ — 77 сек., МНО 1,3. Полученные данные позволяют говорить об отсутствии связи тромбоцитоза и тромбоэмболических осложнений, наличии выраженных изменений коагулограммы в указанной группе, не коррелирующих с назначением лекарственной терапии. Только у одного больного с тяжелой тромбоцитопенией (12 тыс./мкл) проводилась трансфузионная терапия тромбоцитарной массой (5 доз) и свежезамороженной плазмой (600 мл).

У 42 умерших больных выявили геморрагические осложнения той или иной степени тяжести, которые составили в совокупности 87,5% всей патологии системы свертывания, явившейся осложнением системных заболеваний крови и их лечения в гематологическом стационаре. При посмертном описании 28 пациентов этой группы выявлены кровотечения, которые определены как непосредственная причина смерти (группа I), у других 14 — выраженные, геморрагические осложнения в качестве несмертельных осложнений (группа II). Таким образом, из всех обследованных больных, умерших в гематологическом отделении в течение 2012 года, 31,5% умерли в результате кровотечений, не совместимых с жизнью. Летальные случаи представляют собой 67% всех вариантов геморрагического синдрома у стационарных гематологических больных.

Анализируя структуру летального геморрагического синдрома, можно выделить кровоизлияния

в головной мозг, под мягкую и твердую мозговую оболочку, которые в 100% приводят к смерти в группе с системными заболеваниями крови, таких случаев найдено 20. Другие случаи смерти связаны с желудочно-кишечным кровотечением (ЖКК) (6 больных), кровотечениями и кровоизлияниями в органы мочевыделительной системы (6 больных), легкие (4 больных), гемоторакс (3 больных), слизистые других органов (2 больных), как правило, имелось сочетанное вовлечение нескольких органов и систем. Таким образом, наиболее тяжелым проявлением геморрагического синдрома следует считать его локализацию в центральной нервной системе (ЦНС), которая составляет 71% летальности, затем кровотечения и кровоизлияния в органы дыхательной системы (25%), ЖКК и в органы мочевыделительной системы (по 21,5%). Внешние проявления, сочетающиеся с летальными нарушениями системы свертывания, были следующие: кровоизлияния в кожу петехиального типа выявлены у 12 больных, гематомного типа — 15, в слизистую ротовой полости — 7, рвота кровью, кофейной гущей и мелена — 6, кровоизлияния в конъюнктиву и сетчатку глаз — у 5, макрогематурия — 4, кровотечения из половых путей — 3. Причем только у одного больного с летальным геморрагическим синдромом внешние проявления ограничивались петехиями на коже.

Среднее количество тромбоцитов в периферической крови, определенное перед смертью в группе больных, умерших от кровотечения, составило 16 ± 16 тыс./мкл, тяжелая тромбоцитопения выявлена у 19 из 28 пациентов, средней тяжести — у 7, легкой — у 2. В I группе больных значения АЧТВ составили 36 ± 20 сек., МНО — $1,9 \pm 0,75$, фибриноген — $3,2 \pm 1,4$ г/л.

Анализ внешних проявлений симптоматического геморрагического синдрома, доказанного на вскрытии у 14 больных, умерших по другим причинам показал, что кровоизлияния в кожу петехиального типа определялись у 10 больных, гематомного типа — 7, в слизистую ротовой полости — 2, то есть в основном имел место изолированный петехиальный геморрагический синдром. Количество тромбоцитов в среднем в этой группе составило 43 ± 45 тыс./мкл, что более, чем в два раза выше, чем в группе I (статистически

недостаточно, $t = 0,63$, $p > 0,05$), тромбоцитопения тяжелой степени выявлена у 2 больных, средней — у 3. В коагулограмме группы II определены следующие показатели: АЧТВ — 53 ± 38 сек., МНО — $1,4 \pm 0,6$, фибриноген — $4,9 \pm 0,9$ г/л (разница с группой I достоверна).

Анализ трансфузиологической помощи у больных с летальным геморрагическим синдромом показал, что переливания тромбоцитарной массы проводились у 21 больного (75%), среднее количество доз составило $9,6 \pm 3$ дозы, СЗП вводилась 16 больным (57%), средний объем составил 366 ± 147 мл. Причем в группе I донорские тромбоциты использовались только у 14 из 19 больных (74%) с тяжелой тромбоцитопенией и у 7 из 7 (100%) с тромбоцитопенией средней тяжести.

Выводы:

1. Геморрагические, тромбоцитарные и тромбоэмболические осложнения выявляются в 54% случаев летального исхода у больных гематологического отделения.
2. Геморрагические осложнения составляют в совокупности 87,5% всей патологии системы свертывания, явившейся осложнением системных заболеваний крови и их лечения.
3. Летальные случаи представляют собой 67% всех вариантов геморрагического синдрома у стационарных гематологических больных.
4. Генерализованный геморрагический синдром с поражением кожи гематомного типа, слизистых, сетчатки, наличием любого вида кровотечений в сочетании с тромбоцитопенией тяжелой и средней степени является признаком высокой вероятности развития летального геморрагического синдрома у гематологических больных.
5. В группе больных с доказанным генерализованным геморрагическим синдромом определены выраженные изменения коагулограммы, которые не были объяснены и скорректированы.
6. Выявлено неадекватное трансфузиологическое пособие при тяжелой тромбоцитопении, явившейся причиной летального исхода, трансфузии донорских тромбоцитов проводились только у 74% больных.

ХРОНИЧЕСКАЯ КРОВОПОТЕРЯ КАК ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Н. И. Стулков¹, Г. И. Козинец², С. А. Леваков³

1 — ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва; 2 — ФГБУ Гематологический научный центр МЗ РФ, г. Москва; 3 — ФГОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА» РФ, г. Москва

Введение

Распространенность анемий у женщин детородного возраста в некоторых регионах России достигает 30—60%. Приблизительно 70—80% всех анемий являются железодефицитными, у женщин они встре-

чаются чаще, чем у мужчин. Основной причиной развития железодефицитной анемии считаются обильные месячные кровотечения, которые, как правило, связаны с наличием гинекологических заболеваний. Ациклические кровянистые выделения из половых

путей и маточные кровотечения в репродуктивном возрасте и периоде менопаузы возможны также при раке шейки матки, наблюдаются у 70% больных раком тела матки, в сочетании с анемией наиболее характерны для саркомы матки, являются частыми симптомами гранулезноклеточной опухоли яичников.

Цель

Проанализировать связь частоты и тяжести анемии у гинекологических и онкогинекологических больных с наличием кровопотери — обильных и продолжительных менструальных или маточных кровотечений.

Материалы и методы

В исследование включены данные, полученные при обследовании и лечении 350 больной, которые разделены на пациенток с доброкачественными заболеваниями (гинекологические больные, $n = 173$), и пациенток со злокачественными заболеваниями женской репродуктивной системы (онкогинекологические больные, $n = 177$).

Собственные результаты

Исследовали распространенность анемии в общей группе гинекологических больных, которая выявлена у 50 из 132 пациенток (38%). Определили наиболее частую причину развития анемии у гинекологических больных — это миома матки. При заболевании миомой матки относительное количество больных с анемией составило 15 из 23 (65%), что статистически значимо выше, чем в общей группе ($p < 0,001$), хотя клинически выраженные менометроррагии наблюдали только у 4 больных (17,5%). Среди пациенток с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки, не сопровождавшимися патологическими кровотечениями, выявили 14 из 44 (32%) обследованных с низкой концентрацией гемоглобина (Hb). Причем, в данной группе было большее количество больных дисплазией шейки матки ($n = 22$, 50%). При доброкачественных и пограничных опухолях яичников анемию отметили у 12 из 31 больной (39%), а кровянистые выделения из половых путей были только у двух пациенток (6%). У 9 из 34 пациенток (26%) с гиперпластическими заболеваниями эндометрия, так же были низкие значения Hb, из которых основной причиной его снижения явилась гиперполименорея у 14 из 20 больных (70%) гиперплазией эндометрия и 4 из 6 больных (66,6%) полипами эндометрия.

Таким образом, анемию выявили при патологической кровопотере, которая является закономерным следствием гиперпластических процессов эндометрия, и у больных миомой матки, заболеваниями шейки матки и яичников без выраженной патологической кровопотери (физиологический менструальный цикл), наиболее часто анемия выявляется при миоме матки.

У 90 из 177 пациенток (51%) со злокачественными опухолями женской репродуктивной системы выявили анемию до начала противоопухолевого лечения. Содержание Hb < 120 г/л определили у 25 из 70 больных раком тела матки (36%), у 32 из 49 пациенток с раком шейки матки (65%), у 57% больных саркомой матки (4 из 7) и раком яичников (24 из 42), у 5 из 9 обследованных с раком вульвы (56%). Снижение концентрации Hb непосредственно не связано с хронической кровопотерей, что видно на примере рака тела матки, где анемия развивается статистически реже, чем в общей группе ($p < 0,001$), хотя по проведенному анализу клинических проявлений кровопотери как клинический симптом заболевания являются наиболее характерной именно при данной патологии (в 63%). Кровянистые выделения и маточные кровотечения в дебюте заболевания выявили у 56 из 155 больных (36%) в общей группе, у большинства (33 из 52, 63%) пациенток с раком тела матки и 19 из 41 больной (47%) раком шейки матки. При сравнении показателей периферической крови между группами с и без кровянистых выделений не получили различий ни по одному гематологическому параметру.

Выводы:

1. Анемии, возникающие вследствие доброкачественных заболеваний женской репродуктивной системы, развиваются вне зависимости от наличия нарушения менструальной функции.
2. Снижение концентрации гемоглобина определили у 38% гинекологических больных, чаще всего при миоме матки у 65% ($p < 0,001$).
3. Анемии у онкогинекологических больных выявляются чаще, чем у гинекологических, составляют 51% при первичном обследовании.
4. Тяжесть и частота развития анемии при злокачественных заболеваниях женской репродуктивной системы не зависит от наличия хронической кровопотери.

ЗНАЧЕНИЯ ПРОТРОМБИНОВОГО ИНДЕКСА В ТЕРАПИИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

О. И. Тарасова, Н. В. Мазурчик, П. П. Огурцов

ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

Актуальность

Печень играет центральную роль в поддержании гемостаза. Она служит местом синтеза всех факторов свертывания крови и их ингибиторов. Повреждение

печени при алкогольной болезни печени может вызвать множественные аномалии коагуляции, которые нарушают баланс между свертыванием и фибринолизом. Протромбиновое время (ПВ) и его производ-

ное протромбиновый индекс (ПИ) являются универсальными показателями тяжести заболевания печени и зависят от уровня витамина К, факторов свертывания и фибриногена. ПИ используется в прогностических моделях выживания и является ключевым критерием при печеночной недостаточности. ПИ имеет высокую диагностическую точность для выражения стадии фиброза или цирроза печени, особенно обусловленным алкоголем.

Основная часть

Выбор лечебной тактики при алкогольной болезни печени, в том числе решение вопроса о назначении и длительности приема кортикостероидов, зависит от тяжести заболевания. При расчете тяжести заболевания особое место занимает определение ПИ.

Для определения тяжести алкогольного гепатита и проведения лечения используются различные оценочные системы. Дискриминантная функция (или индекс) Мадррея, Глазговская шкала и шкала MELD помогают клинически определить, следует ли начинать кортикостероиды, тогда как шкала Лилля разработана, чтобы определить стоит ли прекратить назначение кортикостероидов после недельного курса. Эти оценочные системы имеют общие элементы, такие как уровень сывороточного билирубина и протромбиновое время (ПИ или МНО).

Одной из наиболее популярных является индекс Мадррея, используемый для определения вероятности летального исхода у больных алкогольным гепатитом в текущую госпитализацию. Данный показатель рассчитывается по формуле: $DF = 4,6 \times (\text{разность показателей ПВ у больного и в контроле}) + \text{уровень сывороточного билирубина (мг\%)}$. Значение большее 32 свидетельствует о тяжелом алкогольном гепатите и является пороговым для назначения кортикостероидов. Индекс Мадррея имеет преимущество использоваться длительно, но её, может быть, трудно оценивать, если доступно только МНО, без ПВ (фактического и контрольного).

Глазговская шкала показала, какие пациенты с высоким значением индекса Мадррея получают пользу от кортикостероидов. Для выявления пациентов с наибольшим риском смертельного исхода в отсутствие лечения, для отбора нуждающихся в кортикостероидах, оцениваются возраст, содержание лейкоцитов в крови, концентрация азота и билирубина в моче, ПВ или МНО. В результате исследования было показано, что 84 дневная выживаемость пациентов, получивших более 32 по индексу Мадррея и более 9 по Глазговской шкале алкогольного гепатита, составила 59% в сравнение с 38% среди не получивших лечение.

Шкала MELD проста для определения, и её полезность была подтверждена в ретроспективных исследованиях. Некоторые пациенты с алкогольным гепатитом становятся кандидатами на пересадку печени. Шкала MELD предсказывает риск смерти пациента во время ожидания трансплантата, шкала основана на сывороточном уровне креатинина билирубина

и МНО. В двух ретроспективных исследованиях шкала MELD предсказывала краткосрочную смертность среди пациентов с алкогольным гепатитом так же, или лучше индекса Мадррея. 21 бал по MELD сопровождался 90 дневной смертностью 20% пациентов.

Разработана также балльная оценка клинических симптомов, позволяющая установить степень тяжести цирроза — шкала Чайльда-Пью, которая еще ранее, чем шкала MELD, была предложена для определения выживаемости больных циррозом печени при шунтировании портальной гипертензии. Согласно данной шкале, различным уровням сывороточного билирубина, альбумина и протромбинового времени (ПИ, МНО), а также имеющимся печеночной энцефалопатии и асцитом придают определенные числовые значения. Данный способ оценки тяжести заболевания и состояния больного нашел широкое применение в клинике, высоко коррелируя с показателями выживаемости пациентов.

Некоторые данные свидетельствуют, что решение об отмене преднизолона в виду неэффективности может быть принято на основании шкалы Лилля через 7 дней лечения. Более 0,45 по шкале Лилля свидетельствует о недостаточном ответе на кортикостероиды и предсказывает частоту 6 месячной выживаемости менее 25%.

Хронические заболевания печени требуют определения средних или долгосрочных прогностической биомаркеров, краткосрочные прогностические маркеры необходимы при остром заболевании печени, с тем, чтобы помочь в принятии решения о необходимости трансплантации печени. В недавнем исследовании было показано, что изменение ПИ на 24, 48 и 72 ч от госпитализации влияет на выживаемость пациента. Клинические и лабораторные данные были собраны в течение первых 3 дней после госпитализации. Скорость изменения ПИ на 24, 48 и 72 ч, рассчитывалась как абсолютное значение ПИ на 24, 48 или 72 ч минус абсолютное значение ПИ при поступлении, деленное на 24, 48 или 72, соответственно. У выживших данное значение всегда оставалось положительным, в отличие от умерших, где значение не изменялось или становилось отрицательным.

ПИ имеет высокую диагностическую точность для выражения стадии фиброза или цирроза печени особенно обусловленным алкоголем. В исследованиях было показано, что на соотношение между ПИ и степень фиброза не влияли нефибротические патологические изменения. ПИ начинал снижаться при 2 степени фиброза по шкале Metavir в отличие от альбумина, который начинает снижаться при 3 стадии фиброза. Также была выявлена хорошая корреляция ПИ и гистологической оценки фиброза. ПИ $<$ или = 80% или $<$ или = 70% диагностировал тяжелый фиброз или цирроз печени, соответственно, и ПИ $>$ или = 105% или $>$ или = 100% исключал диагноз тяжелого фиброза или цирроза печени, соответственно, с 95% уровнем вероятности. ПИ измеренные в разных лабораториях были сходными и хорошо коррелировали.

Заключение

ПИ является простым, недорогим, количественным и точным прогностическим маркером поражения печени и маркером тяжелого фиброза печени. Всем пациентам с хроническим поражением печени, в том числе алкогольной этиологии необходим контроль ПИ. Динамика изменения ПИ является очень важной для выбора терапии и оценки эффективности назначенных препаратов. Учитывая наличие во многих системах оценки тяжести заболевания ПВ, в результатах анализов целесообразно указывать также ПВ, наряду с ПИ. Несмотря на мнение некоторых ученых о том, что экстраполяция ПВ к МНО действительна только для пациентов стабильно получающих антикоагулянтную терапию антагонистами витамина К, и не может быть действительной для пациентов с заболеваниями печени, некоторые шкалы

учитывают именно значение МНО, что может также быть обоснование для определения МНО у пациентов с хроническим поражением печени.

Литература

1. М. В. Маевская, М. А. Морозова, В. Т. Ивашкин. Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени. РЖГГК.1—2011, 3—10
2. Croquet V, Vuillemin E, Ternisien C, Pilette C, Oberti F, Gallois Y, et al. Prothrombin index is an indirect marker of severe liver fibrosis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002; 14: 1133—41.
3. Nalpas B, Francoz C, Ichaï Z, Jamot L, Faivre J, et al. Prothrombin index slope is an early prognostic marker in patients with severe acute liver diseases. Gut 2012; 61 (7): 1098—100.
4. Cadranet JF and Mathurin P. Prothrombin index decrease: a useful and reliable marker of extensive fibrosis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002; 14 (10): 1057—9.

ТРОМБОЗ В СИСТЕМЕ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ КАК КЛИНИЧЕСКИЙ ДЕБЮТ ОСТЕОМИЕЛОФИБРОЗА

А. Р. Федотова, Н. В. Мазурчик

ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

Введение

Остеомиелофиброз достаточно редкая, поздно диагностируемая патология, заболеваемость составляет 0,5—1,5 на 100 000 населения в год со средним возрастом больных 60 лет, мужчины страдают чаще. Болезнь чаще всего дебютирует эритроцитозом, тромбоцитозом, увеличением селезенки. В дальнейшем у значительной части больных развиваются анемия и геморрагический синдром, обусловленные разрушением форменных элементов крови в увеличенной селезенке. Терминальная фаза характеризуется высоким бластозом, трансформацией в острый лейкоз. Реже болезнь может дебютировать развитием тромбозов в различных органах и системах, в том числе в системе воротной вены печени, вызывая у 50% больных синдром портальной гипертензии. Портальная гипертензия может иметь различное происхождение: в следствие развития фиброзной ткани в печени (внутрипеченочный блок), в следствие тромбоза печеночных вен, подобно синдрому Бадда-Киари (надпеченочный блок), в следствие тромбоза воротной и селезеночной вен (подпеченочный блок).

Внепеченочная портальная гипертензия чаще всего наблюдается у лиц молодого возраста. Клиническим дебютом нередко оказывается массивное желудочно-кишечное кровотечение. До начала кровотечения эти больные не предъявляют никаких жалоб, в редких случаях при тромбозе портальной вены отмечают чувство тяжести в левом подреберье из-за выраженной спленомегалии. Вскоре после состоявшегося желудочно-кишечного кровотечения они вновь чувствуют себя трудоспособными.

Основу диагностики остеомиелофиброза составляет трепанобиопсия с обнаружением мие-

лофиброза и нередко мегакариоцитарной гиперплазии на фоне сниженной клеточности костного мозга. У 35—50% больных обнаруживается мутация JAK2V617F, которая служит также маркером венозных тромбозов.

Клинические случаи

Приводим клиническое наблюдение больной Б, 32 лет. Заболевание дебютировало с клиники желудочно-кишечного кровотечения: рвота, черный стул, озноб, слабость. Госпитализирована. По заключению ФГДС: варикозное расширение вен пищевода 2 степени, геморрагический гастрит. Состоявшееся пищеводно-желудочное кровотечение.

На УЗИ органов брюшной полости: спленомегалия (19,0×6,0 см), диффузные изменения печени при неувеличенных ее размерах (правая доля 12 см, левая доля 7,8 см), свободная жидкость в брюшной полости. Портальная вена диаметром 10 мм.

НВ 70 г/л, эритроциты $2,78 \times 10^{12}/л$, гематокрит 23,5%, лейкоцитоз до $28,6 \times 10^9/л$ со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, тромбоцитоз до $521 \times 10^9/л$. В биохимическом анализе крови: общий белок 55 г/л, холестерин 2,4 г/л, креатинин 93 мкмоль/л, АСТ 23 Ед/л, АЛТ 23 Ед/л, щелочная фосфатаза 91 Ед/л, общий билирубин 22,8 мкмоль/л, прямой билирубин 7,0 мкмоль/л, непрямой — 15,8 мкмоль/л.

Anti-HCV, HbsAg, анти-ВИЧ — отрицательные.

КТ органов брюшной полости: гиподенсное окаймление вокруг печени, селезенки, петель кишечника (развитая коллатеральная сеть), свободная жидкость в правой плевральной полости до 5,5 см высотой, свободная жидкость в брюшной полости. Печень размерами 17,8×10,8 см, селезенка — 18,3×10,7 см.

После проведенной терапии при отсутствии признаков желудочно-кишечного кровотечения пациентка была выписана из стационара с диагнозом: Цирроз печени не уточненной этиологии? Спленомегалия. Портальная гипертензия. Асцит. Правосторонний гидроторакс. Варикозное расширение вен пищевода. Кровотечение из варикозных вен пищевода от 02.10.2012 г. Постгеморрагическая анемия средней степени.

Пациентка Б. обратилась в Центр изучения печени РУДН. Эластометрия печени методом фибросканирования: среднее значение эластометрии 4,9 кПа, что соответствует F0 по шкале METAVIR, что исключало диагноз цирроза печени.

Обмен железа: ОЖСС 40 мкмоль/л, трансферрин 2,07↓, % насыщения трансферрина 8,0%↓, ферритин 75 мкг/л. Церулоплазмин 46 мг/дл. Антиядерные антитела отрицательные.

Выраженная портальная гипертензия при отсутствии известных этиологических причин цирроза печени, фиброза по данным фибросканирования и при незначительно измененной синтетической функции печени (холинэстераза 5260 Ед/л, протромбин 59%) позволили заподозрить внепеченочную форму портальной гипертензии.

По данным МРТ органов брюшной полости с контрастированием: печень 20,4×11,4×13,2 см с фиброзными изменениями в области ворот, перипортально по ходу рогов воротной вены. Расширение селезеночных вен, вен пищевода. Селезенка 16,6×13,6×20,9 см, неоднородна по структуре. Воротная вена 12 мм. Отсутствие контрастирования воротной вены, верхней брыжеечной вены. Данная картина подтвердила наличие в просвете воротной и верхней брыжеечной вены тромба. На это указывает и D-димер 5576 нг/мл.

В связи с наличием у пациентки выраженной спленомегалии, а также изменений в общем анализе крови в виде тромбоцитоза и лейкоцитоза, предшествующих кровопотери, больная была направлена на консультацию к гематологу. Трепанобиопсия: ретикулиновый фиброз в строме костного мозга, увеличенное количества полиморфных мегакариоцитов, относительно расширенный гранулоцитарный росток, что соответствует клеточной фазе первичного миелофиброза. Выявлена мутация V617F гена JAK2 киназы в 80% клеток периферической крови. Проведенные исследования и клиническая картина позволили сформулировать диагноз больной Б. как: Первичный миелофиброз JAK2+ вариант, осложненный портальной гипертензией, варикозным расширением вен пищевода и желудка 2—3 степени.

Заключение

Стандартных схем терапии остеомиелофиброза не разработано. При гиперспленизме и гиперлей-

коцитозе используется препарат гидроксимочевин (гидреа). Рефрактерная анемия и выраженный геморрагический синдром вследствие деструкции эритроцитов и тромбоцитов в увеличенной селезенке служат показанием для спленэктомии. Лечение бластного криза проводится по программам лечения острого лейкоза. В последние годы делаются попытки использования препаратов интерферонового ряда. С целью коррекции портальной гипертензии после состоявшегося кровотечения и высоким риске его рецидива используется трансъюгулярное внутрипеченочное портокавальное шунтирование. Радикальным методом терапии остеомиелофиброза является трансплантация аллогенного костного мозга. Пациентке Б. было рекомендовано начать терапию препаратами альфа-интерферона в дозе 3000000 МЕ подкожно через день 3 раза в неделю под наблюдением врача-гематолога, продолжить терапию фраксипарином по 0,3 мл 1 раз в день подкожно. При нарастании портальной гипертензии целесообразно проведение шунтирующих операций.

Необходимо помнить, что помимо цирроза печени к развитию портальной гипертензии может приводить целый ряд заболеваний. Так, причиной обструкции воротной вены могут выступать инфекции (острый аппендицит, перитонит), травмы и хирургические вмешательства (спленэктомия, операции на печени, портосистемное шунтирование), панкреатит, сдавление или прорастание опухолью воротной вены. Тромбоз воротной вены часто может быть связан с повышенной свертываемостью крови при истинной полицитемии, тромбоцитопении, дефиците протеина С, протеина S или антитромбина III, миелофиброзе. Иногда выявить причину тромбоза не удается, возможно, в ряде случаев он обусловлен скрыто протекающим миелопролиферативным заболеванием.

Таким образом, ряд гематологических заболеваний может дебютировать клиникой портальной гипертензии с развитием асцита, гепатомегалии и кровотечения из вен пищевода, имитируя клинику цирроза печени. Такие пациенты в отличие от больных циррозом печени преимущественно молодого возраста, не имеют этиологического фактора формирования цирроза печени, синтетическая функция печени не изменена или изменена незначительно, показатели эластометрии не соответствуют циррозу. Лучшим методом визуализации тромбоза является МРТ с контрастированием.

Литература

1. Thomas D. Boyer, Teresa L. Wright, Michael P. Manns Zakim and Boyer's Hepatology, USA, 2006, Elsevier Inc., volume 2, chapter 47, 905—914.
2. Мамаев Н. Н. Гематология. Руководство для врачей. 2 е изд., СПб: СпецЛит, 2011, 342—350.

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЗАМИ ГЛУБОКИХ ВЕН КОНЕЧНОСТЕЙ: ВОЗМОЖНОСТИ ТЕСТА ТРОМБОДИНАМИКА

А. В. Черняков^{1,2}, А. Н. Баландина^{3,4}, Д. М. Варданян¹, С. В. Овчинников², Н. И. Горностаев², М. С. Эштреков², И. С. Абрамов^{1,2}, В. А. Ступин¹

1 — ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва; 2 — ГБУЗ ГКБ № 15 им. О. М. Филатова ДЗМ, г. Москва; 3 — ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, г. Москва; 4 — Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, г. Москва

Введение

Проблема лечения больных с тромбозами глубоких вен верхних и нижних конечностей является сложной и актуальной задачей. Адекватность антикоагулянтной терапии проводится путем оценки параметров свертывания крови: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) для гепаринотерапии и международное нормализованное отношение (МНО) для варфаринотерапии. Значение МНО при отмене гепарина должно составлять 2—3 нормы. Значение АЧТВ на фоне проводимой терапии должно составлять 2—2,5 нормы, однако эти значения рассчитаны для постоянного внутривенного введения нефракционированного гепарина (НФГ). В случае применения низкомолекулярных гепаринов (НМГ) или фондапаринукса уровень АЧТВ не является информативным. В последнее время ведется поиск новых тестов, способных оценить состояние свертывающей системы крови и его изменения на фоне проводимой антикоагулянтной терапии. Одним из них является тест «Тромбодинамика», в основе теста лежит регистрация роста сгустка в плазме больного, помещенной в кювету и активируемой иммобилизованным на поверхности боковой стенки тканевым фактором. Параметры теста — время начала роста сгустка (Tlag) и стационарная скорость роста сгустка (Vst).

Цель исследования

Сравнение показателей Тромбодинамики и стандартных тестов коагулограммы (АЧТВ, МНО) у пациентов с тромбозами глубоких вен верхних и нижних конечностей во время антикоагулянтной терапии.

Материалы и методы

В исследование включено 27 пациентов, поступивших в стационар с диагнозом тромбоза глубоких вен верхних и нижних конечностей, верифицированным при ультразвуковом ангиосканировании. Взя-

то 216 проб крови для оценки параметров гемостаза. Мужчины и женщины были представлены в 52% (n=14) и 48% (n=13), в возрасте от 28 до 87 лет, средний возраст составил 62,4 года.

В состав антикоагулянтной терапии пациентов входили нефракционированный гепарин, вводимый 3 раза подкожно (150 МЕ/кг) и варфарин. В ходе исследования оценивали исходное состояние гемостаза (при поступлении пациента), влияние на гемостаз НФГ (забор крови через 6ч после инъекции НФГ в течение первых 3 суток терапии) и влияние варфарина (забор крови через 2 недели терапии варфарином).

Результаты

Анализ полученных результатов показал, что Vst в Тромбодинамике выявила гиперкоагуляционное состояние у 41% пациентов при поступлении и составила 32 ± 9 мкм/мин (при норме 20—30 мкм/мин). АЧТВ был укорочен у 19% пациентов в момент поступления. Во время терапии НФГ Vst достоверно снижалась ($p < 0,05$) до 17 ± 12 мкм/мин, при этом АЧТВ возрастало с 28 ± 6 сек до 42 ± 36 сек (при норме 23,5—27,5 сек). Терапия варфарином приводила к удлинению Tlag в Тромбодинамике ($p < 0,05$) с $1,0 \pm 0,2$ мин до $1,8 \pm 1,2$ мин (при норме 0,8—1,5 мин), при этом МНО увеличивалось с $1,2 \pm 0,2$ до $2,8 \pm 2,2$ ($p < 0,05$).

Выводы

В исследовании показано, что значения тестов Тромбодинамики стационарная скорость роста сгустка и время задержки роста сгустка отражают эффекты терапии НФГ и варфарином на гемостаз. Необходимы дальнейшие исследования возможности теста для оценки адекватности проводимой антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозами глубоких вен верхних и нижних конечностей.

Исследование поддержано грантом РФФИ 12-04-00652 и грантом ООО «ГемаКор».

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЗАМИ ГЛУБОКИХ ВЕН КОНЕЧНОСТЕЙ

А. В. Черняков^{1,2}, А. Н. Баландина^{3,4}, Д. М. Варданян¹, С. В. Овчинников², Н. И. Горностаев², М. С. Эштреков², И. С. Абрамов^{1,2}, В. А. Ступин¹

1 — ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва; 2 — ГБУЗ ГКБ № 15 им. О. М. Филатова ДЗМ, г. Москва; 3 — ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, г. Москва; 4 — Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, г. Москва

Актуальность

Острые тромбозы глубоких вен (ТГВ) являются распространённым заболеванием и встречаются у 10—20% населения. У пожилых пациентов ТГВ протекают на фоне выраженной сопутствующей патологии, что приводит к необходимости коррекции терапии.

Цели и задачи

Оптимизация тактики лечения пациентов старше 60 лет с тромбозами глубоких вен конечностей с учетом данных теста Тромбодинамика.

Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 29 пациентов, проходивших лечение в ГКБ № 15 им. О. М. Филатова г. Москвы в 2012—2013 гг. В 68% (n=20) возраст пациентов был старше 60 лет. Травма или перенесенная операция, как основная причина развития тромбоза выявлена у 5 (55%) пациентов до 60 лет и 2 (10%) — старше 60 лет. Сопутствующая патология отмечалась у всех пациентов старше 60 лет и выявлена у 1 (11%) пациента до 60 лет. При этом ИБС верифицирована у 14 (70%), гипертоническая болезнь — у 16 (80%), сахарный диабет — у 6 (30%), онкопроцесс — у 4 (20%) пациентов старше 60 лет. Средний срок от начала заболевания до поступления в стационар составил 5,3 сут у пациентов до 60 лет и 12,3 сут — старше 60 лет. Всем пациентам проводилась стандартная антикоагулянтная терапия, включающая в себя гепаринотерапию (нефракционированный гепарин из расчета 450Ед/кг) и непрямые антикоагулянты (варфарин). Контроль терапии осуществлялся по лабораторным показателям АЧТВ, МНО, D-димер и показателям лаг-тайм (Tlag) и стационарная скорость (Vs) теста Тромбодинамика.

Результаты

При поступлении явления гиперкоагуляции по данным АЧТВ отмечались у 4 (44%), по данным теста Тромбодинамика — у 5 (55%), повышение D-димера — у 8 (88%) пациентов до 60 лет. У пациентов старше 60 лет явления гиперкоагуляции по данным АЧТВ отмечались у 6 (30%), по данным теста Тромбодинамика — у 7 (35%), повышение D-димера — в 100% случаев. Образование спонтанных сгустков (состояние сильной гиперкоагуляции) по данным теста Тромбодинамика выявлены у 11% (n=1) пациентов до 60 лет и 30% (n=6) — старше 60 лет. На фоне проводимой гепаринотерапии на 3 сутки явления гиперкоагуляции по результатам АЧТВ и Vs сохранялись у 7 (78%) пациентов до 60 лет и 7 (35%) — старше 60 лет. Эффективность варфаринотерапии по данным МНО и Tlag зарегистрирована у 6 (66%) пациентов до 60 лет и 10 (50%) — старше 60 лет. При анализе неэффективности терапии выявлено, что выраженная гиперкоагуляция (наличие спонтанных сгустков по данным теста Тромбодинамика), отсутствие в адекватного ответа на проводимую антикоагулянтную терапию отмечается у пациентов с онкопатологией.

Выводы

У пациентов до 60 лет в большинстве случаев причиной развития ТГВ является проходящее травматическое воздействие, в то время как сопутствующая патология обуславливает развитие рецидивирующей гиперкоагуляции и венозного тромбоза у пациентов старше 60 лет. Наличие онкопатологии значительно ухудшает эффективность и прогноз лечения. Применение теста Тромбодинамика позволяет выявить явления гиперкоагуляции и скорректировать проводимую терапию.

Исследование поддержано грантом РФФИ 12-04-00652 и грантом ООО «ГемаКор».

КРИОГЛОБУЛИНЕМИЯ. ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

А. В. Чистякова, Н. И. Стуклов

ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва.

Введение

Криоглобулинемия, как биохимическое нарушение, была впервые описана в 1929 г. М. Heidelberger и Ф. Е. Kendall, а в сочетании с клиническими проявлениями — четырьмя годами позже М. М. Wintrobe и М. V. Buell [5] у 56-летней женщины со множественной миеломой, проявляющейся прогрессирующим

феноменом Рейно, рецидивирующей пурпурой, гепатоспленомегалией и тромбозом вен сетчатки.

До 1980 г. КГ преимущественно обнаруживались у больных множественной миеломой, В-клеточными зрелоклеточными лимфомами и реже при других заболеваниях. Со временем, с повышением чувствительности лабораторных методов, КГ стали выявлять

и при инфекционных, аутоиммунных заболеваниях, патологии печени и в небольших концентрациях — у здоровых лиц. Наличие клинических симптомов, тяжесть течения криоглобулинемии определяется, преимущественно, типом циркулирующих криоглобулинов.

Основная часть

Диагноз криоглобулинемии предполагает наличие в сыворотке крови криоглобулинов (КГ) — белков, обладающих способностью к обратимой преципитации или образованию геля при температуре ниже 37 °С.

Основываясь на классе и свойствах иммуноглобулинов (Ig), входящих в состав КГ, выделяют 3 типа криоглобулинемий (J. C. Vrouet и соавт., 1974 г) [5].

Криоглобулинемия I типа подразумевает наличие только моноклональных иммуноглобулинов, чаще — IgM, реже — IgG, IgA или легких цепей. Такие криоглобулины чаще всего обнаруживаются у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, такими как множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, В-клеточные зрелоклеточные лимфомы, хронический лимфоцитарный лейкоз. Также, КГ I типа могут быть обнаружены при доброкачественной гаммапатии. На долю криоглобулинемий I типа приходится порядка 10—15% всех случаев заболевания.

Криоглобулинемии II и III типов являются смешанными (СК), состоят из иммуноглобулинов разных изотипов, один из которых способен связывать Fc-фрагмент другого (всегда поликлонального) иммуноглобулина, и поэтому является, по сути, ревматоидным фактором (РФ). РФ может быть моноклональным (II тип КГ) или поликлональным (III тип КГ) и чаще представлен IgM, реже IgG или IgA. Смешанные КГ встречаются при системных заболеваниях соединительной ткани, при онкологических, инфекционных (вирусных, бактериальных, паразитарных) заболеваниях и определяются в 85—90% всех случаев криоглобулинемий. При СК важным звеном патогенеза является иммунокомплексное воспаление сосудистой стенки, что клинически проявляется в виде системного криоглобулинемического васкулита (КВ). КВ гистологически чаще соответствует лейкокластическому варианту васкулита, преимущественно поражает мелкие сосуды (капилляры, венулы, артериолы) с возможным вовлечением в патологический процесс различных органов и систем. В основе его патогенеза лежит поли-олиго-моноклональная активация В-лимфоцитов, которая приводит к гиперпродукции аутоантител с последующим образованием иммунных комплексов со свойствами КГ и отложением их в эндотелии сосудов.

Наиболее часто КВ — это кожный васкулит (80—100% больных), поражение суставов (до 75%), в том числе в составе классической триады Мельтцера (кожная пурпура, слабость, артралгии), периферической нервной системы (20—25%), синдром Рейно (20—25%). Более редко в патологический процесс во-

влекаются сосуды желудочно-кишечного тракта, головного мозга и сердца [1].

Проявления криоглобулинемии I типа, в том числе при множественной миеломе, как правило, связаны с количеством и классом патологического иммуноглобулина, который не обладает активностью РФ, не способен активировать комплемент, а, следовательно, клинические проявления моноклональной криоглобулинемии не связаны с иммунокомплексным воспалением сосудистой стенки, как при СК. Ведущим в клинике является гипервискозный синдром. Чаще такими свойствами обладают моноклональные IgG или IgM, в редких случаях — IgA, при этом клинические симптомы зачастую отсутствуют даже при высоком содержании в сыворотке Ig. По опубликованным данным, КГ определяются у 10—20% больных множественной миеломой, а клинически проявляется лишь у 2—5% больных [5].

В 1990 г. была впервые отмечена ассоциация смешанной криоглобулинемии и хронического гепатита С (ХГС) [3]. Установлено, что у 40% — 53% больных вирусным гепатитом С в сыворотке крови имеются криоглобулины. Распространенность различных клинических форм КВ среди больных ХГС, по данным литературы, варьирует от 5% до 40—50%. При гепатите В частота выявления КГ выше, и составляет, по данным разных авторов, от 20,6% до 74%, при инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека — 6% больных [3]. Однако, учитывая распространенность вирусных гепатитов в мире, которая, по оценкам экспертов ВОЗ, составляет до 3,5% населения [2], можно утверждать, что вирусные гепатиты являются в настоящее время основной причиной развития КВ. У таких больных, как правило, выявляются смешанные КГ, которые относятся к II и III типам.

Таким образом, в большинстве случаев врачи имеют дело с криоглобулинемическим синдромом, который является системным проявлением других заболеваний, а при отсутствии выявленной причины речь может идти об эссенциальной криоглобулинемии. Такие случаи редки, мало описаны, требуют длительного обследования для исключения всех возможных причин образования КГ, протекают длительное время субклинически, без выраженной прогрессии.

Лабораторная диагностика криоглобулинемии наиболее часто проводится полуколичественным визуальным методом. Результатом анализа служит выделение криопреципитата и вычисление его соотношения к общему объему сыворотки, выраженное в процентах (так называемый уровень криокрита). Полученный криопреципитат можно использовать для определения типа криоглобулинемии, клональности иммуноглобулинов с помощью различных иммунодиагностических методов, таких как иммуноэлектрофорез, иммунофиксация или иммуноблоттинг [1].

Лечение идиопатической криоглобулинемии является патогенетическим, но до настоящего времени не стандартизовано, является предметом дискус-

сии. Сложный механизм развития КВ, недостаточно очерченные параметры активности заболевания и неопределенность прогноза создают основные трудности. Как правило, лечение направлено на подавление синтеза патологических иммуноглобулинов и включает в себя элиминацию КГ путем плазмафереза, назначение цитостатиков (циклофосамида), глюкокортикостероидов, препаратов интерферона, использование моноклональных антител к CD-20⁺ В-лимфоцитам — ритуксимаб [3].

Помимо патогенетической терапии основного заболевания, основными методами лечения, являются иммуносупрессия (глюкокортикостероиды, цитостатики) и/или плазмаферез. В настоящее время показано, что глюкокортикостероиды эффективны в отношении купирования пурпуры и артралгий, снижают криокрит и позволяют контролировать большинство симптомов криоглобулинемического васкулита. Для лечения пациентов, не ответивших на терапию глюкокортикоидами и цитостатиками, в качестве второй линии терапии применяют препараты интерферона в связи с его антипролиферативным воздействием на моноклональные В-лимфоциты, ответственные за продукцию криоглобулинов.

Плазмаферез — необходимый элемент при лечении криоглобулинемического васкулита высокой степени активности. Этот метод приводит к быстрой редукции уровня циркулирующих иммунных комплексов и медиаторов воспаления, качественно модифицирует иммунные комплексы и влияет на их растворимость, восстанавливает функцию ретикулоэндотелиальной системы. Наиболее распространённая схема предусматривает замещение до 3 л плазмы три раза в неделю в течение 2—3 недель.

Эффективность ритуксимаба при лечении СК связана с элиминацией В-лимфоцитов, что снижает гиперпродукцию аутоантител, предшественников КГ [1].

Вопрос терапии криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с инфицированием вирусом гепатита С, остается сложным. На сегодняшний день доказано, что глюкокортикостероиды и иммуносупрессанты, используемые при лечении криоглобулинемии, отрицательно влияют на течение и прогноз ХГС, снижая эффективность противовирусной терапии, даже отмечены случаи усугубления течения болезни на их фоне [3]. Прежде всего, применение иммуносупрессантов приводит к активации вирусной репликации, повышению уровня трансаминаз, что ограничивает широкое применение этих препаратов у больных ХГС с КВ. В настоящее время в таких случаях в качестве терапии первой линии у больных с HCV-ассоциированными криоглобулинемиями используются

препараты интерферона-α. Стандартная противовирусная терапия (ПВТ) интерфероном-α и рибавирином назначается при легком течении болезни (триада Мельтцера, нетяжелые кожные проявления), и она является эффективной, так как на фоне ПВТ почти у 80% пациентов развивается ремиссия. Однако, у некоторых больных могут иметь место тяжелые побочные эффекты, связанные с усугублением проявлений аутоиммунного характера. При тяжелом течении ХГС с такими системными проявлениями, как образование кожных язв, активная форма гломерулонефрита и резистентная к лечению периферическая нейропатия, когда назначение ПВТ нецелесообразно и опасно для пациента, по мнению некоторых авторов, может использоваться ритуксимаб [2]. Однако, имеются данные о реактивации вирусных гепатитов В и С у некоторых пациентов с неходжкинскими лимфомами, получающими терапию ритуксимабом, даже при отрицательных маркерах гепатитов, аHCV и HBsAg [4].

Заключение

Криоглобулинемия и наиболее частое её проявление — криоглобулинемический васкулит, в настоящее время представляют собой серьезную медицинскую проблему. Как правило, они встречаются при системных коллагенозах, опухолях, инфекционных заболеваниях, требуют комплексного обследования и системного лечения больных, у которых часто неприменимы стандартные методы терапии. Знание основных подходов к ранней диагностике и лечению криоглобулинемического синдрома позволит врачам разных специальностей вовремя начать лечение и улучшить качество жизни своих пациентов.

Литература

1. Дунаева Н. В., Эсауленко Е. В. Криоглобулинемия и вирус гепатита С. Журнал инфектологии. М. 2011; 3 (2): 15.
2. Насонов Е. Л. Перспективы применения ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях человека. РМЖ. 2007; 15 (26): 1—5.
3. Хайдарова Ю. М., Курманова Г. М. Синдром криоглобулинемии при гепатите С. Вестник КАЗНМУ. 2012; 2: 188.
4. Aref Al-Kali et al. Critical appraisal of the role of rituximab in the treatment of patients with previously untreated or treated chronic lymphocytic leukemia. Journal of Blood Medicine. 2010; 1: 115—122.
5. Wintrobe M. M., Buell M. V. Hyperproteinemia associated with multiple myeloma. With report of a case in which an extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of retinal veins and symptoms suggesting Raynauds disease. Bull Johns Hopkins Hosp. 1933; 52: 156.

ТРОМБОГЕМОРАГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ИХ ЛЕЧЕНИЕ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИЕЙ

А. Л. Меликян, Г. А. Суханова, И. Н. Суборцева

Научно-клиническое отделение амбулаторно-поликлинической помощи

Введение. Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) представляет собой клональное миелопролиферативное заболевание, возникающее из плюрипотентной стволовой клетки с преимущественным поражением мегакариоцитарного ростка и характеризуется тромбоцитозом $>450 \times 10^9/\text{л}$, склонностью к кровотечениям или тромбозам. Риск развития тромбогеморагических осложнений связан с уровнем тромбоцитоза. Показаниями к началу терапии являются: возраст старше 60 лет с тромбозами в анамнезе или при наличии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и в любом возрасте — высокий тромбоцитоз с тромбозами в анамнезе или кровоточивостью. Кровоточивость у больных ЭТ обусловлена функциональным дефицитом vWF, вследствие протеолиза больших мультимеров vWF (приобретенный синдром Виллебранда, тип II), и дисфункцией тромбоцитов, что проявлялось снижением АДФ-агрегации и адреналин-агрегации.

Собственные данные. В научно-клиническом отделении амбулаторно-поликлинической помощи ФГБУ Гематологический научный центр МЗ РФ с 2000 по 2013гг наблюдались 1472 больных Rh-негативными миелопролиферативными заболеваниями, из них 368 больных (25%) с ЭТ. Соотношение мужчины/женщины — 1/3. Средний возраст 48 лет

(17—85). Молекулярное исследование проводилось у 165 больных. В 51% случаев выявлена мутация JAK2V617F. Циторедуктивная терапия, снижающая уровень тромбоцитов, включала гидроксимочевину, препараты альфа интерферона, анагрелид. Терапия гидроксимочевинной и анагрелидом позволяла снизить уровень тромбоцитов ($<1000 \times 10^9/\text{л}$) в течение 7—14 дней. При снижении уровня тромбоцитов до $1000 \times 10^9/\text{л}$ отмечалась регрессия геморагических проявлений. На фоне терапии как гидроксимочевинной, так и анагрелидом кровотечений не было зафиксировано.

При уровне тромбоцитов менее $1000 \times 10^9/\text{л}$ для профилактики тромботических и ишемических симптомов комплексная терапия проводилась с включением дезагрегантов: аспирин (тромбо-асс 50—100мг /кардиомагнил 75—150 мг).

Выводы. В настоящее время анагрелид рекомендован в качестве терапии второй линии при непереносимости гидроксимочевины и интерферона-альфа. Однако мы имеем успешный опыт применения анагрелида при лечении ЭТ с высоким тромбоцитозом. Несмотря на небольшое число наблюдений (5 пациентов), можно сделать заключение, что анагрелид и гидроксимочевина обладают равной эффективностью побочных эффектов (кровотечений) не было.