

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научно-исследовательский институт
гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства»**

ВЕСТНИК ГЕМАТОЛОГИИ

THE BULLETIN OF HEMATOLOGY

Том IX № 4 2013

Ежеквартальный научно-практический журнал
Основан в сентябре 2004 года

Главный редактор

заслуженный деятель науки Российской Федерации
профессор
К. М. Абдулкадыров

Заместитель главного редактора

профессор
С. С. Бессмельцев

Санкт-Петербург
2013

Редакционная коллегия:

К. М. Абдулкадыров (главный редактор); *С. С. Бессмельцев* (заместитель главного редактора);
М. Н. Блинов; *А. Н. Богданов*; *Л. Н. Бубнова*; *Т. В. Глазанова* (ответственный секретарь);
С. А. Гусева; *А. Ю. Зарицкий*; *Н. М. Калинина*; *Л. П. Папаян*; *В. Г. Радченко*;
В. И. Ругаль; *О. А. Рукавицын*; *В. Н. Чеботкевич*.

Редакционный совет:

Б. В. Афанасьев (Санкт-Петербург); *В. В. Базарный* (Екатеринбург);
М. Л. Гершанович (Санкт-Петербург); *К. Г. Дуткевич* (Санкт-Петербург); *Г. А. Зайцева* (Киров);
Ю. М. Захаров (Челябинск); *Л. Г. Ковалева* (Москва); *А. В. Литвинов* (Смоленск);
В. И. Мазуров (Санкт-Петербург); *И. В. Поддубная* (Москва); *Т. Н. Поспелова* (Новосибирск);
А. Г. Румянцев (Москва); *В. Г. Савченко* (Москва); *Н. Н. Третьяк* (Киев); *Н. П. Шабалов* (Санкт-Петербург).

Зав. редакцией — *Е. Р. Шилова*, тел.: (812) 717-58-57

Ответственный секретарь — *Т. В. Глазанова*, тел.: (812) 717-08-90, факс: (812) 717-20-87

Адрес редакции:

191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16

E-mail: bloodscience@mail.ru

За содержание рекламных объявлений редакция ответственности не несет.

При перепечатке материалов ссылка на журнал «Вестник гематологии» обязательна.

Мнение членов редакционной коллегии не всегда совпадает с мнением авторов статей.

Редактор *П. Ф. Костевят*

Обложка и художественное оформление *О. С. Дмитриева*

Компьютерная верстка *О. С. Дмитриева*

Журнал зарегистрирован Северо-Западным окружным межрегиональным территориальным управлением по Санкт-Петербургу и Ленинградской области Министерства Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средствам массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации ПИ № 2-7271 от 28 мая 2004 г.

Подписано в печать 25.10.2013 г. Формат бумаги 60 × 90 1/8.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 500 экз. Заказ 315.

Издательство РосНИИГТ, 193024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16.

Отпечатано в ООО «Типография «Победа»», Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 23.

18+

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные статьи

Кузник Б. И., Тарновская С. И., Линькова Н. С., Хавинсон В. Х. ВЛИЯНИЕ ДИПЕПТИДА LYS-GLU И ТЕТРАПЕПТИДА ALA-GLU-ASP-GLY НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ ПРОВосПАЛИТЕЛьНЫХ, ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛьНЫХ И ИММУННЫХ ЦИТОКИНОВ	4
Шамов И. А., Меджидова Р. А. ЖЕНСКИЕ ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ В ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ	11
«ПАТОЛОГИЯ ГЕМОСТАЗА — ОБЩЕКЛИНИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА» Научно-практическая конференция	14
Тромботические состояния, лечение и профилактика	15
Проблемы нарушения гемостаза у беременных	37
Прогностическая значимость интегральных методов для оценки состояния гемостаза	44
Авторский указатель	64

CONTENTS

Original articles

Kuznik B. I., Tarnovskaya S. I., Lin'kova N. S., Havinson V. H. INFLUENCE OF THE LYS-GLU DIPEPTIDE AND THE ALA-GLU-ASP-GLY TETRAPEPTIDE ON THE EXPRESSION OF PROINFLAMMATION, ANTIINFLAMMATION AND IMMUNE CYTOKINE GENES.....	4
Shamov I. A., Medzhidova R. A. FEMALE SEXUAL HORMONES IN TREATMENT OF IRON DEFICIENCE ANEMIA.....	11

Кузник Б. И.¹, Тарновская С. И.², Линькова Н. С.², Хавинсон В. Х.²

¹ Читинская государственная медицинская академия;

² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

**ВЛИЯНИЕ ДИПЕПТИДА LYS-GLU И ТЕТРАПЕПТИДА ALA-GLU-ASP-GLY
НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ,
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ИММУННЫХ ЦИТОКИНОВ**

Kuznik B. I.¹, Tarnovskaya S. I.², Lin'kova N. S.², Havinson V. H.²

¹ State Medical Academy of Chita;

² Institute of bioregulation and gerontology, St. Petersburg

**INFLUENCE OF THE LYS-GLU DIPEPTIDE AND THE ALA-GLU-ASP-GLY
TETRAPEPTIDE ON THE EXPRESSION OF PROINFLAMMATION,
ANTIINFLAMMATION AND IMMUNE CYTOKINE GENES**

Резюме. Установлено, что дипептид Lys-Glu и тетрапептид Ala-Glu-Asp-Gly способны взаимодействовать с генами различных провоспалительных (IL-6, IL-17A, TNFα), противовоспалительных (IL-4 и IL-10), а также иммунных (IL-5) цитокинов. Тетрапептид Ala-Glu-Asp-Gly имеет сайты связывания с генами IL-1α и IL-2. Последовательности нуклеотидов генов цитокинов, вступающих во взаимодействие с дипептидом Lys-Glu, представлены преимущественно GCAG и, в меньшей мере, — CGTC, а с тетрапептидом Ala-Glu-Asp-Gly — ATTC, TAAAC, ATTTG, CTTTG и TAAAG. Число сайтов связывания для дипептида Lys-Glu и тетрапептида Ala-Glu-Asp-Gly может значительно различаться между отдельными генами. Так, для гена IL-6, количество последовательностей, участвующих в связывании с названными дипептидом и тетрапептидом, — одинаково. В то же время, в генах TNFα и IL-17A количество последовательностей, вступающих во взаимодействие с дипептидом Lys-Glu, превышает число участков связывания с тетрапептидом Ala-Glu-Asp-Gly в 2,5 и в 2 раза соответственно. В промоторных зонах противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 количество последовательностей, способных связываться с тетрапептидом Ala-Glu-Asp-Gly, в 2–3 раза больше, чем сайтов взаимодействия с дипептидом Lys-Glu. Наконец, в гене IL-5 число последовательностей, способных реагировать с тетрапептидом Ala-Glu-Asp-Gly, в 10 раз превышает содержание таковых для дипептида Lys-Glu. Что же касается гена IL-2, то в нем не содержатся сайты связывания с дипептидом Lys-Glu, тогда как связь с тетрапептидом Ala-Glu-Asp-Gly может осуществляться с помощью 16 участков.

Resume. It was established that LYS-GLU dipeptide and ALA-GLU-ASP-GLY tetrapeptide are able to interact with different proinflammation (IL-6, IL-17A, TNFα), antiinflammation (IL-4 и IL-10), and immune (IL-5) cytokines genes. ALA-GLU-ASP-GLY tetrapeptide has sites of binding with the IL-1α and IL-2 genes. Nucleotide consequences that interact mainly with LYS-GLU dipeptide are GCAG and more rarely — CGTC. Consequences ATTC, TAAAC, ATTTG, CTTTG and TAAAG interact with ALA-GLU-ASP-GLY tetrapeptide. Number of binding sites with LYS-GLU dipeptide and ALA-GLU-ASP-GLY tetrapeptide may be different in different genes. Genes of cytokine IL-6 have the same number of binding sites with both Lys-Glu and Ala-Glu-Asp-Gly peptides. But genes of TNFα and IL-17A have sites of interaction with the dipeptide more than with the tetrapeptide on 2 and 2,5 times respectively. Genes of antiinflammation cytokines IL-4 и IL-10 have number of consequences that can take part in binding with ALA-GLU-ASP-GLY tetrapeptide greater than for LYS-GLU dipeptide on 2–3 times. The number of interaction sites for ALA-GLU-ASP-GLY tetrapeptide exceed that of for LYS-GLU dipeptide 10 fold in genes of IL-5. Gene of IL-2 have not any binding sites with LYS-GLU dipeptide, but 16 sites can interact with ALA-GLU-ASP-GLY tetrapeptide. This data give evidence of exceeding influence of ALA-GLU-ASP-GLY tetrapeptide than LYS-GLU dipeptide on immune and antiinflammation cytokines.

Полученные данные свидетельствуют о том, что действие тетрапептида Ala-Glu-Asp-Gly на иммунные и противовоспалительные цитокины значительно преобладает над влиянием дипептида Lys-Glu.

Ключевые слова: дипептид Lys-Glu, тетрапептид Ala-Glu-Asp-Gly, геном, IL-1a, IL-6, IL-17A и TNFa, IL-4, IL-10, IL-2, IL-5.

Не подлежит сомнению, что любая информация, поступающая в организм, контролируется системой биорегуляции, действие которой направлено на сохранение высокой степени стабильности функционирования генома. Из сказанного становится ясно, что сведения об изменениях внешней или внутренней среды служат фактором, приводящим к приспособительным сдвигам в системе биорегуляции, обеспечивающей нормальное функциональное состояние клеток. Эти данные позволяют предположить, что взаимодействие генома с информационными молекулами и, в частности, регуляторными пептидами (РП), играет чрезвычайно важную роль в поддержании клеточного гомеостаза. Более того, исследования последних лет позволяют высказать предположение, что регуляторные пептиды, возникающие как в самом организме [1–7] так и поступающие в него в результате переваривания пищи [8], являются основными регуляторами генома, усиливающими или ослабляющими его специфическую деятельность.

В то же время исследованиями, проведенными в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии при участии и под руководством В. Х. Хавинсона [5, 9–12] установлено, что короткие пептиды, синтезированные на основе изучения аминокислотного состава комплекса полипептидов, выделенных из разных органов животных, способны модулировать течение иммунологических реакций. В частности, к таким соединениям относятся дипептид Lys-Glu [5, 13, 14] и тетрапептид Ala-Glu-Asp-Gly [13, 15, 16], являющиеся модуляторами клеточного и гуморального иммунитета. Известно также, что деятельность иммунной системы опосредуется цитокинами, которые выполняют функцию регулирующих и связующих молекул между отдельными клетками, принимающими участие в иммунном ответе [17–20]. Вместе с тем, нашими прежними исследованиями установлено, что дипептид Lys-Glu и/или тетрапептид Ala-Glu-Asp-Gly способны взаимодействовать с сайтами иРНК IL-5 и IL-2 [4, 7]. Эти данные позволяют высказать предположение, что в промоторных

Key words: dipeptide Lys-Glu, tetrapeptide Ala-Glu-Asp-Gly, genom, IL-1a, IL-6, IL-17A and TNFa, IL-4, IL-10, IL-2, IL-5.

зонах генов перечисленных цитокинов находятся последовательности, способные вступать во взаимосвязь с регуляторными пептидами Lys-Glu и Ala-Glu-Asp-Gly. Следует отметить, что синтез и секреция иммунных цитокинов, в том числе IL-2, осуществляется Th₁-клетками при непосредственном участии провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-12 и др.), выделяемых активированными антигенпрезентирующими клетками (АПК). Отсюда невольно возникает мысль, что действие регуляторных пептидов Lys-Glu и Ala-Glu-Asp-Gly на иммунную систему также может быть опосредовано через про- и противовоспалительные цитокины.

Для проверки высказанной гипотезы мы решили выяснить, имеются ли сайты связывания с пептидами Lys-Glu и Ala-Glu-Asp-Gly в промоторных участках генов иммунных (IL-2 и IL-5), провоспалительных (IL-1a, IL-6, IL-17A и TNFa) и противовоспалительных (IL-4 и IL-10) цитокинов.

Методы исследования. Для решения вопроса о том, существуют ли сайты связывания пептидов Lys-Glu и Ala-Glu-Asp-Gly в промоторных участках генов, нами были взяты из базы данных GenBank [21] нуклеотидные последовательности ДНК исследуемых нами цитокинов.

Основным способом ведения расчетов являлся метод молекулярной механики, применяющийся с различными силовыми полями (MM+, Amber99, Opls, Charmm27). Выбор данного метода определялся его высокой производительностью, позволяющей рассматривать атомы молекул как ньютоновские частицы, которые взаимодействуют друг с другом посредством заданного силового поля, и, следовательно, способностью достаточно точно проанализировать как все возможные варианты пространственного строения основных цепей рассматриваемых пептидов, так и соответствующих им подмножеств конформаций лабильных боковых цепей. Для предварительного отбора основных, наиболее энергетически выгодных конформаций пептидов Lys-Glu и Ala-Glu-Asp-Gly применялись процедуры молекулярной динамики, воспроизводившие движение изолированных молекул за определенный интервал

времени. Далее полученные результаты уточнялись оптимизацией геометрии в различных силовых полях. Основные результаты молекулярной динамики были получены в силовом поле MM+ в двух режимах: во-первых, стандартном, длительностью 1 пикосекунда (пс) с шагом 0.001 пс и температурой системы 310°K; во-вторых, методом отжига, где начальная температура системы составила 1000°K, охлаждалась до 100° K и через 200 шагов доводилась до 0°K. Затем для предварительно отобранных конформаций проводили оптимизацию геометрии (заданный градиент минимизации составлял 0.05 ккал/Å·моль) и рассчитывали уточненную энергию полученных конформаций. Под энергией минимизации понимается наиболее энергетически выгодное состояние молекулы. В каждом режиме анализировали около 100 предварительных конформаций пептидов, а в дальнейшем из них выбирали наиболее энергетически выгодные ротамеры.

Участки генов ATTTTC и GCAG моделировали с использованием структур ДНК из базы данных PDB: 2EZD, 1QMS. Влияние растворителя при расчете энергии минимизации комплекса ДНК-пептид учитывали в генерализованном борновском приближении с введением внутренней диэлектрической константы равной 1, а внешней 80. Расчеты комплексов проводили в силовом поле AMBER99. Энергия связывания пептида с ДНК (E, ккал/моль) рассчитывалась как разность энергий отдельных молекул ДНК и пептида и комплекса ДНК-пептид.

Результаты исследования и обсуждение.

В первую очередь мы решили выяснить, имеются ли селективные участки к пептидам Lys-Glu и Ala-Glu-Asp-Gly в промоторных зонах генов провоспалительных цитокинов IL-1a, IL-6, IL-17A и TNFα. Оказалось, что в промоторном участке гена IL-1a отсутствуют сайты связывания для дипептида Lys-Glu, но существуют последовательности ATTTTC, TAAAC, ATTTG, CTTTG и TAAAG, являющиеся сайтами связывания для тетрапептида Ala-Glu-Asp-Gly. Следовательно, тетрапептид Ala-Glu-Asp-Gly способен вступать во взаимодействие с геном IL-1a в регуляторной области и активировать или тормозить его экспрессию, а, возможно, выступать в качестве кофактора в процессе транскрипции.

В отличие от гена IL-1a, в ДНК гена IL-6 существуют комплементарные участки как к дипептиду Lys-Glu, так и к тетрапептиду Ala-Glu-Asp-Gly. Для Lys-Glu они представлены преимущественно последовательностью GCAG и в меньшей мере — CGTC. Для Ala-Glu-Asp-

Gly комплементарные участки в гене IL-6 представлены теми же последовательностями, что и в гене IL-1a. Обращает на себя внимание, что как для Lys-Glu, так и для Ala-Glu-Asp-Gly в гене IL-6 имеется одинаковое число комплементарных участков (по 10 для каждого из них).

Аналогичные данные получены при исследовании генов IL-17A и TNFα. Комплементарные участки для дипептида Lys-Glu в гене IL-17A, в отличие от гена IL-6, представлены только последовательностью GCAG, а для тетрапептида Ala-Glu-Asp-Gly — CTTTG и ATTTG. В то же время, число сайтов связывания для Lys-Glu в гене IL-17A в 2,5 раза больше, чем для Ala-Glu-Asp-Gly. Полученные данные позволяют предполагать, что при равных прочих условиях воздействие дипептида Lys-Glu на синтез IL-17A будет преобладать над влиянием Ala-Glu-Asp-Gly. Что же касается сайтов связывания в гене TNFα, то для Lys-Glu они, как и в гене IL-17A, представлены последовательностью GCAG, а для Ala-Glu-Asp-Gly — ATTTTC и TAAAG. И в данной серии исследований число сайтов связывания для Lys-Glu оказалось в 3 раза больше, чем для Ala-Glu-Asp-Gly.

Подводя итог данной серии исследований, мы с уверенностью можем считать, что эпигенетическое воздействие на ДНК генов провоспалительных цитокинов IL-17A и TNFα дипептида Lys-Glu будет значительно преобладать над влиянием тетрапептида Ala-Glu-Asp-Gly.

В следующей серии наших исследований решено было выяснить, имеются ли нуклеотидные последовательности в геноме противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10, способные взаимодействовать с Lys-Glu и Ala-Glu-Asp-Gly.

Полученные данные говорят о том, что в промоторных зонах генов IL-4 и IL-10 имеются нуклеотидные последовательности, способные взаимодействовать с исследуемыми нами пептидами. Такими сайтами в промоторном участке гена IL-4 служат: для дипептида Lys-Glu — последовательности CGTC и GCAG, а для тетрапептида Ala-Glu-Asp-Gly — GTTTC, ATTTG, CTTTG и ATTTTC. При этом число комплементарных сайтов к тетрапептиду Ala-Glu-Asp-Gly в 3 раза больше, чем к дипептиду Lys-Glu.

Одной из задач наших исследований явилось изучение возможности пептидов Lys-Glu и Ala-Glu-Asp-Gly влиять на экспрессию генов иммунных цитокинов — IL-2 и IL-5. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что в промоторных участках гена IL-2 не содержится комплементарных последовательностей к дипептиду Lys-Glu, но имеются таковые к тетра-

пептиду Ala-Glu-Asp-Gly. Последние представлены сочетанием нуклеотидов САААТ, ТАААС, GTTTA, ТАААГ, GTTTC, СТТТГ, GAAAT, САААГ, АТТТС и СТТТА. Представленные связи столь обширны, что позволяют считать тетрапептид Ala-Glu-Asp-Gly важнейшим регулятором экспрессии гена IL-2.

Что же касается гена IL-5, то в его промоторной зоне предполагается наличие селективных участков к дипептиду Lys-Glu через последовательность GCAG. Связи эти малочисленны (всего 2) и вряд ли указывают на возможную регуляцию экспрессии гена IL-5. Совершенно иное мы видим в отношении к тетрапептиду Ala-Glu-Asp-Gly. Сайты связывания в промоторе гена IL-5 столь же разнообразны и многочисленны, как в гене IL-2. Представленные данные говорят о том, что тетрапептид Ala-Glu-Asp-Gly является важнейшим регулятором экспрессии гена IL-5.

Далеко не последнюю роль в иммунном ответе играет IL-3, который является фактором образования и пролиферации базофилов. Вот почему следующей задачей наших исследований явилось выяснение наличия сайтов связывания в промоторе гена IL-3 с исследуемыми пептидами. Оказалось, что в промоторном участке гена IL-3 имеется два сайта связывания для дипептида Lys-Glu, представленные нуклеотидной последовательностью GACG, и три сайта связывания для тетрапептида Ala-Glu-Asp-Gly, образованные последовательностями АТТТГ и ТАААГ.

Полученные нами данные трудно переоценить. Невольно возникает предположение, что регуляторные пептиды Lys-Glu и Ala-Glu-Asp-Gly способны оказывать воздействие на весь комплекс генов цитокинов, принимающих участие в иммунном ответе. Безусловно, эта реакция начинается с воздействия антигена на АПК, благодаря чему наступает выделение IL-1a, IL-1b, IL-6, IL-17A, TNFa, а, возможно, и других (провоспалительных) цитокинов. Вместе с тем, благодаря воздействию коротких регуляторных пептидов на интенсивность экспрессии генов провоспалительных цитокинов, эта реакция может значительно усиливаться.

В присутствии провоспалительных цитокинов под действием антигена в ответную реакцию сначала вступают Th₁, являющиеся основными продуцентами иммунного и провоспалительного цитокина IL-2. Интенсивность синтеза и секреции последнего будет зависеть от степени воздействия регуляторных пептидов на экспрессию гена IL-2, являющегося одновременно стимулятором Th₂, CTL и NK-лимфоцитов. Таким образом, пеп-

тиды Lys-Glu и Ala-Glu-Asp-Gly способны регулировать реакции клеточного иммунитета.

Стимуляция Th₂-клеток приводит к выделению провоспалительных цитокинов — IL-4 и IL-10 — неперенных участников перевода В-лимфоцитов в плазматические клетки, способные продуцировать антитела (иммуноглобулины), специфически направленные против агента (антигена), вызвавшего к жизни иммунный ответ. Наши наблюдения показывают, что пептиды Lys-Glu и Ala-Glu-Asp-Gly оказывают значительное воздействие на экспрессию генов провоспалительных цитокинов. Особенно сильное влияние должен проявлять тетрапептид Ala-Glu-Asp-Gly на экспрессию гена IL-4. Последний же, как известно, не только способствует переходу В-лимфоцитов в антителопродуценты, но и является одним из супрессоров Th₁-клеток, регулирующих интенсивность реакций клеточного иммунитета. Следовательно, уже на данном этапе исследований можно говорить о том, что регуляторные пептиды Lys-Glu и Ala-Glu-Asp-Gly способны через провоспалительные и иммунные цитокины оказывать влияние на интенсивность реакций клеточного и гуморального иммунитета.

Особого внимания заслуживает функция IL-5, являющегося фактором роста и пролиферации эозинофилов. IL-5 усиливает рост и пролиферацию не только эозинофилов и базофилов, но и тимоцитов, а также В-лимфоцитов, переводя их в плазматические клетки, особенно в продуценты иммуноглобулина М (IgM). Основное значение IL-5 сводится к участию в аллергическом воспалении. Под его воздействием возрастает синтез сывороточного IgA. Стимулируя выработку секреторного IgA, IL-5 обеспечивает местную защиту слизистых оболочек. В меньшей степени IL-5 влияет на синтез и секрецию IgE. Способность IL-5 поддерживать пролиферацию В-лимфоцитов реализуется на более поздних стадиях активации, чем действие IL-1 и IL-4, и осуществляется совместно с IL-2. Если одновременно с IL-5 вводить IL-4, то влияние первого усиливается в 2–3 раза. Под воздействием IL-5 в эозинофилах повышается продукция лейкотриенов и реактивных кислородных радикалов. С помощью указанных механизмов IL-5 способствует вовлечению эозинофилов в воспалительные реакции, антипаразитарную и противоопухолевую защиту.

Какое же значение могут иметь обнаруженные нами факты? Тетрапептид Ala-Glu-Asp-Gly способен усиливать функцию Т-хелперов 1 и 2

клонов. При этом повышается экспрессия генов провоспалительных цитокинов, и таким образом оказывается влияние как на клеточный, так и на гуморальный иммунитет. Усиление экспрессии генов, контролирующих синтез IL-2, должно приводить к возрастанию активности НК-лимфоцитов и ЦТЛ, обеспечивающих противоопухолевую защиту организма.

Однако мы хотим обратить внимание на еще один аспект затрагиваемой проблемы. Известно, что регуляторные пептиды Lys-Glu и Ala-Glu-Asp-Gly являются не только иммуномодуляторами, но и геропротекторами [4, 12, 14–16, 22–27]. Вместе с тем, в настоящее время неопровержимо доказано, что с возрастом значительно изменяется содержание многих цитокинов, играющих ключевую роль в механизме врожденного и адаптивного иммунитета [28, 29]. Так, согласно данным И. Я. Сукмановой и др. [29] концентрация провоспалительных цитокинов TNF α и IL-1b у старых людей значительно увеличена. К. Nager et al. [30] еще в 1996 г. при обследовании здоровых испытуемых в возрасте от 23 до 87 лет выявили линейную корреляцию между уровнем IL-6 и сроком жизни человека: чем выше в крови была концентрация IL-6, тем меньше оказалась продолжительность жизни. При этом за 1 год жизни содержание IL-6 возрастало в среднем на 0,016 пкг/мл крови. Однако линейно связанными с уровнем IL-6 оказались лишь фибриноген, α_2 -макроглобулин и D-димер, что свидетельствует о значительном усилении внутрисосудистого свёртывания крови и торможении фибринолиза.

В связи со сказанным следует отметить, что D.G. Stott et al. [31] изучали взаимосвязь между интенсивностью внутрисосудистого свёртывания крови и когнитивными функциями более чем у 5800 людей в возрасте от 70 до 85 лет. При этом оказалось, что повышение уровня маркеров активации внутрисосудистого свёртывания крови, в том числе D-димера и фрагментов протромбина 1 и 2, являются независимыми прогностическими факторами увеличения частоты когнитивных нарушений, ухудшения качества и продолжительности жизни. Особенно интенсивно эта взаимосвязь проявлялась у людей, перенесших инсульт, а также при наличии высокой концентрации IL-6 и C-реактивного белка. Полученные данные в значительной степени обусловлены скрытыми нарушениями мозгового кровообращения.

У старых людей в период отсутствия патологического процесса уровень TNF α значительно

повышен [29, 30, 32]. При этом у лиц старше 60 лет отмечается неадекватная реакция со стороны провоспалительных цитокинов на действие патогенных раздражителей. Их концентрация при этом повышается незначительно. Более того, с возрастом у доноров отмечается снижение стимулированными LPS мононуклеарами продукции TNF-b, IL-1 β , IL-6 и IL-17 [33]. Аналогичные сведения получены J. Nyugen et al. [34], на 17 молодых (21–32 года) и 17 пожилых и старых (66–89 лет) людях. Установлено, что у лиц старше 60 лет, по сравнению с молодыми, снижена выработка IL-6 и TNF α , а также ослаблена экспрессия TLR-1 моноцитами.

F. Zhen-Xing et al. [35] через 6 часов после возникновения острого инфаркта миокарда с повышением сегмента ST у 236 больных в сыворотке определяли содержание IL-6, адгезивных молекул ICAM-1, VCAM-2 и растворимого P-селектина. В течение 3-х лет наблюдения от сердечнососудистых заболеваний умерло 34 человека. У погибших больных в момент госпитализации оказалась повышенной концентрация IL-6, тогда как уровень адгезивных молекул оставался в пределах нормы. На основании полученных данных авторы приходят к выводу, что IL-6 является независимым прогностическим фактором смертности от сердечнососудистых заболеваний. Наконец, M. Hartford et al. [36] указывают, что в отдалённом периоде после острого коронарного синдрома существует тесная связь между уровнем IL-18, общей летальностью и смертностью от патологии сердечнососудистой системы.

Представленные данные говорят о том, что у пожилых людей и лиц старческого возраста исходный уровень провоспалительных цитокинов повышен, тогда как их стимулированная выработка значительно ослаблена. Не подлежит сомнению, что увеличение концентрации провоспалительных цитокинов в пожилом и старческом возрасте является приспособительной реакцией, направленной на активацию иммунитета и борьбу с заболеваниями, преследующими людей пожилого и старческого возраста. Однако эта реакция имеет и обратную сторону медали. Все без исключения провоспалительные цитокины значительно усиливают процесс свёртывания крови и тормозят фибринолиз [34, 37–49], что при наличии предрасполагающих факторов (атеросклероз, патология сердечнососудистой системы, тромбофилия) неминуемо приводит к возникновению тромбозов и тромбэмболических заболеваний, в том числе инфаркта миокарда и ишемического инсульта.

Мы считаем, что геропротекторное действие дипептида Lys-Glu и тетрапептида Ala-Glu-Asp-Gly в значительной степени может быть обусловлено генетическим контролем над балансом провоспалительных, противовоспалительных и иммунных цитокинов, что сопровождается адекватным реагированием иммунной системы на действие как физиологических, так и патогенных раздражителей. Не последнюю роль в этих реакциях играет контроль над состоянием системы гемостаза, осуществляемый иммунной

системой [18, 42, 46] и, в том числе, балансом провоспалительных, противовоспалительных и иммунных цитокинов [39, 50]

Следовательно, регуляторные пептиды, воздействуя на экспрессию генов провоспалительных, противовоспалительных и иммунных цитокинов, должны не только способствовать ликвидации патологического процесса, но и предотвращать возникновение осложнений со стороны сердечнососудистой системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашмарин И.П. Малые пептиды в норме и при патологии // Патол. физиол. экспер. терап. 1982. № 4 — С. 13–27.
2. Ашмарин И.П. Перспективы практического применения и некоторые фундаментальные исследования малых регуляторных пептидов / И.П. Ашмарин // Вопр. мед. химии. 1984. — Т. 30, вып. 3 — С. 2–7.
3. Ашмарин И.П., Обухова М.Ф. Регуляторные пептиды, функционально-непрерывная совокупность // Биохимия, 1986. — Т. 51. № 4 — С. 531–545.
4. Хавинсон В.Х., Анисимов С.В., Малинин В.В., Анисимов В.Н. Пептидная регуляция генома и старения // Москва. РАМН, 2005. — 208 с.
5. Хавинсон В.Х., Кветная Т.Н. Регуляторные пептиды и гомеостаз // Росс. Хим. Журнал. 2005. № 1 — С. 111–117.
6. Хавинсон В.Х., Малинин В.В., Ванюшин Б.Ф. Роль пептидов в эпигенетической регуляции активности генов в онтогенезе // Успехи геронтол. 2012 — № 2.
7. Хавинсон В.Х., Тарновская С.И., Линькова Н.С. Короткие пептиды, проникающие в клетку: модель взаимодействия с промоторными участками гена // Бюлл. экспер. биол. и мед. 2012. № 9 — С. 391–396.
8. Коротько Г.Ф. Физиология системы пищеварения // Краснодар: Издательство ООО БК Группа Б. 2009. — 510 с.
9. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомины // Санкт-Петербург: Наука, 1998. — 310 с.
10. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Выделение из костного мозга, лимфоцитов и тимуса полипептидов, регулирующих процессы межклеточной кооперации в системе иммунитета // Докл. АН СССР. 1981. — Т. 261. № 1 — С. 235–239.
11. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Новый класс биологических регуляторов многоклеточных систем — цитомедины // Успехи соврем. биол., 1983. — Т. 96. — Вып. 3 (6) — С. 339–352.
12. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Пептидные биорегуляторы (25-летний опыт экспериментального и клинического изучения) // С. — П. Наука, 1996. — 74 с.
13. Кузник Б.И., Лиханов И.Д., Цепелев В.Л., Сизоненко В.А. Теоретические и клинические аспекты биорегулирующей терапии в хирургии и травматологии // Новосибирск: Наука, 2008. — 312 с.
14. Khavinson V. Kh., Malinin V. V. Gerontological Aspects of Genome Peptide Regulation. — Basel (Switzerland): Karger AG, 2005. — 104 p.
15. Хавинсон В.Х. Тетрапептид, обладающий геропротекторной активностью, фармакологическое средство на его основе и способ его применения // Патент РФ № 2157233, 1999.
16. Khavinson V. Kh. Tetrapeptide revealing geroprotective effect, pharmacological substance on its basis, and the method of its application // US 6.727.227, 2004.
17. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины // Санкт-Петербург. «Феникс», 2008; 550 с.
18. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии // Чита. Экспресс из-во, 2010. — 828 с.
19. Симбирцев А.С. Цитокины — новая система защитных реакций организма // Цитокины и воспаление, 200. № 3 — С. 9–17.
20. Симбирцев А.С. Роль цитокинов в регуляции физиологических функций иммунной системы // Физиология и патология иммунной системы, 2004. № 10 — С. 3–9.
21. Benson D.A., Karsch-Mizrachi I., Lipman D.J., Ostell J., Sayers E.W. GenBank // Nucleic Acids Res. 2009. — Vol. 37. №. 10. — P. 26–31.
22. Анисимов В.Н., Локтионов А.С., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Увеличение продолжительности жизни и снижение частоты опухолей у мышей при введении полипептидных факторов тимуса и эпифиза, начатом в разном возрасте // Докл. АН СССР, 1988. — Т. 302. № 2. — С. 473–476.
23. Анисимов В.Н., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Увеличение продолжительности жизни и снижение частоты опухолей у мышей С3Н/Sn под влиянием полипептидных факторов тимуса и эпифиза // Докл. АН СССР. 1982. — Т. 263. № 3. — С. 742–745.
24. Анисимов В.Н., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Влияние полипептидных факторов тимуса, костного мозга, эпифиза и сосудов на продолжительность жизни и развитие опухолей у мышей // Докл. АН СССР. 1987. — Т. 293. № 4. — С. 1000–1004.

25. Анисимов В. Н., Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Роль пептидов эпифиза в регуляции гомеостаза: 20-летний опыт исследования // Успехи соврем. биол. 1993. — Т. 113. — Вып. 4. — С. 752–762.
26. Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х. Алимова И. и др. Эпиталон угнетает развитие опухолей и экспрессию онкогена HER-2/neu в опухолях молочной железы у трансгенных мышей с ускоренным старением // Бюл. exper. биол. мед., 2002. — Т. 133. № 2. — С. 199–203.
27. Кузник Б. И., Линькова Н. С., Хавинсон В. Х., Цыбиков Н. Н. Белки теплового шока, атеросклероз, тромбоз, ДВС-синдром и продолжительность жизни. Пептидные механизмы регуляции // Гемостазиология, 2011. № 2. — С. 28–52.
28. Линькова Н. С., Кузник Б. И., Хавинсон В. Х. Пептид Ala-Glu-Asp-Gly и интерферон гамма: роль в иммунном ответе при старении // Успехи геронтол., 2012. № 3. — С. 478–472.
29. Сукманова И. А., Яхонтов Д. А., Пospelова Т. И. и др. Клиническая картина, морфофункциональные параметры и функция эндотелия у пациентов с систолической хсн разных возрастных групп // Цитокины и воспаление, 2010. № 3. — С.30–34.
30. Hager K., Machein U., Krieger S. et al. Interleukin 6 and parameters haemostasis. // Fibrinolysis, 1996. — Suppl. № 1. — P. 54.
31. Stott D. G., Robertson M., Rumley A. et al. Activation of hemostasis and decline in cognitive function in older people // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vasc. Biol, 2011. — V. 30. № 3. — P. 605–611.
32. Кудряшова И. А., Полунина О. С. Сравнительное изучение продукции провоспалительных цитокинов при внебольничной пневмонии в разные сроки заболевания в зависимости от возраста пациентов // Фундаментальные исследования, 2007. № 12. — С. 113–114.
33. Рыжикова Ю. В., Дружинина Ю. Г., Рябичева Т. Г. и др. Новый набор реагентов для культивирования и митогенной активации клеток цельной крови // «Новости «Вектор-Бест», 2009. № 4. — С. 4–12.
34. Nyugen J., Sudhanshu A., Sastry G. et al. Impaired functions of peripheral blood monocyte subpopulations in aged humans // J Clin. Immunol. 2010. — V. 30. № 6. — P. 806–813.
35. Zhen-Xing F., Qui H., Yin-Ping L. et al. Interleukin-6, but not soluble adhesion molecules predicts subsequent mortality from cardiovascular disease in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction // Cell. Biochem. and biophys, 2011. — V. 61. № 2. — P. 443–448.
36. Hartford M., Wiclung O., Hilten L. et al. Interleukin-18 as a predictor of future events in patients with acute coronary syndromes // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vasc. Boil. 2010. — V. 30. № 10. — P. 2039–2046.
37. Витковский Ю. А., Кузник Б. И. Влияние интерлейкина-1 на способность лимфоцитов выделять факторы, влияющие на адгезию и агрегацию тромбоцитов, свертывание крови и фибринолиз // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2002. — Т. 88. № 4. — С. 468–475.
38. Витковский Ю. А., Кузник Б. И., Солпов А. В., Еделев Д. А. Блокировка интерлейкинов 4 и 10 изменяет гемостатические свойства лимфоцитов // Иммунология, 1999. № 5. — С. 20–23.
39. Витковский Ю. А., Солпов А. В., Шенкман Б. З., Кузник Б. И. Влияние интерлейкинов 1b, 2, 10 и 16 на взаимодействие лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов с экстрацеллюлярным матриксом // Иммунология. 2006. № 3. — С. 141–143.
40. Кузник Б. И. Цитокины и система гемостаза. Сообщение 1. Цитокины и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз // Тромбоз, гемостаз и реология, 2012. № 2. — С.12–23.
41. Кузник Б. И. Цитокины и система гемостаза. Сообщение 2. Цитокины и коагуляционный гемостаз // Тромбоз, гемостаз и реология, 2012. № 3. — С. 9–29.
42. Кузник Б. И., Васильев Н. В., Цыбиков Н. Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. // М. Медицина, 1989. — 320 с.
43. Esmon C. T. Fukudome K, Mather T, et al. Inflammation, sepsis and coagulation // Haematologica, 2005. V. 131. — P. 417–430.
44. Hack C. E. Derangements of coagulation and fibrinolysis in infections diseases // Contributions to microbiology // 2003. V. 10. — P. 19–37.
45. Hagberg I. A., Lyberg T. Evaluation of circulating platelet-leukocyte conjugates: a sensitive flow cytometric assay well suited for clinical studies // Platelets, 2000. V. 11. № 3. — P. 151–155.
46. Kuznik B. I., Tsibikov N. N. Cytokines, Immunoglobulins and Hemostasis // Hematol. Rev, 1996. — V. 7. Part 2. — P. 43–70.
47. Lentsch A. B., Edvards M. G., Miller F. N. Interleukin-2 induces increased platelet-endothelium interactions: A potential mechanism of toxicity // J. of Laboratory and Clinical Medicine, 1996. V. 128 — № 1. — P. 75–82.
48. Østerud B. Tissue factor and its role in hemostasis and thrombosis // Тромбозы, кровоточивость и болезни сосудов. 2008. — Приложение № 6. — С. 3–6.
49. Paleolog E. M., Crosman D. C., McVey J. H., Pearson J. D. Differential regulation by cytokines of constitutive and stimulated secretion on von Willebrand factor from endothelial cells // Blood, 1990. — V. 75. № 3. — P. 688–695.
50. Еделев Д. А., Витковский Ю. А., Кузник Б. И. Влияние интерлейкинов 4 и 10 на свёртываемость крови и фибринолиз // Тромбоз, гемостаз и реология, 2002. № 3. — С. 27–30.

Шамов И. А., Меджидова Р. А.

ГБОУ ВПО «Дагестанская медицинская академия МЗ РФ», г. Махачкала

ЖЕНСКИЕ ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ В ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

Shamov I. A., Medzhidova R. A.

Dagestan Medical Academy, Mahachkala

FEMALE SEXUAL HORMONES IN TREATMENT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA

Резюме. Проведен сравнительный анализ эффективности железосодержащих препаратов в виде монотерапии и при их сочетании с прогестероном, хорионическим гонадотропином и дюфастоном. При монотерапии фенюльсом больных тяжелой степени ЖДА прирост гемоглобина составлял $1,80 \pm 0,17$ г/л/с., ферроплексом $2,15 \pm 0,16$ г/л/с. При сочетании этих препаратов с прогестероном прирост составил $2,36 \pm 0,18$ г/л/с, с хорионическим гонадотропином — $1,71 \pm 0,13$ г/л/с. Наибольший прирост гемоглобина выявлен при сочетании ферротерапии с дюфастоном — $2,75 \pm 0,13$ г/л/с.

Ключевые слова: ЖДА, лечение, фенюльс, ферроплекс, прогестерон, хорионический гонадотропин, дюфастон.

Железодефицитная анемия (ЖДА) — одно из наиболее распространенных заболеваний во всем мире, что свидетельствует о наличии множества нерешенных проблем, связанных с этой болезнью. В 2001 году в России насчитывалось примерно 432 тыс. больных ЖДА. Частота ЖДА за последнее десятилетие, по данным МЗ РФ, возросла в 6,3 раза. Основным методом лечения больных на сегодня выступает применение препаратов, содержащих различные соли железа [2, 3, 5]. При применении лекарственных препаратов железа полное и устойчивое выздоровление наступает лишь у 41,3% больных. В связи с этим поиск новых подходов, средств и методов лечения ЖДА остается чрезвычайно актуальным. Ряд ранее проведенных научных исследований показал, что ЖДА, как заболевание, в подавляющем большинстве встречающееся у женщин, имеет связь с половыми гормонами. Показано, что эстрогены подавляют гемопоэз, а прогестерон и гонадотропины стимулируют его. Резистентность к терапии также значительно чаще наблюдается среди женщин. Однако до настоящего времени большинство исследований

Abstract. The comparative analysis of efficiency of ferriferous preparations as monotherapy is carried out and at their combination to a progesterone, chorionic honadotropines and dufastones. At monotherapy fenules the gain of hemoglobin made patients of heavy degree iron deficient of the anemia (IDA) $1,80 \pm 0,17$ g/l/24h., ferroplexes $2,15 \pm 0,16$ g/l/24h. At a combination of these preparations to a progesterone the gain has made $2,36 \pm 0,18$ g/l/24h., with chorionic honadotropines — $1,71 \pm 0,13$ g/l/24h. The greatest gain of hemoglobin is revealed at a combination of ferriferous preparations with dufastones — $2,75 \pm 0,13$ g/l/24h.

Key words: IDA, treatment, fenuls, ferroplex, progesterone, chorionic honadotropini, dufastoni.

данного плана носит экспериментальный характер, а клинические исследования единичны, что свидетельствует об актуальности проведения таких исследований.

В связи со сказанным целью данного исследования является проведение сравнительного анализа эффективности железосодержащих препаратов в виде монотерапии и при их сочетании с прогестероном, хорионическим гонадотропином и дюфастоном.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования послужили больные (женщины) ЖДА, проходящие лечение в гематологическом отделении РКБ. Под наблюдением находилось 111 больных ЖДА фертильного возраста. Исследование эндокринного профиля проводилось на базе ЦНИЛ ДГМА и в РДЦ МЗ РД.

Критериями включения в группу наблюдения служили: снижение уровня гемоглобина ($Hb < 110$ г/л), наличие гипохромии (цветовой показатель $< 0,85$) и микроцитоза, снижение уровня сывороточного железа и ферритина менее нижней границы нормы (по использованной методике

сывороточное железо < 10 мкмоль/л и ферритин (до менопаузы) < 22 нг/мл).

Критериями исключения больных из исследования служили: наличие онкологического заболевания, множественной миеломы, подозрение на наличие дефицита фолиевой кислоты и витамина В₁₂, лейкопения, лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, ретикулоцитоз, тромбоцитопения и увеличение СОЭ, проводившиеся гемотрансфузии при тяжелой постгеморрагической анемии, сопутствующая лекарственная терапия, наличие инфекционных заболеваний.

Для уточнения причины ЖДА проводилось тщательное обследование, особенно желудочно-кишечного тракта (для исключения возможного источника кровопотери), рентгенологическое и эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта, проктологическое обследование, УЗИ органов брюшной полости; консультации у гинеколога для исключения противопоказаний перед назначением прогестерона и хорионического гонадотропина, а также исследование кала на скрытую кровь и яйца глистов. На каждого пациента заполнялась специальная анкета-история болезни.

Степень тяжести ЖДА определяли в соответствии с рекомендациями ВОЗ: ЖДА легкой степени — Hb 110–90 г/л, средней тяжести — 89–70 г/л и тяжелой степени — <70 г/л. Все пациенты случайным методом были разделены на 4 группы. Контрольную группу составили больные, которым назначались только препараты железа. Больные получавшие гормоны в сочетании с препаратами железа составили соответственно 2-ю, 3-ю и 4-ю группы.

Пациенты контрольной группы получали препараты, содержащие разные соли железа — ферроплекс (34 больных), фенюльс (44 больных). Пациентам 2 группы назначали хорионический гонадотропин 1000 ед. внутримышечно, ежедневно во вторую половину менструального цикла (всего 5 инъекций), в сочетании с препаратами железа (19 больных). Пациенты 3 группы получали 1% раствор прогестерона внутримышечно через день во вторую половину менструального цикла (всего 6 инъекций) в сочетании с препаратами железа (33 больных). Пациентам 4 группы назначали дюфастон внутрь по 10 мг 2 раза в день с 11 по 25 день менструального цикла в сочетании с препаратами железа (15 больных).

Клинический анализ крови с измерением уровня Hb, подсчетом количества эритроцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, определением цветового показателя и СОЭ выполнялся в лаборатории ЦНИЛ ДГМА до начала и после окончания курса лечения. Уровень сывороточно-

го железа и общей железосвязывающей способности колориметрическим способом и ферритин сывотки крови радиоиммунным методом определяли в биохимической лаборатории Республиканского диагностического центра Дагестана. Каждое обследование включало: анализ жалоб пациента, выяснение обстоятельств, которые могли служить причиной развития ЖДА (кровопотери, наличие мено- и метроррагий, количество, течение и осложнения предыдущих беременностей, характер питания, средовые факторы), особенности полового развития (срок менархе, характер и длительность менструаций), определение уровня гемоглобина, эритроцитов, цветового показателя, определение показателей обмена железа, сывороточного железа, ферритина и общей железо-связывающей способности сывотки крови. Критериями эффективности ферротерапии служил суточный прирост гемоглобина, при этом эффективным лечение считалось при наличии суточного прироста гемоглобина не менее 1 г/л/сутки [3]. Кроме того, определялся процент эффективности ферротерапии по соотношению частоты эффективного и неэффективного лечения.

Статистическая обработка полученного материала проводилась при помощи электронных таблиц «Excell-97» компьютерной программы «Windows» с использованием критерия Стьюдента.

Результаты. Для оценки эффективности моно- и сочетанной терапии препаратами железа нами проводился анализ в группе наиболее тяжелых больных (Hb ниже 70 г/л). Таких больных среди обследованных оказалось 73. В целом, в группе больных, получавших фенюльс (13 человек с анемией тяжелой степени), суточный прирост Hb оказался $1,57 \pm 0,17$ г/л. Среди них у 3 больных лечение оказалось неэффективным. Процент эффективности составил 76,9. У больных тяжелой степени прирост Hb в сутки в данной группе составлял $1,80 \pm 0,17$ г/л.

В группе, получавших ферроплекс, больных с тяжелой степенью ЖДА оказалось 14. Неэффективным лечение было только у 2 из них. В группе в целом суточный прирост Hb составлял $1,95 \pm 0,20$ г/л, а процент эффективности 85,7. Суточный прирост Hb у больных анемией тяжелой степени составлял $2,15 \pm 0,16$ г/л.

В группе, получавших прогестерон в сочетании с препаратами железа, больных с анемией тяжелой степени оказалось 26 человек. У них суточный прирост Hb составлял $2,23 \pm 0,18$ г/л. У 2 больных лечение оказалось неэффективным. Процент эффективности сочетанной терапии в данной группе оказался равным 92,3. У больных тяжелой степени суточный прирост Hb составлял $2,36 \pm 0,18$ г/л.

В группе, получавших сочетанное лечение с хорионическим гонадотропином, больных с тяжелой степенью ЖДА оказалось 9. Неэффективным лечение оказалось только у 1 больной. В группе в целом суточный прирост Hb составлял $1,61 \pm 0,15$ г/л, а процент эффективности 88,9. Суточный прирост Hb в группе с тяжелой формой анемии составлял $1,71 \pm 0,13$ г/л.

В группе, получающей дюфастон, наряду с препаратами железа, больных с тяжелой степенью ЖДА было 11. У 1 больной лечение оказалось неэффективным. В целом в этой группе больных суточный прирост Hb составил $2,61 \pm 0,12$ г/л, а процент эффективности 90,9. Суточный прирост Hb у тяжелых больных составлял $2,75 \pm 0,13$ г/л.

Обсуждение. Ряд ранее проведенных экспериментальных и клинических исследований [1, 6 и др.] показали, что добавление к лечению ЖДА эстрогенов в целом угнетает кроветворение, а прогестерона и хорионического гонадотропина — стимулирует.

Наше исследование частично подтверждает данные вышеприведенных работ. Показано, что, действительно, прогестины, в частности прогестерон и его аналог дюфастон, применяемые наряду с железосодержащими препаратами, высокоэффективны в лечении ЖДА. Прогестерон в 1,3 раз, а дюфастон в 1,5 раза повышают суточную эффективность фенюльса и в 1,1 и 1,3 соответственно ферроплекса и 1,2 и 1,4 раза соответственно суммированного эффекта обеих препаратов. Различия по приросту гемоглобина в контрольной и опытной группах при лечении с добавлением этих препаратов статистически достоверны.

В настоящее время нет единого мнения относительно механизма влияния прогестинов на ге-

мопоэз. Имеется мнение [1, 4], что увеличение количества эритроцитов при их приеме обусловлено влиянием на обмен железа, показателем чего является наблюдаемое при их применении повышение содержания сывороточного железа и коэффициента насыщения сидерофиллина.

Рассматриваются также иные механизмы [7], по которым прогестерон тормозит захват железа крови клетками ретикуло-эндотелиальной системы. Это способствует повышению содержания железа в сыворотке крови и облегчает его участие в гемоглобинообразовании в костном мозге. Этот фундаментальный вопрос гемостимулирующего действия прогестинов нуждается в дальнейшем изучении, однако полученные данные уже сегодня могут быть использованы в клинике.

Добавление к ферротерапии хорионического гонадотропина не привело к увеличению прироста гемоглобина по сравнению с монотерапией препаратами железа.

Выводы.

1. Сравнительная оценка действия препарата фенюльс и ферроплекс при ЖДА выявила большую эффективность ферроплекса в группе больных тяжелой степени анемии, хотя различие в группах было недостоверным.

2. Добавление дюфастона к традиционной ферротерапии оказывает достоверное увеличение эффекта.

3. Данное исследование не подтвердило эффективность добавления хорионического гонадотропина к ферротерапии при лечении ЖДА.

4. Учитывая малое число наблюдений, результаты данного исследования не могут претендовать на свою окончательную достоверность, и исследования следует продолжить. Однако выявленные тенденции могут быть учтены в клинике и терапии ЖДА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абусуев С. А. Питание и кровь. — Махачкала, 1974. — 69 с.
2. Богданова О. М., Пашенко И. Г. Сравнительная оценка эффективности лечения ЖДА у больных пожилого и старческого возраста препаратами солевого железа и гидроксид-полимальтозного комплекса // Гематол. и трансфузиол, 2004. № 1. — С. 29–33.
3. Верткин А. М., Городецкий В. В., Годулян О. В. Сравнительная эффективность и переносимость различных железосодержащих препаратов у больных железодефицитной анемией // Рус. мед. журн., 2004. № 5. — С. 309–315.
4. Гаджиев Х. А., Абусуев С. А. Влияние эстрогенов на кроветворение при железодефицитных неврозах // Тез. науч. конф. Дагмединститута. — Махачкала, 1971. — С. 113–114.
5. Дворецкий Л. И. Клинические рекомендации по лечению больных железодефицитной анемией // Рус. мед. журн., 2004. № 14. — С. 893–897
6. Рябов С. И. Гормонотерапия заболеваний системы крови. — Л.: Медицина, 1968. — 127 с.
7. Meduri и соавт. (1957) (цитируются по С. И. Рябову, 1968).

«ПАТОЛОГИЯ ГЕМОСТАЗА — ОБЩЕКЛИНИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА»

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

Санкт-Петербург

14–15 ноября 2013 года

Организаторы:

Федеральное медико-биологическое агентство
Федеральное государственное бюджетное учреждение Российский НИИ гематологии
и трансфузиологии ФМБА России

Оргкомитет конференции:

Председатель оргкомитета:

Уйба В. В., руководитель ФМБА России, доктор медицинских наук, профессор

Заместители председателя оргкомитета:

Киселев М. Ф., заместитель руководителя ФМБА России, доктор биологических наук, профессор;

Чечеткин А. В., директор ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, доктор медицинских наук, профессор;

Бессмельцев С. С., заместитель директора ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России по научной работе, доктор медицинских наук, профессор;

Папаян Л. П., руководитель лаборатории свертывания крови ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, доктор медицинских наук, профессор

Члены оргкомитета:

Вареник В. И., начальник Управления организации научных исследований ФМБА России, кандидат химических наук;

Головина О. Г., ведущий научный сотрудник лаборатории свертывания крови ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, кандидат биологических наук;

Гребенникова И. В., младший научный сотрудник лаборатории свертывания крови ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России;

Кацадзе Ю. Л., ведущий научный сотрудник лаборатории свертывания крови ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, доктор медицинских наук, профессор;

Кобилянская В. А., старший научный сотрудник лаборатории свертывания крови ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, кандидат биологических наук;

Левитов А. Т., начальник Управления организации научных исследований ФМБА России, кандидат медицинских наук;

Матвиенко О. Ю., научный сотрудник лаборатории свертывания крови ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, кандидат медицинских наук;

Морозова Т. В., научный сотрудник лаборатории свертывания крови ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, кандидат медицинских наук;

Полозков И. М., начальник Управления организации медицинской помощи ФМБА России;

Смирнова О. А., старший научный сотрудник лаборатории свертывания крови ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, кандидат медицинских наук;

Тарковская Л. Р., старший научный сотрудник лаборатории свертывания крови ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, кандидат биологических наук;

Шмелева В. М., ведущий научный сотрудник лаборатории свертывания крови ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, доктор медицинских наук.

ТРОМБОФИЛИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Белякова И. В., Воробьева Н. А.

ФГБУ Северный филиал ГНЦ МЗ РФ, г. Архангельск

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЯ ТРОМБОФИЛИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Актуальность. Наряду с общеизвестными факторами риска развития ИБС большой интерес представляют комплексные исследования показателей системы гемостаза. В последнее десятилетие возрос интерес к изучению «новых» факторов риска, а именно — тромбофилических состояний.

Цель исследования. Выявить частоту проявлений тромбофилических нарушений у пациентов с острым инфарктом миокарда в разных возрастных группах.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты мужского пола, госпитализированные в ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич» с диагнозом ОИМ в период с 1.09.2010 по 31.12.2010 (n=41). Всем пациентам выполнено генетическое исследование системы гемостаза (F I 455, F II 20210, FV1691, MTHFR 677, PAI-1675, GrIIIa) в молекулярно-генетической лаборатории ЦНИЛ СГМУ. Для математической обработки результатов исследования использовался пакет компьютерной программы SPSS for Windows (версия 18). Для описания связи категориальных переменных использовались таблицы сопряженности и критерий хи-квадрат, точный метод расчета независимости «Монте-Карло», Фишера и коэффициентов «Фи», Крамера.

Результаты исследования. Возраст пациентов Me 55 [45,0; 60,25] лет. У 66,7% пациентов выявлены различные сочетания генетических полиморфизмов. Гетерозиготная мутация в гене FV1691 G/A выявлена в 2,4% случаев, полиморфизм в гене MTHFR 677 — в 35,7% случаев, где гетерозиготное носительство составило 23,8% случаев, гомозиготное — 11,9%. Полиморфизм в гене GrIIIa определен в 33,3% случаев, гетерозиготное носительство у 26,2%, гомозиготное у 7,1% пациентов. Полиморфизм в гене F I 455 у 35,7% пациентов, гетерозиготное носительство — 28,6%, гомозиготное — 7,1%. Полимор-

физм в гене PAI-1675 — 71,4% случаев, гетерозиготное носительство у 47,6% пациентов, гомозиготное — у 23,8% пациентов. Гетерозиготная мутация в гене F II 20210 выявлена у 4,8% пациентов. Мы ранжировали группы по возрасту возникновения ОИМ до 46 лет (n=12) и старше 45 лет (n=29), проследив частоту встречаемости вышеизложенных генетических полиморфизмов. В группе пациентов с ОИМ до 46 лет случаи гетеро- и гомозиготных полиморфизмов встречались чаще, но статистически значимых различий не было. Так мутация в гене FV1691 — χ^2 — 2,477, $p = 0,166$, точный метод Фишера — 0,293, метод Монте-Карло — 0,296, коэффициент «Фи» — 0,246, коэффициент Крамера — 0,246. Полиморфизм в гене MTHFR 677: χ^2 — 0,039, $p = 0,98$, метод Фишера — 0,209, Монте-Карло — 1,0, коэффициент «Фи» — 0,31, Крамера — 0,31. Гетерогенная мутация в гене F II 20210 G/A: χ^2 2,477, $p = 0,166$, метод Фишера — 0,293, Монте-Карло — 0,296, коэффициент «Фи» — 0,246, Крамера — 0,246. Полиморфизм в гене F I 455: χ^2 3,966, $p = 0,138$, метод Фишера — 3,440, метод Монте-Карло — 0,171, коэффициент «Фи» — 0,311, Крамера — 0,311. Полиморфизм в гене PAI-1675: χ^2 0,183, $p = 0,913$, метод Фишера — 0,311, Монте-Карло — 1,0, коэффициент «Фи» — 0,067, Крамера — 0,067. Полиморфизм в гене GrIIIa: χ^2 0,443, $p = 0,801$, метод Фишера — 0,843, Монте-Карло — 1,0, коэффициент «Фи» — 0,104, Крамера — 0,104.

Выводы. Наиболее значимая связь выявлена между возрастным фактором и множественным сочетанием вариантов полиморфизма в системе гемостаза — χ^2 4,828, $p = 0,305$, метод Фишера — 4,410, Монте-Карло — 0,342, коэффициент «Фи» — 0,343, Крамера — 0,343, а также полиморфизмом в гене фибриногена — χ^2 3,966, $p = 0,138$, метод Фишера — 3,440, метод Монте-Карло — 0,171, коэффициент «Фи» — 0,311.

Гусева Г. Н., Воронова И. Л., Павлова Т. В., Хохлунов С. М.

Самарский государственный медицинский университет,
Самарский областной клинический кардиологический диспансер, г. Самара

АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ: РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Длительное использование двойной анти-тромбоцитарной терапии (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел) рекомендовано всем пациентам после выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациентов с острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента ST (ОКСПСТ) при отсутствии противопоказаний. Однако пациенты далеко не всегда выполняют рекомендованный режим тромбопрофилактики после выписки из стационара.

Целью исследования был анализ адекватности антитромбоцитарной терапии у пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий с использованием голо-металлических стентов в 2012 году, после выписки из стационара.

Материалы и методы. За 2012 год ЧКВ с имплантацией голо-металлических стентов было выполнено у 380 пациентов с ОКСПСТ. Из них 7 пациентов умерли в стационаре в ранние сроки после вмешательства. Всем выписавшимся пациентам был рекомендован режим двойной антитромбоцитарной терапии в течение 6 месяцев. Нами были предприняты попытки связаться по телефону с остальными 373 пациентами. Телефонный опрос удалось провести среди 317 человек, данные анкетирования которых и были включены в анализ.

Результаты. По результатам опроса установлено, что после выписки из стационара умерли ещё 12 человек. Достоверно установить режим приёма препаратов и их торговые названия при телефонном контакте с родственниками умерших не удалось.

Из оставшихся 305 пациентов 245 человек (80,4%) не изменяли рекомендованный режим приёма антитромбоцитарных препаратов, 60 прерывали приём вследствие обострения

хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, дороговизны препарата клопидогрел, развития эпизодов кровоточивости, недостаточной информированности о необходимой продолжительности приёма.

После выписки из стационара большинство пациентов использовали отечественный препарат с торговым названием «Клопидогрел Ратиофарм». Оригинальные препараты «Плавикс» и «Коплавикс» постоянно принимали 73 человека, что составило 23,9% от всех пациентов, участвовавших в опросе. Заменяли оригинальный препарат на генерический через 1–3 месяца лечения 17 человек, что составило 30,4% от общего количества пациентов, изначально принимавших «Плавикс», при этом причиной замены у всех пациентов была дороговизна оригинального препарата. Остальные пациенты принимали генерические клопидогрелы «Зилт», «Лопирел», «Эгитромб», «Плагрил», «Клопидогрел Тева» и «Листаб», при этом неоднократно проводилась замена одного генерика другим. Один пациент в составе комбинированной антитромбоцитарной терапии постоянно принимал тикагрелор («Брилинта»).

Признаки малой кровоточивости (появление петехий и экхимозов) отмечали 23,7%, что не приводило к отмене препаратов. Эпизоды большой кровоточивости отмечены у 2 пациентов (кровохаркание и геморроидальное кровотечение), что привело к отмене клопидогрела.

Выводы. После выписки из стационара большинство пациентов соблюдают рекомендованный режим антитромбоцитарной терапии.

На амбулаторном этапе лечения пациенты отдают предпочтение генерическим клопидогрелам.

Демьяненко А. В.¹, Сорока В. В.¹, Чечулов П. В.¹ Капустин С. И.²

¹ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе,

² ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА, Санкт-Петербург,

РОЛЬ ДНК-ПОЛИМОРФИЗМОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РИСКОМ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ, В ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Основной причиной венозного тромбоза (ВТЭ) в молодом возрасте принято считать наследственные тромбофилии. Однако вопрос об их влиянии на тяжесть и исход заболевания остается спорным.

Цель. Выявить гетерогенные различия наследования ДНК-полиморфизмов, ассоциированных с риском ВТЭ, у пациентов молодого возраста (до 45 лет) с различной степенью тяжести хронической венозной недостаточности (ХВН) по СЕАР₀₋₆. Определить их роль в формировании тяжелой степени ХВН (СЕАР₄₋₆).

Материал и методы. Нами был проведен ретроспективный «случай-контроль» анализ 120 пациентов молодого возраста (до 45 лет), перенесших острый эпизод ВТЭ — тромбоз глубоких вен и/или тромбоз эмболию легочной артерии (ТГВ и/или ТЭЛА) в период с 2000 по 2011 гг. Мужчин было 57 (47,5%), женщин 63 (52,5%), средний возраст составил 37,42 (10–45). Из общей группы 67 пациентов (55,8%) прошли молекулярно-генетическое исследование на носительство ДНК-полиморфизмов 9 генов, кодирующих плазменные факторы гемостаза: α -, β -субъединицы F1, FII, FV, FXII, FXIII, PAI-1, TPA, EPCR, которым соответствуют полиморфизмы –455 G/A, Thr312Ala, 20210 G/A, 1691 G/A, 46 C/T, Val34Leu, –675 4G/5G, 311 п.н. I/D, Ser219Gly. Из данной группы в 76,1% случаях был диагностирован изолированный ТГВ (N=51), в остальных — ТГВ, осложненный ТЭЛА, (23,9%, N=16). Пациенты были разделены на две группы в соответствии с тяжестью ХВН — легкой (СЕАР₀₋₃), либо тяжелой (СЕАР₄₋₆), в которых проводился сравнительный анализ исследуемых полиморфизмов. Критериями оценки тяжести ХВН служили жалобы пациентов и объективные признаки в соответствии с клинической шкалой СЕАР₀₋₆. Идентификацию аллельных вариантов исследуемых генов осуществляли методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом. Все данные были проанализированы с помощью статистического пакета SPSS (SPSS, версия 17.0; SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Для оценки различий между группами была использована таблица

сопряженности с определением коэффициента Хи-квадрат и «отношения шансов» (OR) с 95% доверительным интервалом (CI). Статистическая значимость определялась, как $p < 0,05$. Для определения роли полиморфизмов в формировании тяжелой степени ХВН (СЕАР₄₋₆) был проведен дискриминантный анализ.

Результаты. В исследуемой группе (N=67) тяжелая степень ХВН (СЕАР₄₋₆) была выявлена в 22,4% случаях (N=15), у остальных пациентов — легкая степень тяжести ХВН (СЕАР₁₋₃), 77,6% (N=52). При определении гетерогенных различий наследования изучаемых нами ДНК-полиморфизмов в двух группах пациентов (легкой и тяжелой степени ХВН) были выявлены значимые различия в распределении генотипов. Так, риск тяжелой степени ХВН увеличивался в 4 раза при гетерозиготном наследовании гена протромбина 20210 G/A (33,3% против 7,7%, OR=4,3; CI: 1,3–14,1; $p=0,010$). Доля гетерозигот по FV Leiden в группе тяжелой ХВН также превышала в 2,5 раза таковую среди пациентов с легкой степенью тяжести ХВН (33,3% против 13,5%, OR=2,6; CI: 0,9–7,09; $p=0,057$). Подобная связь с тяжелой степенью ХВН была выявлена при гомозиготном носительстве FXIII 34Leu/Leu. Обладатели такого генотипа имели 6-кратное увеличение риска развития тяжелой степени ХВН (13,3% против 1,9%, OR=6,9; CI: 0,70–67,5; $p=0,057$). По другим полиморфизмам значимых различий между группами не было обнаружено. Однако после проведения дискриминантного анализа с включением дополнительных критериев (клинических и приобретенных) ни один из исследуемых нами ДНК-полиморфизмов не оказал значимой роли на исход заболевания, вероятно, из-за небольшого количества пациентов в группах.

Выводы. Несмотря на существенный вклад наследственных факторов риска в этиопатогенез венозного тромбоза, наиболее значимые ДНК — полиморфизмы, по всей видимости, не играют решающей роли в развитии тяжелой степени хронической венозной недостаточности у пациентов молодого возраста. Необходимы дополнительные исследования.

Ершова Л. И.¹, Ахуба Л. О.², Сабекия Ж. Д.², Мещерякова Л. М.¹, Гапонова Т. В.¹

¹ ФГБУ Гематологический научный центр МЗ России, Москва;

² НИИ экспериментальной патологии и терапии Академии наук Абхазии, Сухум

РИСК ЛЕЙКОЦИТЗАВИСИМЫХ ТРОМБОЗОВ ГИПЕРАГРЕГАЦИОННОГО ЭРИТРОЦИТАРНОГО ГЕНЕЗА ПРИ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ

Согласно современной концепции истинная полицитемия (ИП) относится к группе гематогенных тромбофилий или предтромботических состояний с угрозой развития острых и рецидивирующих тромбозов в сосудах различной локализации и калибра. Имеющиеся в литературе сведения касаются преимущественно изменений системы гемостаза, реже макрореологических нарушений преимущественно полицитемического происхождения. Не уделяется внимание микрореологии, коагрегационным процессам, в частности, влиянию лейкоцитов на такие важные изменения показателей текучести крови, как агрегация (деагрегация) эритроцитов, их деформируемость. В то время как лейкоциты могут участвовать в этих процессах как непосредственно, так и посредством выделяемых цитокинов. Участие лейкоцитов в реологических процессах связано в основном с тем, что диаметр лейкоцитов существенно превосходит диаметр внутреннего просвета капилляров большинства тканей. Вязкоэластичные свойства лейкоцитов снижены, объясняется это особенностями жесткой внутренней структуры. Также важную роль играет способность лейкоцитов адгезировать к клеткам эндотелия.

Нами выявлено при ИП увеличение асимптотической вязкости крови, плазмы, скорости

образования линейных агрегатов эритроцитов, нарушение процессов их деагрегации (гидродинамическая прочность агрегатов эритроцитов увеличивается на 27%). При снижении в крови количества лейкоцитов наблюдается дальнейшее повышение ригидности эритроцитов, ускоряется время образования линейных агрегатов, усиливается гидродинамическая прочность агрегатов в 2,1 раза и прочность самых крупных из них.

Эти изменения свидетельствуют о том, что при истинной полицитемии наблюдается микрогемореологические нарушения, патогенетически обусловленные не только полицитемически зависимыми параметрами нарушения реологии крови, как показано ранее, но и выраженным гиперагрегационным синдромом, причем при снижении количества лейкоцитов наблюдается ухудшение микрореологических свойств крови, активация агрегации эритроцитов, снижение их деагрегации, сладж-синдром, что необходимо учитывать при проведении специфической терапии, включая препараты реологического действия. Это в свою очередь будет способствовать улучшению текучести крови не только на уровне крупных сосудов, но и в зоне микроциркуляции, снижая замедление кровотока и генерацию тромбообразования.

Ефремова О. В.¹, Мамаев А. Н.¹, Елыкомов В. А.¹, Костюченко Г. И.¹, Косинова М. В.², Летуева М. Н.¹, Белозеров Д. Е.¹

¹ КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул

² КГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница», г. Кемерово

МАРКЕРЫ ТРОМБОФИЛИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — миелопролиферативное заболевание, характерной особенностью которого является наличие филадельфийской хромосомы. По данным литературы известно, что при миелопролиферативных заболеваниях часто встречаются жизнеугрожающие тромботические осложнения. В настоящее время

в терапии ХМЛ применяются ингибиторы BCR-ABL зависимой тирозинкиназы — иматиниба мезилат, дазатиниб, нилотиниб. Целью представленной работы является изучение особенностей системы гемостаза и выявление маркеров тромбофилических состояний при лечении хронического миелолейкоза иматиниба мезилатом (ИМ).

Использованные методы. Мы оценили состояние системы гемостаза у 51 больных ХМЛ на фоне терапии ингибитором тирозинкиназы иматиниба мезилатом. Изучали следующие показатели системы гемостаза: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ); протромбиновое время свертывания; тромбиновое время коагуляции; фенантролиновый тест для определения растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК); содержание фибриногена в плазме кинетическим методом по Clauss; определение активности антитромбина III; активность протеина С в плазме крови; функция тромбоцитов изучалась аппаратными методами, в основе которых принцип световой агрегометрии Борна, с использованием индукторов агрегации (АДФ, адреналин, коллаген, ристоцетин). Дополнительно определяли следующие показатели: уровень D-димера, антикардиолипиновые антитела, антитела к β_2 -гликопротеину-I, антиген фактора Виллебранда, полиморфизмы генов, контролирующих синтез коагуляционных факторов V, II, а также PAI-1 и MTHFR (F5: 1691G/A; F2: 20210G/A; SERPINE1: -6754G/4G; MTHFR: 677 C>T). Исследование периферической крови проводили при помощи гематологического анализатора. Контрольная группа была сформирована из 50 здоровых доноров.

Результаты. Нами было установлено, что у пациентов на фоне терапии ХМЛ имеется активация системы коагуляционного гемостаза и фибринолиза, что документируется статистически значимым повышением уровней D-димера ($578,1 \pm 850,5$ у исследуемой группы и $210,1 \pm 99,3$ у контрольной группы $P=0,041$), растворимых фибрин-мономерных комплексов ($9,3 \pm 4,0$ и $3,4 \pm 1,2$ соответственно, $P < 0,001$) и протеина С ($135,0 \pm 16,3$ у больных ХМЛ и $101,6 \pm 15,5$ в контрольной группе $P < 0,001$).

Мы исследовали частоту генетических полиморфизмов, ассоциированных с развитием тромботических нарушений, в том числе, лейденской мутации. У 18 больных наблюдались данные полиморфизмы, что составило 35,3% от всего числа больных ХМЛ. Наиболее часто наблюдается гомозиготная мутация гена, ответственно-

го за синтез PAI-1-6754G/4G (29,4%). Мутация в гене F5 (Лейден) встречалась у 2 пациентов (гетерозиготный и наиболее редкий гомозиготный вариант), мутация в гене протромбина (F2) также была выявлена у одного пациента. При этом мы не учитывали мутацию гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) C677T, поскольку полиморфизм этого гена в настоящее время не рассматривается специалистами, как доказанный маркер тромбофилического состояния.

Мы оценили частоту обнаружения антифосфолипидных антител, прежде всего антикардиолипиновых и аутоантител к β_2 -гликопротеину-I, при лечении хронического миелолейкоза ИМ. Частота обнаружения антифосфолипидных антител составила 9,8%, при этом в 3,9% наблюдался высокий титр.

При оценке гипергомоцистеинемии, считающейся по данным литературы изолированным фактором риска тромбозов, были получены следующие результаты. У 12 пациентов ХМЛ, что составило 23,5%, уровень гомоцистеина был более 15 мкмоль/л. При этом только у одного пациента уровень гомоцистеина был более 50 мкмоль/л.

Таким образом, мы обнаружили немало пациентов, имеющих врожденную или приобретенную предрасположенность к тромботическим нарушениям, однако лишь у одного пациента (2,0%) с гетерозиготным носительством мутации протромбина (F2: G20210A) в дебюте хронического миелолейкоза развился опасный тромбоз магистральных артерий, т.е. реализовалась указанная генетически детерминированная предрасположенность.

Заключение. У пациентов, страдающих ХМЛ, на фоне таргетной терапии ИМ имеется активация системы гемостаза, что документируется повышением у этой группы больных уровней растворимых фибрин-мономерных комплексов, D-димера и протеина С. Состояния, при которых высок риск развития нарушений тромботической этиологии при лечении ИМ, встречаются нередко, однако тромбозы не являются частым осложнением у пациентов ХМЛ на фоне терапии иматиниба мезилатом.

Капустин С. И., Полякова А. П., Дрижун Ю. С., Морозова Т. В., Каргин В. Д., Папаян Л. П.

ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ РЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОГО ТОНУСА НА РИСК ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЭМБОЛИЗМА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Введение. Венозный тромбоемболизм (ВТ) представляет серьезную медико-социальную проблему для России, стран Европы и США. В последние годы наблюдается феномен «омоложения» сердечно-сосудистой патологии, в том числе, и ВТ. Патогенез ВТ носит многофакторный характер — наряду с традиционными факторами риска (травма, оперативное вмешательство, беременность, роды, прием гормональных препаратов и др.), значительную роль в его возникновении играет генетическая предрасположенность, или наследственная тромбофилия (НТ). Помимо классических форм НТ (дефицит естественных антикоагулянтов, мутации в генах факторов II и V свертывания крови), на риск развития ВТ существенное влияние может оказывать аллельный полиморфизм генов различных метаболических систем, вовлеченных в регуляцию системы кровообращения. Особый интерес представляет вариабельность генов, связанных с поддержанием сосудистого тонуса, в частности, компонентов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). Целью данной работы явилось изучение особенностей полиморфизма генов ангиотензиногена (AGT), ангиотензин-превращающего фермента (ACE), рецептора ангиотензина II 1-го типа (AGTR1) и eNOS у больных с ранним (до 45 лет) дебютом ВТ.

Материалы и методы. В настоящее ретроспективное исследование были включены: 181 пациент с ВТ (средний возраст группы — 34,0±8,6 лет) и 156 человек без тромботических осложнений в анамнезе (контрольная группа — КГ). Детекцию аллельных вариантов генов AGT (T 704C), ACE (Ins/Del), AGTR1 (A1166C) и eNOS (T-786C) осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим

рестрикционным анализом. При статистической обработке данных использовалась программа GraphPad Prism 5.0. Различия в распределении аллелей и генотипов оценивались с помощью точного метода Фишера.

Результаты. Распределение аллелей и генотипов генов регуляции сосудистого тонуса у больных с ВТ, не имеющих мутаций в генах факторов II и V, равно как и у пациентов с мутацией G20210A в гене протромбина, не имело существенных отличий от такового в КГ. В то же время, в группе больных была обнаружена положительная ассоциация между носительством Лейденской мутации и генотипом eNOS — 786CC (OR=3,2; 95% CI: 1,3–7,5; p=0,01). Данный вариант гена eNOS встречался значительно чаще у пациентов с мутацией FV Leiden, чем у больных с нормальными генотипами факторов II и V (29,7% против 13,1%, соответственно, OR=2,8; 95% CI: 1,2–6,7; p=0,024). Кроме того, «неблагоприятные» варианты генов РАС также обнаруживались с более высокой частотой у пациентов с Лейденской мутацией. В частности, одновременное носительство генотипов ACE Del/Del и AGT 704CC наблюдалось в этой группе лиц почти в 5 раз чаще, чем у больных, не имевших классических форм НТ (15,2% против 3,1%, соответственно, OR=5,6; 95% CI: 1,4–22,3; p=0,018). Стоит отметить, что ни вариант eNOS — 786CC, ни сочетание «ACE Del/Del — AGT 704CC» не были выявлены у пациентов, имевших мутацию в гене протромбина и нормальный генотип фактора V.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что полиморфизм генов регуляции сосудистого тонуса может оказывать влияние на риск развития ВТ в молодом возрасте у лиц с Лейденской мутацией.

Каражанова Л. К., Капакова М. А.

Государственный медицинский университет, г. Семей, Казахстан

КЛИНИКО-ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНСУЛЬТА

Цель исследования. Совершенствование стратегии первичной и вторичной профилактики инсульта путем изучения патофизиологических и гемостазиологических аспектов заболевания.

Материалы и методы исследований. Всего обследовано 338 больных с ишемическим инсультом (ИИ). Возраст больных находился в пределах от 25 до 85 лет (средний возраст $61,8 \pm 11,6$ лет), из них мужчины составили 221 (65,45%), женщины 117 (34,6%). Наиболее распространенной локализацией ишемических инсультов являлся инфаркт в бассейне средней мозговой артерии — 10,3% (35 из 338 человек), вертебрально-базиллярной системе — 11,5% (39 из 338 человек), в системе внутренней сонной артерии — 3,8% (13 из 338 человек).

Результаты. Показатели сосудисто-тромбоцитраного звена у больных ИИ характеризовались гиперагрегацией и активацией тромбоцитов, о чем свидетельствует достоверное увеличение индекса максимальной агрегации тромбоцитов, при стимулировании АДФ (10^{-6} М), $p < 0,05$, достоверное повышение индекса дезагрегации тромбоцитов (ИДТ) $26,1 \pm 2,1\%$ против $11,3 \pm 1,7\%$ нормы ($p < 0,05$), указывающее на преобладание обратимой формы агрегации тромбоцитов. Важным является обнаружение увеличения уровня фактора Виллебранда (ФВ) по сравнению с контролем ($p < 0,05$), что подтверждает наличие повреждения эндотелия. Уменьшение активности АТIII у больных ИИ свидетельствовало о дефиците противосвертывающих механизмов, ($p < 0,05$). Комплексное изучение показателей системы фибринолиза, с точки зрения оценки общей фибринолитической активности, выявило значительную депрессию фибринолиза ($p < 0,01$). Важным этапом исследования явилось выявление у больных ИИ существенного повышения уровня продуктов деградации фибриногена, растворимых фибриномономерных комплексов, по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Также, при ИИ имело место повышение ИДТ $23,3 \pm 5,1\%$ против $11,3 \pm 1,7\%$ нормы ($p < 0,05$), что указывает что в ИИ имеет место присутствие ДВС синдрома.

Таким образом, ключевыми нарушениями системы гемостаза при инсульте являются повреждение эндотелия, активация тромбоцитов,

снижение уровня естественных антикоагулянтов и фибринолиза.

Данные лабораторного исследования маркеров антифосфолипидного синдрома (АФС) свидетельствуют, что у больных ИИ они встречаются чаще, чем у здоровых лиц. Так, совокупная частота положительного волчаночного антикоагулянта (ВА) составила 2,7%, а антифосфолипидные антитела (АФА) не определялись ни у одного здорового обследованного. Среди больных ИИ распространенность ВА достигала 14%, АФА — 9%. ВА и АФА одновременно обнаружены в крови у 21 (7,9%) больных ИИ (12 женщин и 9 мужчин). У всех 21 больных с АФС, обнаружено снижение количества тромбоцитов, наряду с инсультом имелись в анамнезе АГ (15 человек), периодическая протеинурия у 6 человек, трофические язвы конечностей у 9 человек, инфаркты миокарда у 7 человек, рецидивирующие самопроизвольные выкидыши у 8 из 14 женщин. На основании вышеизложенных клинико-лабораторных данных мы пришли к заключению, что у 21 больных имеет место первичный антифосфолипидный синдром. При сравнении возрастных данных больных инсультом на фоне АФС и больных инсультом без АФС, выявлено, что у больных инсультом на фоне АФС, происходит раннее развитие инсульта без сопутствующей патологии в более молодом возрасте, $p < 0,05$. Это свидетельствует о значимости наличия АФС в патогенезе нарушений мозгового кровообращения, и о выраженном вкладе АФС в развитие инсульта в молодом возрасте.

Выводы. Основные патофизиологические изменения со стороны различных звеньев системы гемостаза у больных ишемическим инсультом характеризуются повышением агрегационной активности тромбоцитов, увеличением содержания фактора Виллебранда, снижением активности АТIII, значительной депрессией фибринолиза, повышением содержания продуктов деградации фибриногена, снижением активности АТIII.

Первичный антифосфолипидный синдром, выявленный у 7,9% больных ишемическим инсультом является одним из патогенетических механизмов, приводящих к нарушениям мозгового кровообращения, носящих рецидивирующий характер и проявляющихся у больных в относительно молодом возрасте.

Каражанова Л. К., Жукушева Ш. Т., Есимбекова Э. И., Капакова М. А.

Государственный медицинский университет, г. Семей, Казахстан

ЗНАЧИМОСТЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ТРОМБОФИЛИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Целью исследования является оценка значимости молекулярно-генетических факторов в патогенезе генетической тромбофилии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с аспиринорезистентностью (АСР).

Материалы и методы. Обследовано 40 больных ИБС, у которых проводилось исследование — Single nucleotide polymorphism (SNP) (33 мужчины, 7 женщин), средний возраст составил $57,6 \pm 1,8$ лет, из них после реваскуляризации — 11 больных, наследственность по данной патологии выявлена у 38 больных. Контрольную группу составили 50 практически здоровых лиц, сопоставимые по полу и возрасту. Исследованы наиболее часто встречающиеся полиморфизмы генов казахской популяции: эндотелиальная синтаза оксида азота (ген NOS3), интегрин α -2 тромбоцитов (ITGA2), мутация β -3 интегрина (ITGB3), гликопротеин Ib (GP1B/IIIa), мутация АДФ-рецептора тромбоцитов (P2RV12) у больных ИБС. Проведены исследования частоты ге-

нетической тромбофилии (Va Leiden, дефицит протеина С и S) у больных ИБС на фоне аспиринорезистентности.

Результаты показали: из 40 больных у 9 (22,5%) были выявлены генетические тромбофилии. У 4 (44,4%) больных выявлен полиморфизм одного гена: (P2RY126, NOS3, GP1BA). Комбинация полиморфизмов двух генов (GP1BA+C786T, NOS3) имела место у 1 (11,1%) больного, комбинация трех полиморфизмов (ITGB3, GP1BA, NOS3) обнаружена у 1 (11,1%) больного с генетическими тромбофилиями (дефект Va.Leidena).

Заключение. Наиболее широко среди пациентов ИБС с АСР распространены полиморфизмы генов GP1BA (Thr145 Met), NOS3 (C786T), P2RV12 (H1/H2). Полиморфизмы генов GP1BA, NOS3 ассоциированы с прогрессирующим течением ИБС, частотой возвратной ишемии после реваскуляризации миокарда, у больных с генетическими тромбофилиями.

Каражанова Л. К., Есимбекова Э. И.

Государственный медицинский университет, г. Семей, Казахстан

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТМ МИОКАРДА НА ФОНЕ АНТИФОСФОЛИПИДНО СИНДРОМА

Актуальность. Наличие антифосфолипидного синдрома (АФС) и особенности связанных с ним гемостазиологических нарушений до настоящего времени практически не учитывались при выборе тактики лечения больных с острыми нарушениями коронарного кровообращения.

Цель. Проведен сравнительный анализ клинического течения и исходов острого инфаркта миокарда при применении стандартной антиагрегантной и антикоагулянтной терапии в зависимости от наличия АФС.

Материалы и методы исследования. Клинические обследования больных осуществлены в период 2003–2006 гг. на клинической базе БСМП г. Семей. В рамках клинического скрининга частоты АФС, проводимого на основа-

нии гемостазиологических, иммунологических обследований и анализа анамнестических данных, обследовано 520 больных с инфарктом миокарда. Комплексное клиническое обследование и лечение осуществлено у 98 больных с диагностированным АФС, из них 53 — с крупноочаговым инфарктом миокарда (КИМ), 45 — с мелкоочаговым инфарктом миокарда (МИМ).

Результаты исследования. Отмечалось улучшение показателей системы гемостаза, заключающееся в динамике к нормализации всех исследованных показателей в группах больных КИМ, пролеченных с использованием традиционных подходов, т.е. применения гепарина с целью коррекции гиперкоагуляции и аспирина — повышения агрегации тромбоцитов.

При этом данные изменения в целом были характерны как для пациентов без АФС, так и с АФС. Однако имелись определенные особенности динамики данных показателей, связанные с наличием АФС. Существенно различалась, например, динамика к снижению содержания в крови фактора Виллебранда (снижение на 12,3% в группе сравнения — ИМ без АФС, и только на 3,7% снижалось среднее значение у пациентов с АФС). Выраженное снижение характеризовало содержание в крови РПДФ и РФМК, однако и в данном случае при отсутствии сопутствующего АФС уменьшение показателя было более выраженным (на 70,0% и 78,5%), чем при АФС (на 53,2% и 64,2% соответственно), несмотря на больший уровень исходных нарушений данных показателей. Снижение продолжительности фибринолиза составляло соответственно по группам 28,4% и 19,3%, т.е. также было более значительным в подгруппе больных без АФС.

Показатель АПТВ изменялся в обеих группах недостоверно, его повышение составило 14,5% и 11,5% соответственно. При этом в подгруппе

с АФС имелось достоверное превышение контрольного показателя в ходе лечения. Изменения ПВ были незначительными и статистически недостоверными.

В подгруппе больных МИМ без АФС наблюдалось достоверное и весьма значительное относительно исходного уровня снижение содержания в крови РПДФ, степень которого составила 55,9% ($p < 0,01$). Во второй подгруппе, где отмечался исходно более высокий уровень данных продуктов, степень его снижения была, тем не менее, ниже (35,1%, $p < 0,05$). Динамика активности антитромбина III была направлена на ее снижение, что увеличило степень различий с контрольной группой в обеих подгруппах больных.

Выводы. Больные с острым инфарктом миокарда, развившимися на фоне АФС, имели не только более выраженные патологические изменения в системе гемостаза на момент развития заболевания, но и более медленную динамику к их коррекции в процессе традиционной терапии.

Кобилянская В. А., Полякова А. П., Морозова Т. В., Капустин С. И.

ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА, Санкт-Петербург

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ ВОЛЧАНОЧНОГО ТИПА У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ТРОМБОЗОМ ГЛУБОКИХ ВЕН И ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Среди множества гетерогенных причин тромбофилических состояний и тромбозов антифосфолипидный синдром (АФС) занимает важнейшее место и обнаруживается в 20–25% случаев венозного тромбоза. АФС — полисистемная патология человека, в основе которой лежит аутоиммунный процесс, характеризующийся образованием антифосфолипидных антител (АФА) к ряду протеинов гемостатической системы, способных связываться с фосфолипидами в составе клеточных мембран, преимущественно тромбоцитов, а также к кардиолипину и β -2-гликопротеину-1 различных классов и, кроме того, наличием коагулологического феномена — волчаночного антикоагулянта (ВА). Клинически, в конечном итоге, действие АФА проявляется тромботическими процессами с поражением вен и артерий. Термином «волчаночный антикоагулянт» обозначают группу иммуноглобулинов классов преимущественно IgG

и IgM, которые в системах *in vitro* ингибируют фосфолипид — зависимые коагуляционные тесты. В настоящее время ВА рассматривается как значительный фактор риска у больных с необъяснимыми тромбозами.

В связи с вышеизложенным, целью нашей работы было выявление АФА волчаночного типа у пациентов молодого возраста с венозным тромбозом и тромбозом легочной артерии.

Материалом для исследования служила плазма крови 16 женщин и 6 мужчин с верифицированным диагнозом «тромбоз глубоких вен» (ТГВ) и «тромбоз легочной артерии» (ТЭЛА) в возрасте от 20 до 45 лет.

Диагноз «тромбоз глубоких вен» устанавливался на основании данных визуального осмотра и доплерографии. Для подтверждения тромбоза легочной артерии использовалась обзорная рентгенография грудной клетки и, в некоторых случаях, сцинтиграфия, либо ангиография

легких. Из исследуемой группы были исключены пациенты, являющиеся носителями мутаций в генах факторов II и V (Prt G20210A и FV Leiden), которые считаются основными генетическими детерминантами венозного тромбоза, а также лица, получавшие терапевтическую дозу варфарина и имевшие показатель Международного нормализованного отношения $>1,8$. Выявление АФА волчаночного типа проводилось в лаборатории свертывания крови (рук. проф. Папаян Л.П.) согласно рекомендациям Международного Комитета по тромбозу и гемостазу на бедной тромбоцитами плазме с помощью функциональных методов, основанных на способности ВА *in vitro* ингибировать фосфолипидзависимые коагуляционные реакции в плазме, с использованием трехэтапной системы тестирования. Генетические исследования

выполнены в лаборатории биохимии (рук. д.б.н. Капустин С.И.) методом полимеразной цепной реакции с последующей обработкой амплификата эндонуклеазой рестрикции Hind III и визуализацией полученных результатов в 7% полиакриламидном геле. В качестве материала исследования использовалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови.

Из 22 обследованных у 4 был выявлен волчаночный антикоагулянт (18%), что соответствует данным научной литературы. Однако, учитывая немногочисленность исследуемой группы и значимость данной проблемы, необходимо дальнейшее изучение пациентов молодого возраста с венозным тромбозом и тромбозом легочной артерии, с целью проведения своевременной коррекции возникающих гемостазиологических нарушений.

Мухина П. Н., Воробьева Н. А.

Северный филиал ГНЦ МЗ РФ;
ГБУЗ «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич»;
ЦНИЛ ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск

РОЛЬ ФАКТОРОВ АГРЕССИИ ТРОМБОЦИТОВ В РАЗВИТИИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Актуальность темы. Как известно, нарушения гемостаза и гемореологии формируют состояние тромбофилии. Тромбофилические состояния характеризуются повышенной склонностью к развитию тромбозов кровеносных сосудов, что может способствовать манифестации острых сосудистых событий. В качестве одного из маркеров тромбоцитарной агрессии выступает β -тромбоглобулин. Как известно, β -тромбоглобулин является продуктом секреции α -гранул тромбоцитов, активно высвобождается при агрегации тромбоцитов, ингибирует секрецию простациклина (активного тканевого антикоагулянта, регулирующего внутрисосудистое свертывание), являясь маркером активации функции тромбоцитов. В физиологических условиях его содержание в сыворотке крови составляет 12–80 мкг/л, при этом его повышение является предиктором риска развития тромбозов. Цель исследования оценить динамику показателя β -тромбоглобулина в процессе терапии ОИМ.

Материалы и методы. Проведено проспективное нерандомизированное исследование па-

циентов с диагнозом ОИМ. Методом сплошной выборки включены пациенты, госпитализированные в отделение кардиореанимации ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич» г. Архангельска по поводу острого инфаркта миокарда в период с 1.09.2010 по 31.12.2010 ($n=40$). Критерии исключения: женский пол, наличие СД, наличие клапанной патологии ревматического генеза, наличие аутоиммунных заболеваний, наличие онкопатологии, заболевания крови (анемии, гемобластозы в анамнезе), наличие хронического гепатита. Лабораторное исследование выполнено на базе лаборатории центра гемостаза и атеротромбоза Северного филиала ГНЦ МЗ РФ. Определен уровень β -тромбоглобулина в сыворотке крови на 1-е и 14-е сутки ОИМ. Для математической обработки результатов исследования использован пакет компьютерной программы SPSS for Windows (версия 20).

Результаты исследования. Средний возраст исследуемых составил $M=53,4$ ($SD 10, 56$) (95% ДИ: 50,4; 56,5) лет. В 75,5% (95% ДИ: 61,9; 85,4), ($n=37$) случаев был диагностирован Q-ИМ;

в 24,5% (95% ДИ: 14,6; 38,1), (n=12) случаев — не Q-ИМ. По локализации поражения преобладал передний и переднебоковой ИМ, который наблюдался в 59,2% (95% ДИ: 45,3; 71,8), (n=29) случаев; задний и нижний ИМ был диагностирован в 38,8% (95% ДИ: 26,4; 52,8), (n=19) случаев; циркулярный — в 2% (95% ДИ: 0,4; 10,7), (n=1) случаев. В ходе исследования средний уровень β -тромбоглобулина при поступлении в стационар составил $M=201,22$ (SD 7,38) (95% ДИ: 198,86; 203,58) мкг/л; при выписке на 10–14-е сутки — $M=196,23$ (SD 8,15) (95% ДИ: 193,62; 198,84) мкг/л. Следует отметить, что и при поступлении, и на 14-е сутки ОИМ, средний уровень β -тромбоглобулина значимо превышал референсные значения ($p=0,0001$) в 100% случаев. Отмечено статистически значимое снижение средних уровней β -тромбоглобулина в динамике терапии ОИМ на 14-е сутки ($t=2,930$, $p=0,006$). Не наблюдалось статистически значимой корреляции между уровнем β -тромбоглобулина и агрегацией тромбоцитов с адреналином на 1-е сутки ОИМ ($r=-0,116$; $p=0,475$) и на 14-е сутки ОИМ ($r=0,015$; $p=0,927$), как и между уровнем β -тромбоглобулина и агрегацией тромбоцитов с АДФ на 1-е сутки ОИМ ($r=-0,096$; $p=0,556$) и на 14-е сутки ОИМ ($r=-0,19$; $p=0,24$). Не отме-

чено статистически значимых различий по уровню β -тромбоглобулина у пациентов с Q-ИМ и не Q-ИМ ($p=0,164$), у пациентов с осложненным и не осложненным ОИМ ($p=0,819$).

Выводы. Повышение уровня β -тромбоглобулина как на 1-е сутки ИМ, так и на 14-е сутки свидетельствует о повышении функциональной активности тромбоцитов в остром периоде ИМ. Также данный факт подтверждает статистически значимое снижение уровня β -тромбоглобулина в динамике на 14-е сутки ОИМ. По данным исследования уровень β -тромбоглобулина не оказывает значимого влияния на тяжесть течения госпитального периода ИМ. Отсутствие взаимосвязи между уровнем агрегации тромбоцитов и β -тромбоглобулина, характеризующего функциональную активность тромбоцитов может свидетельствовать о том, что дезагрегантная и антикоагулянтная терапия в остром периоде ИМ оказывает большое влияние на агрегационную функцию тромбоцитов, действуя на рецепторный аппарат тромбоцитов, но не оказывает значимого влияния на их секреторную функцию, что требует дальнейшего изучения проблем госпитальной терапии и вторичной профилактики ОИМ.

*Павлова Т. В.^{1,2}, Кузьмин В. П.¹, Гредасова Ю. В.¹, Дупляков Д. В.^{1,2}, Перунова Е. Р.¹,
Давыдова С. И.¹*

¹ ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрава»,

² ГУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», г. Самара

НОВЫЕ ОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ: СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

Относительно недавно в арсенале российских врачей появились новые оральные антикоагулянты (НОА), которые не только позволяют эффективно и безопасно предотвращать развитие тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), но и значительно повышают качество жизни больных и их приверженность к лечению. НОА не нуждаются в рутинном лабораторном контроле, не требуют соблюдения специальной диеты, имеют ограниченное число взаимодействий с другими лекарственными препаратами. Однако в некоторых ситуациях (тромбоэмболические или геморрагические эпизоды, необходимость экстренного хирургического вмешательства), определение параметров гемостазиограммы может помочь в выборе тактики дальнейшего ведения пациента.

Целью исследования было изучение пределов колебаний некоторых показателей системы гемостаза на фоне применения НОА.

Методы. На настоящий момент в исследовании включено 49 пациентов с фибрилляцией предсердий, из них 32 принимают ривароксабан, 6 — дабигатрана этаксилат, 11 в момент обследования не принимали антикоагулянты. Риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHADS₂-VASc был высоким и в среднем по группе составил 3,27 балла. Мы оценивали следующие параметры гемостазиограммы: протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), D-димер и показатели тромбоэластографии. Группа ривароксабана состояла из 20 мужчин и 12 женщин; средний возраст — 71,4±6,84

года; средняя длительность приёма ривароксабана — 45 суток (минимально — 7, максимально — 122). Группа дабигатрана состояла из 3 мужчин и 3 женщин; средний возраст 67,3±3,18 года; средняя продолжительность приёма дабигатрана составила 26 суток (минимально — 7, максимально — 52). Группа пациентов, не прини-

мавших антикоагулянты, состояла из 6 мужчин и 5 женщин; средний возраст — 69±5,73 года. Забор крови проводился натощак, до очередного приёма препарата.

Результаты. Полученные данные представлены в таблице.

Параметр	Референсные значения	На фоне приема препарата		Без антикоагулянта
		Ривароксабан	Дабигатран	
ПВ, сек	<12,9	15,4	11,6	13,5
АЧТВ, сек	28–40	32,7	54,3	23,6
ТВ, сек	14–21	16,2	129,4	12,9
D-димер, мкг/мл	0,0–0,5	0,14	0,27	2,7
R, мин	9–27	10,8	32,3	5,8
K, мин	2–9	2,35	11,7	1,8
α, °	22–58	57,3	25,4	63,1

Из представленных данных видно, что на фоне приёма ривароксабана удлиняется ПВ, другие параметры гемостазиограммы соответствуют нормокоагуляции. На фоне приёма дабигатрана удлинены ТВ, АЧТВ, показатели тромбоэластограммы соответствуют гипокоагуляции. Отсутствие профилактики сопровождается состоянием гиперкоагуляции.

Заключение. Рутинный контроль за действием новых оральных антикоагулянтов не требуется. В некоторых клинических ситуациях показатели протромбинового времени могут быть использованы для оценки уровня гипокоагуляции, достигнутой на ривароксабана; показатели ТВ и АЧТВ — для контроля за действием дабигатрана.

Полякова А. П., Шмелева В. М., Сидорова Ж. Ю., Каргин В. Д., Капустин С. И.

ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА, Санкт-Петербург

ОСОБЕННОСТИ АЛЛЕЛЬНОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У ЛИЦ С РАННИМ ДЕБЮТОМ ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЭМБОЛИЗМА

Введение. Тромбоэмболические заболевания остаются ведущей причиной инвалидизации и смертности населения в большинстве стран Европы и США, при этом наблюдается тенденция к «омоложению» артериальных и венозных тромбозов. Частота возникновения новых случаев венозного тромбоэмболизма (ВТ) составляет, в среднем, 1 на 1000 жителей ежегодно. Наиболее частыми клиническими проявлениями ВТ являются тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Выяснение молекулярных механизмов патогенеза ВТ является актуальной задачей современной ангиологии и клинической гемостазиологии. Повышенная продукция ряда провоспалительных цитокинов, в том числе, ге-

нетически обусловленная, рассматривается сегодня в качестве важного механизма возникновения эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и артериального тромбоза, тогда как данные о ее роли в развитии ВТ практически отсутствуют. В этой связи, представляется актуальным установление особенностей аллельного полиморфизма генов таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин-1β (IL-1β), интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α) у пациентов с ранним дебютом ВТ.

Материалы и методы. В исследование вошли 180 пациентов с дебютом ВТ в возрасте до 45 лет (100 женщин и 80 мужчин, средний возраст группы — 34,0±8,6 года), а также 150 здоровых лиц, составивших контрольную группу (КГ).

У 115 (63,9%) больных наблюдалось тромботическое поражение глубоких вен нижних конечностей без признаков ТЭЛА (изолированный ТГВНК); в подгруппу «ТГВНК+ТЭЛА» вошли 39 (21,7%) пациентов с ТГВНК, осложненным развитием ТЭЛА; подгруппу «изолированная ТЭЛА» составили 26 (14,4%) больных с ТЭЛА, у которых клинично-инструментальное обследование не выявило признаков патологии в системе нижней полой вены. Детекция аллельных вариантов генов IL-6 (-174G/C), IL-1 β (-31T/C) и TNF- α (-308G/A) проводилась методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом. Различия в распределении генотипов между группами оценивались с помощью точного метода Фишера.

Результаты. При сравнении общей группы больных с ВТ и КГ не было выявлено статистически значимых различий. Однако между группами пациентов с изолированным ТГВНК и с тромбозом глубоких вен, осложненным ТЭЛА, наблюдались существенные различия. Так, в подгруппе ТГВНК+ТЭЛА отмечалось статистически значимое увеличение доли гомозигот по аллелям IL-6-174C (30,8% против 13,0%, OR=3,0; 95% CI: 1,2–7,1; p=0,02) и IL-1 β -31T (61,5% против 40,9%, OR=3,7; 95% CI: 1,2–11,9; p=0,03), по сравнению с больными, имевшими ТГВНК без признаков ТЭЛА. Кроме того, в группе пациентов с ТГВНК, осложненным ТЭЛА, было выявлено почти двукратное снижение частоты встречаемости гетерозигот по гену IL-1 β (28,2% против 51,3%, у лиц с изолированным ТГВНК, OR=0,2; 95% CI: 0,1–0,7; p=0,01). Интересно, что все указанные разли-

чия были наиболее выражены в группе женщин с ВТ, тогда как у мужчин распределение генотипов исследуемых генов практически не зависело от наличия в анамнезе ТЭЛА. В частности, среди пациенток с ТГВНК, осложненным ТЭЛА, генотип IL-6-174CC обнаруживался в 43,8% случаев, тогда как в подгруппе изолированный ТГВНК — только у 13,4% женщин (OR=5,0; 95% CI: 1,5–16,9; p=0,01). Частоты встречаемости генотипов -31TT и -31TC гена IL-1 β в указанных подгруппах составили, соответственно, 68,8% против 37,3% (OR=3,7; 95% CI: 1,2–11,9; p=0,03) и 18,8% против 55,2% (OR=0,2; 95% CI: 0,1–0,7; p=0,01). Среди пациентов с ТЭЛА, не имевших клинично-инструментальных признаков ТГВНК (изолированная ТЭЛА), отмечалось некоторое преобладание лиц с вариантом IL-1 β -31TT, по сравнению как с группой больных с изолированным поражением глубоких вен нижних конечностей (53,8% против 40,9%, соответственно, OR=1,7; 95% CI: 0,7–4,0; p=0,3), так и с КГ (53,8% против 40,7%, соответственно, OR=1,7; 95% CI: 0,7–3,9; p=0,3), однако данные различия не были статистически значимыми.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что полиморфизм генов ряда провоспалительных цитокинов может оказывать влияние не столько на риск развития ВТ у лиц молодого возраста, сколько на характер его клинических проявлений в этой группе. Гомозиготное носительство аллелей IL-6-174C или/и IL-1 β -31T ассоциировано с увеличением риска возникновения ТЭЛА у женщин с ранним дебютом ТГВНК.

Рожченко Л. В., Дрягина Н. В.

ФГБУ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова» Минздрава России, Санкт-Петербург

ФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ЭМБОЛИЗАЦИЙ

Эндоваскулярные операции находят все большее применение в современной нейрохирургической практике. Выполнение эндоваскулярных вмешательств связано с риском немедленных и отсроченных тромбоэмболических и ишемических осложнений, обусловленных техническими аспектами процедуры. По данным Qureshi A. I. и соавт. (2005) риск тромбоэмболических осложнений при эндова-

скулярных окклюзиях отделяемыми спиралями составляет — 8,2%, при эмболизации артериовенозных мальформаций частота ишемических нарушений, вызванных тромбоэмболией, составила 12%, при ангиопластике стенозированных магистральных церебральных артерий тромбоэмболические осложнения составляют от 4,3% до 5,9%. Для лечения возникающих тромбоэмболических осложнений применяет-

ся селективное внутриартериальное введение тромболитиков.

Цель исследования. Проанализировать тромбоэмболические осложнения при эндоваскулярных нейрохирургических операциях, результаты лечения и пути предотвращения.

Материалы и методы. За период с 2010 по 2013 г. в отделении хирургии сосудов головного мозга проведены эндоваскулярные вмешательства 1720 пациентам (731 пациенту с артериальными аневризмами, 896 больным с церебральными артериовенозными мальформациями и 93 больным с гемодинамически значимыми каротидными стенозами). Тромбоэмболические осложнения развились во время операции или через 1–2 часа после нее у 23 (1,33%) пациентов, из них у 13 (1,8%) больных с церебральными аневризмами, у 8 (0,9%) пациентов с артериовенозными мальформациями, у 2 (2,2%) больных со стенозами.

Результаты. Всем пациентам проводилось внутриартериальное селективное введение препарата актилизе в дозе 12–30 мг в течение 30–60 мин, дополненное болюсным внутриартериальным введением гепарина до использования тромболитика в дозе 70 IU/кг. Постоянный интраоперационный мониторинг активированного времени свертывания крови осуществлялся с использованием тест системы Actalysе. Полная реканализация была достигнута у 21 (91%) из 23 острых тромбозов артерий, возникших в ходе

эндоваскулярных вмешательств, у 2 больных частичная. Ретромбоз артерии через сутки был выявлен у 2 больных, подвергнутых эмболизации аневризмы спиралями со стент-ассистенцией. У обоих пациентов выявлено недостаточное угнетение агрегации тромбоцитов на фоне применения плавикса. Геморрагических осложнений фибринолитической терапии не было. Однако, несмотря на успешную реканализацию артерий, у 6 (26%) из 23 больных избежать развития очагового неврологического дефицита после операции не удалось. У 2 пациентов развился тяжелый ишемический инсульт, потребовавший выполнения декомпрессивной краниотомии для коррекции острой внутричерепной гипертензии.

Выводы. При проведении эндоваскулярных вмешательств, для снижения риска тромбоэмболических осложнений необходима тщательная предоперационная подготовка пациента, оценка свертывающей системы крови, чувствительности к дезагрегантам. Необходимо использовать управляемое интраоперационное увеличение времени (под контролем АПТВ) свертывания крови за счет болюс-инфузионного введения гепарина. При обнаружении тромбоэмболических осложнений необходимо начинать немедленное внутриартериальное суперселективное введение фибринолитика. Эффективность внутриартериального тромболитика составляет по нашим данным 91%.

Ройтман Е. В.

Научное общество «Клиническая гемостазиология», Москва

ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ. КУРС НА ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЮ

Сегодня арсенал антитромботических средств в РФ ничем не отличается от такового в других странах. Однако важно, что взгляды на их назначение в госпитальных условиях серьезно изменились в сторону индивидуализации назначений, что является отходом от преваляровавшей многие годы общей политики. Целью подобных изменений является гарантированное обеспечение антитромботического эффекта и, как минимум, неувеличение риска развития побочных эффектов и осложнений.

Для индивидуализации назначений низкомолекулярных гепаринов (НМГ), предполагающих режим дозирования с учетом массы тела паци-

ента, предложены вспомогательные программные решения (в частности, основанные на модели D. Carpinì) и доступные для использования вплоть до работы on-line. Тем не менее, только «клинический» подход не позволяет добиться гарантированного результата, если не сочетается с адекватной лабораторной диагностикой. Поскольку точкой приложения действия НМГ является фактор Ха, то хромогенное определение анти-фактор Ха-активности является необходимым для оценки антитромботической адекватности разовой дозы и выбора кратности введения препарата НМГ.

В отношении препаратов — антивитаминов К₁ (АВК) ситуацию можно назвать трагичной,

несмотря на их широкое применение и несмотря на неисчислимое количество всевозможных пособий, методичек, рекомендаций и т. п. документов, согласно которым МНО является единственной допустимой формой выражения результатов протромбинового теста при контроле за действием препаратов АВК. Но именно в этой проблеме проявляется отсутствие взаимодействия, взаимопонимания и взаимное пренебрежение клиницистов и специалистов по лабораторной медицине. Нигде в мире, кроме как в бывшем СССР (включая Россию), с упорством достойным лучшего применения, не используют «протромбиновый индекс» (ПТИ). У нас же врач нередко не понимает или «не хочет услышать», что ПТИ — это не какой-то «специальный» анализ, а всего лишь форма представления результатов протромбинового теста (степень ошибки которой достигает 30% с лишним), чем нередко пользуются некоторые «нечистоплотные» коммерческие лаборатории.

Много надежд связано с использованием новых пероральных антитромботических препаратов. Однако особенности их применения в ряде клинических случаев обусловили многолетнюю дискуссию о потребности лабораторного мониторинга и выборе тестов. На примере ривароксабана можно утверждать, что наиболее адекватным является хромогенное определение анти-фактор Ха-активности. Модификация других, более привычных тестов, может быть использована с меньшим успехом.

Поэтому следует акцентировать внимание на возросшей роли лабораторного обеспечения проблемы. Также, как и в случае со средствами профилактики ВТЭО, российский рынок диа-

гностических средств предлагает любые способы оценки состояния системы свертывания крови — современные коагулометры с широким спектром тестов и опциональными блоками для постановки теста генерации тромбина, анализаторы агрегации тромбоцитов, в т. ч. потоковой. За счет создания специфических диагностических наборов новый импульс к развитию получила хорошо известная тромбоэластография. В этой связи исключительно важным становится аспект выбора диагностических средств, определяемый 1) клиническими потребностями, 2) адекватностью поставленным задачам, 3) экономически обоснованным формированием потока исследований (загрузка оборудования и потребление реактивов и расходных материалов), 4) интеграцией в систему оказания лечебной помощи и 5) разумной оценкой достоинств, недостатков и ограничений (метода, теста, анализатора), даже вопреки заверениям разработчиков, производителей, дистрибьюторов и пр.

Другими словами, изменение характера антитромботической терапии предполагает внесение новых подходов и взглядов на лабораторную диагностику состояния системы гемостаза. Становясь рутинными, лабораторные тесты вносят свой вклад в снижение стоимости лечения отдельного пациента и, тем самым, уменьшают общие и, в том числе, необязательные, затраты лечебно-профилактического учреждения. Как следствие, современная тромбопрофилактика должна строиться на основе сочетания клинической и экономической целесообразности использования современных средств и технологий.

Ройтман Е. В., Колесникова И. М., Жарикова Л. И., Румянцева Ю. В., Румянцев С. А.

*ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва*

ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ГОТОВНОСТИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ) — злокачественные заболевания системы кроветворения, характеризующиеся неконтролируемой пролиферацией незрелых лимфоидных клеток (лимфобластов). ОЛЛ являются самыми распространёнными злокачественными заболеваниями в детском и юношеском возрасте. В свою очередь, идиопатические тромбозы нередко являются первыми признаками еще не выявленного он-

кологического процесса. В свою очередь, любое онкологическое заболевание относит пациента к группам высокого или крайне высокого риска развития тромбозов, в первую очередь — венозных тромбоэмболических осложнений. Острый лимфобластный лейкоз исключением не является. По нашему мнению, состояние тромботической готовности (А. П. Момот, 2010) может формироваться и поддерживаться не только нару-

шениями в системе гемокоагуляции, но и специфическими гемореологическими изменениями. Целью исследования явилось изучение реологических свойств крови у детей с острым лимфобластным лейкозом в стадии ремиссии.

Обследовано 48 пациентов (возраст от 1 до 18 лет) с ОЛЛ, находящихся в стадии ремиссии после первого курса терапии. В работе использованы методы вискозиметрии цельной крови (диапазон скоростей сдвига от 5 до 300 сек⁻¹), определения величины вязкости плазмы, оценки агрегационной и деформационной способности эритроцитов. В состав обследования были включены: показатель СОЭ, величина гематокрита, концентрация фибриногена, рН, показатели буферных систем крови, определения электролитного состава плазмы, концентраций молочной кислоты, глюкозы, мочевины, креатинина и натрийуретического пептида В-типа (BNP).

Умеренное повышение вязкости цельной крови было отмечено у всех пациентов при том, что значения величин вязкости плазмы находились в пределах нормального диапазона, а величина гематокрита, напротив, оказалась несколько сниженной. Повышение вязкости цельной крови особенно просматривалось в диапазоне скоростей сдвига 5–100 сек⁻¹, что свидетельствовало о гиперагрегации эритроцитов с повышением гидродинамической стойкости их агрегатов. Показатели деформационной способности эритроцитов, в целом, соответствовали нормальным. Другие исследования выявили у большинства пациентов умеренную гипокалиемию, умеренную гипогликемию, компенсированный ацидоз при,

в целом, нормальных концентрациях мочевины и креатинина.

Тромботические эпизоды были отмечены у 8 пациентов, из которых у шести была отмечена повышенная концентрация BNP (> 80 нг/л). Двое из последних имели кардиологический анамнез, у шести оставшихся повышенный уровень BNP вызвал подозрение на наличие скрытой вентрикулярной перегрузки (желудочковой дисфункции). Как следствие, таким пациентам была рекомендована немедленная консультация кардиолога.

Возможно предполагать, что гиперагрегация эритроцитов является характерной для детей с острым лимфобластным лейкозом в стадии ремиссии при сохранении нормальной деформируемости красных клеток крови. Не исключено, что увеличенная вязкость крови и гиперагрегация эритроцитов являются компонентами, которые совместно с иными факторами длительно увеличивают преднагрузку, способствуя тем самым развитию сердечной недостаточности у таких пациентов.

Результаты также продемонстрировали, что гемореологическая картина крови у детей с ОЛЛ в значительной степени складывается под влиянием концентрационной и выделительной функции почек, а также содержания ионов К⁺ в плазме крови, очевидно связанных с функционированием каналов мембран и энергетических ферментов эритроцитов. В свою очередь, стойкая гиперагрегация эритроцитов в совокупности с иными протромботическими факторами, может оказаться тем самым звеном, которое способно «запустить» процесс тромбообразования.

Шелковникова Т. В., Вавин В. Г., Тахчиди Х. П., Кацадзе Ю. Л., Добрякова Э. А.

КемГМА Минздрава России, г. Кемерово;

ГБУЗ Кемеровская областная клиническая офтальмологическая больница, г. Кемерово;

ГБУЗ Кемеровская областная клиническая больница, г. Кемерово;

Общество офтальмологов России, г. Москва;

ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА, Санкт-Петербург;

ГБУЗ городская клиническая больница № 52, Москва

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ОККЛЮЗИЕЙ СОСУДОВ СЕТЧАТКИ

Актуальность. В настоящее время среди пациентов молодого и среднего возраста возросло число артериальных окклюзий сосудов сетчатки (АОСС), в патогенезе которых возможно имеется приобретенная или наследственная тромбофилия.

Цель работы. Исследовать состояние системы гемостаза у пациентов с артериальной окклюзией сосудов сетчатки.

Материалы и методы. 50 пациентов (52 глаза) с артериальной окклюзией сосудов сетчатки. Возраст пациентов от 18 до 52 лет. Мужчин —

28 чел., женщин — 22 чел. Сахарный диабет 2-типа (СД-2) у 12 пациентов (24%); ишемическая болезнь сердца с нестабильной стенокардией у 12 (24%); гипертоническая болезнь 22 (44%); варикозная болезнь 1 (2%); ишемический инсульт был у 2 (4%); катастрофический антифосфолипидный синдром (АФС) у 1 пациента (2%). Лабораторная диагностика нарушений системы гемостаза проводилась в два этапа: скрининговый и уточняющий, по стандартным и специальным методикам. Кроме того, исследовалось содержание гомоцистеина, генетические исследования у 20 больных: мутация V фактора (Лейден), мутация в протромбине и полиморфизм в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR1298).

Исследования проводились: в лаборатории гемостаза областной клинической больницы № 1 города Кемерово; Кемеровском филиале «Современные медицинские технологии» Северо-западного консорциума города Санкт-Петербурга; Алтайском филиале Федерального государственного бюджетного учреждения «Гематологический научный центр» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Результаты. Среди пациентов с СД-2 выявили повышенную активность фактора Виллебранда, высокий уровень РФМК, гипергомоцистеинемию у 10 человек (83,3%), волчаночный антикоагулянт (ВА) у 2 человек (16,7% у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией).

У пациентов с ишемической болезнью сердца с нестабильной стенокардией выявили повышение уровня фактора Виллебранда, высокий уровень РФМК, гипергомоцистеинемию у 9 человек (75%), волчаночный антикоагулянт (ВА) у 3 человек (25%).

Исследование гемостаза у пациентов с гипертонической болезнью показало повышение уровня активности фактора Виллебранда, VIII фактора у 14 человек (64%), высокий уровень РФМК у 8 человек (36%).

Гипергомоцистеинемия и полиморфизм в гене MTHFR в сочетании с ВА у пациентки 42-х лет с ишемическим инсультом головного мозга в сочетании с непроходимостью ветвей центральной артерии сетчатки (ЦАС). А у второго пациента нашли только ВА.

Распространенность признаков наследственной тромбофилии при АОСС

Маркеры тромбофилии	Распространенность,%	
	В популяции	У больных с артериальной ретинопатией и окклюзией сетчатки
ВА	5–10	70
полиморфизм гена MTHFR 1298 и гипергомоцистеинемия	5	5
Лейденская мутация фактора свертывания крови V	—	5
ФV Лейден и полиморфизм гена MTHFR 1298	—	15
Мутация протромбина G20210A и гипергомоцистеинемия	1–2	5

У молодого пациента с варикозной болезнью спустя шесть месяцев после операционного вмешательства выявлена непроходимость ветвей ЦАС на фоне изменений во всех звеньях гемостаза, а также присутствие ВА.

При катастрофическом АФС у пациентки 24-х лет выявлены тромбоцитарные, плазмокоагуляционные нарушения гемостаза и ВА.

Выводы. У всех пациентов с АОСС выявлены признаки активации системы гемостаза и нарушения эндотелиальной функции. Следует отметить высокую встречаемость ВА у пациентов с АОСС. Полученные данные свидетельствуют, что полиморфизм в гене MTHFR и мутация фактора V (Лейден) в сочетании с ВА встречаются чаще чем в популяции, что важно учитывать в комплексной терапии, так как это несомненно имеет значение в патогенезе окклюзии ветвей ЦАС.

Шелковникова Т. В., Вавин В. Г., Тахчиди Х. П., Кацадзе Ю. Л., Суденкова М. В.

КемГМА Минздрава России, г. Кемерово;
 ГБУЗ Кемеровская областная клиническая офтальмологическая больница, г. Кемерово;
 ГБУЗ Кемеровская областная клиническая больница, г. Кемерово;
 ООО ЦКЗ ЛазерОптик, г. Кемерово;
 Общество офтальмологов России, Москва;
 ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА, Санкт-Петербург

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ВЕНОЗНОЙ ОККЛЮЗИЕЙ СОСУДОВ СЕТЧАТКИ

Актуальность. В настоящее время отмечается рост ретинальной венозной окклюзии у пациентов молодого и среднего возраста, в основе которой лежат нарушения в различных звеньях системы гемостаза. Тромбоз вен сетчатки занимает второе место среди причин, приводящих к быстрой потере зрения, в связи с чем актуально совершенствование терапии с учетом патогенеза заболевания.

Цель работы. Изучить состояние гемостаза у пациентов с венозной окклюзией сосудов сетчатки.

Материалы и методы. 100 пациентов (100 глаз) с венозной окклюзией сосудов сетчатки. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертония — 80 пациентов, сахарный диабет 2 типа (СД-2) — 50 больных, ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 24, тромбофлебит глубоких вен нижних конечностей — 2 пациента. Проводились традиционные скрининговые и специфические методы исследования на тромбофилию. Выявление волчаночного антикоагулянта (ВА) проводилось с использованием «разбавленного» тромбопластина, каолина, змеиных ядов гадюки

Рассела, лебетокса, эхитокса, а также подтверждающих тестов с плазмой донора и корригирующими фосфолипидами. В плазме крови пациентов определялось содержание гомоцистеина. Генетические исследования 20 человек. Определялись: полиморфизм MTHFR 1298 (гетерозиготный вариант), мутация в гене протромбина, мутация в гене фактора V (Лейдена).

Исследования проводились: в лаборатории гемостаза областной клинической больницы № 1 города Кемерово; Кемеровском филиале «Современные медицинские технологии» Северо-западного консорциума города Санкт-Петербурга; Алтайском филиале Федерального государственного бюджетного учреждения «Гематологический научный центр» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Результаты. Гиперагрегация тромбоцитов с АДФ, коллагеном, ристомидином, адреналином и повышенная активность фактора Виллебранда выявлена в 64% случаях, повышение РФМК у 21% больного, волчаночный антикоагулянт (ВА) у 15% пациентов.

Таблица № 1

Показатели коагулограммы у больных с венозными окклюзиями сетчатки

Тесты	Контрольная группа, n = 50	Ишемический тромбоз ЦВС, n = 20	Не-ишемический тромбоз ЦВС, n = 20	Ишемический тромбоз ветви ЦВС, n = 30	Не-ишемический тромбоз ветви ЦВС, n = 30
Активность фактора Виллебранда, %	97,8±5,5	150,4±11,2	135,8±10,4	163,2±12,5	149,2±7,4
Активность фактора VIII, %	100±4,1	168,2±12,1	148,3±14,4	203,57±12,2	142,6±14,4
Активность антитромбина III, %	108,8±0,5	104,3±4,2	102,5±3,8	104,7±4,2	108,3±3,6

Распространенность врожденных тромбофилий и венозных окклюзий

Тромбофилия	Распространенность, %		
	В популяции	У больных с ВТЭО	У больных с венозной окклюзией сетчатки
Гипергомоцистеинемия	5	10	40
Гипергомоцистеинемия + ВА	—	—	15
МТНFR 1298 + гипергомоцистеинемия	—	—	15
Мутация FV (Лейден) + ВА	—	—	25
МТНFR 1298, PAI-1 + дефицит FXIII	—	—	5

Заключение. У всех пациентов с ретинальной венозной окклюзией выявлена сосудисто-тромбоцитарная, плазмокоагуляционная тромбофилия. У пациентов с ишемическим тромбозом ЦВС и ветвей ЦВС высокие показатели активности фактора Виллебранда и фактора VIII, что связано с выраженной эндотелиальной дисфункцией.

Генетические признаки тромбофилии определялись в 60 % случаях и чаще у пациентов с ишемическими формами венозной ретинальной окклюзии. Полученные данные свидетельствуют о необходимости комплексного подхода к лечению и профилактике тромбозов с учетом лабораторного контроля системы гемостаза.

Шелковникова Т. В., Вавин В. Г., Тахчиди Х. П., Кацадзе Ю. Л., Добрякова Э. А.

КемГМА Минздрава России, г. Кемерово;

ГБУЗ Кемеровская областная клиническая офтальмологическая больница, г. Кемерово;

ГБУЗ Кемеровская областная клиническая больница, г. Кемерово;

Общество офтальмологов России, Москва;

ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА, Санкт-Петербург;

ГБУЗ городская клиническая больница № 52, Москва

**ЛАБОРАТОРНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ТРОМБОФИЛИИ
У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ**

Актуальность. Сахарный диабет (СД) является актуальной медико-социальной проблемой, растет инвалидность от этой патологии, особенно в связи с осложнениями, и среди них первое место занимают ангиопатии, к которым относят ретинопатию.

Важной патогенетической составляющей прогрессирования диабетической ретинопатии (ДР) является дисбаланс в системе гемокоагуляция / фибринолиз (в сторону преобладания гиперкоагуляционных сдвигов). Под влиянием главного лекарственного средства — инсулина — у больного СД возрастает эндотелиальная дисфункция [Juhan-Vague I., Vague P., 1992]. Лекарственные препараты сиафор и метформин вызывают повышение гомоцистеина в плазме крови у пациентов с СД-2 [Тульцева С.Н., 2010].

Цель работы. Изучить особенности диагностики тромбофилии у пациентов с диабетической ретинопатией.

Под нашим наблюдением находилось 50 пациентов (100 глаз) с ДР. Из них 25 пациентов (50 глаз) с пролиферативной формой ДР, 13 пациентов (26 глаз) с препролиферативной и 12 пациентов (24 глаза) с непролиферативной формами ДР, СД-1 типа у 5 пациентов (10 глаз), СД-2 типа у 45 человек (90 глаз). Возраст пациентов составлял от 18 до 52 года. Мужчин — 15 чел., женщин — 35 чел.

Сопутствующая патология: гипертоническая болезнь у 45 пациентов, гиперхолестеринемия у 35 чел., нефропатия у 7 пациентов, ишемический инсульт головного мозга у 1 больного, ангиопатия сосудов нижних конечностей у 25 больных.

Лабораторные методы исследования гемостаза. У пациентов с ДР проводились традиционные скрининговые и специфические методы исследования на тромбофилию. Выявление волчаночного антикоагулянта (ВА) проводилось

с использованием «разбавленного» тромбопластина, каолина, змеиных ядов гадюки Рассела, лебетокса, эхитокса, а также подтверждающих тестов с плазмой донора и корригирующими фосфолипидами. В плазме крови пациентов определялось содержание гомоцистеина, полиморфизм MTHFR 1298 (гетерозиготный вариант), мутация в гене протромбина, мутация в гене фактора V (Лейдена).

Исследования проводились: в лаборатории гемостаза областной клинической больницы № 1 города Кемерово; Кемеровском филиале «Современные медицинские технологии» Северо-за-

падного консорциума города Санкт-Петербурга; Алтайском филиале Федерального государственного бюджетного учреждения «Гематологический научный центр» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Результаты. Выявили повышенную активность фактора Виллебранда у всех пациентов с ДР (100%); волчаночный антикоагулянт в 16% случаев; повышение уровня РФМК в 10% случаев у пациентов с венозными окклюзиями сосудов сетчатки; РАПС в 6% случаев у пациентов с артериовенозной окклюзией.

Распространенность врожденных тромбофилий у пациентов с диабетической ретинопатией

Тромбофилия	Распространенность, %		
	В популяции	У больных с венозными тромбоэмболическими осложнениями	У больных с диабетической ретинопатией
Гипергомоцистеинемия	5	10	55
MTHFR 1298	12,9	12,9	25
Гипергомоцистеинемия + MTHFR 1298	—	—	5
Лейденская мутация фактора свертывания крови V + VA	3–15	20	10

Выводы. У всех пациентов с ДР выявлен дисбаланс в системе гемостаза и признаки эндотелиальной дисфункции. Отмечается высокая встречаемость ВА и гипергомоцистеинемии среди пациентов с СД-2, а в 15% случаев сочетание

двух признаков тромбофилии. В связи с этим лечение больных с ДР должно проводиться с учетом лабораторного контроля состояния системы гемостаза.

Шмелева В. М., Головина О. Г., Наместников Ю. А., Матвиенко О. Ю., Салтыкова Н. Б., Солдатенков В. Е., Папаян Л. П.

ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА, Санкт-Петербург

ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ПРОТИВОТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ С ПОМОЩЬЮ КАЛИБРОВАННОЙ АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ ТРОМБОГРАММЫ

В последние годы значительный научный и практический интерес вызывает такой интегральный метод оценки состояния гемостаза как тест генерации тромбина (ТГТ). В стандартной постановке ТГТ учитывает влияние антитромбина на генерацию тромбина, а постановка теста с добавлением тромбомодулина (ТМ), являющегося активатором работы системы протеина С,

позволяет оценить вклад последнего в снижение эндогенного гемостатического потенциала.

Целью настоящей работы было оценить с помощью теста генерации тромбина эндогенный гемостатический потенциал у пациентов, получающих терапию антикоагулянтами непрямого действия (АНД) разной интенсивности. Постановка и анализ результатов ТГТ выполня-

лись по методике Hemker H. Для параллельной постановки с и без ТМ применялся PPP reagent +/-ТМ (Thrombinoscope BV, Maastricht, The Netherlands). Обследовано 54 пациента с венозным тромбозом (М/Ж 30/24, средний возраст $58,2 \pm 14,8$ г.) и 28 здоровых волонтеров. В исследование были включены пациенты с длительностью приема АНД не менее 6 месяцев, среди них 19 больных получавших варфарин в дозах, обеспечивающих международное нормализованное отношение (МНО) в пределах 1,5–1,9, 15 пациентов с МНО в оптимальном терапевтическом интервале 2,0–3,4 и 20 пациентов с более низкими значениями МНО (0,9–1,4). В последней подгруппе проводилось постепенное снижение дозы варфарина вплоть до полной отмены и последующим наблюдением за больными в течение года. Статистический анализ выполнен с помощью пакета STATISTICA 6.1.

Результаты. Показатели Lag time (время инициации свертывания, мин), ЕТР (эндогенный тромбиновый потенциал, нМоль*мин), РНТ (Peak height for thrombin, нМоль) и ttPeak (time to Peak, мин), полученные в параллельной постановке с и без ТМ демонстрировали высокую степень корреляции (R в интервале от 0,93 до 0,98, $p < 0,05$). Сильная обратная корреляция отмечалась между МНО и ЕТР при обоих вариантах постановки ТГТ: без и с добавлением ТМ ($R = -0,85$ и $R = -0,79$, соответственно, $p < 0,05$), а также между МНО и РНТ ($R = -0,84$ и $R = -0,79$, соответственно, $p < 0,05$). Показатели Lag time и ttPeak демонстрировали положительную корреляцию с МНО как в отсутствие ТМ ($R = 0,61$ и $R = 0,57$, соответственно, $p < 0,05$), так и при добавлении ТМ ($R = 0,60$ и $R = 0,59$, соответственно, $p < 0,05$). Показатели Lag-time, ЕТР, РНТ и ttPeak при постановке ТГТ без ТМ в контроле составили $2,9 \pm 0,5$, $1731,4 \pm 253,7$, $292,3 \pm 50,0$ и $6,1 \pm 0,9$, соответственно; у пациентов с МНО 2,0–3,4— $12,6 \pm 9,3$, $358,1 \pm 210,4$, $66,5 \pm 39,2$ и $15,9 \pm 11,0$ соответственно и у пациентов с МНО 1,5–1,9— $6,1 \pm 0,9$, 642 ± 129 , $118 \pm 22,1$ и $9,0 \pm 0,8$, соответственно. При этом достовер-

ное снижение эндогенного гемостатического потенциала по сравнению с контролем отмечалось в обеих подгруппах больных ($p < 0,0001$). У одного из пациентов при МНО=2,8 в обоих вариантах постановки: (без и с добавлением ТМ) показатели ЕТР и РНТ были значительно снижены (73 и 71 нМоль*мин; 4,6 и 4,9 нМоль, соответственно), а lag-time и ttPeak — значительно увеличены (31,0 и 24,3 мин; 41,6 и 34,3 мин., соответственно). Полученные данные позволили снизить дозу АНД и избежать геморрагических осложнений. Значения ЕТР выше 95% перцентиля в контрольной группе (>2114 нМоль*мин без ТМ и >1433 нМоль*мин с ТМ) трактовались, как повышенные и были выявлены у 2 больных (оба с МНО=1). Пациент с повышенным значением ЕТР (2257 нМоль*мин) в постановке ТГТ без ТМ и нормальным ЕТР в постановке с ТМ (1210 нМоль*мин) не имел тромботических осложнений в последующие 12 месяцев наблюдения, несмотря на отмену варфарина. У второго из этих двух больных, имевшего ЕТР 2343 нМоль*мин без ТМ и, что важно, 1603 нМоль*мин в постановке ТГТ с ТМ (т.е. оба показателя были выше 95% перцентиля в контрольной группе), несмотря на пролонгацию терапии варфарином, через 12 месяцев имел место тромботический эпизод.

Таким образом, ТГТ в обоих вариантах постановки: (без и с добавлением ТМ) демонстрирует высокую степень корреляции с МНО — общепринятым стандартом лабораторного контроля терапии АНД. Параллельная постановка теста генерации тромбина с и без ТМ позволяет судить о степени угнетения активности системы протена С у пациентов, получающих АНД и более точно оценивать эффективность профилактики тромбообразования. В целом полученные данные свидетельствуют о целесообразности использования калиброванной автоматизированной тромбограммы для индивидуализации проводимой терапии и оценки риска развития возможных осложнений, как тромботических, так и геморрагических.

Яцук А. Г., Масленников А. В., Сагидуллин Р. В.

ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии № 2, г. Уфа

СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОЕ ЗВЕНО ГЕМОСТАЗА У ЖЕНЩИН С ГЕМАТОМЕЗЕНХИМАЛЬНЫМИ ДИСПЛАЗИЯМИ, ПЛАНИРУЕМЫМИ НА ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) — это своего рода полиморфный симптомокомплекс, возникающий из-за генетических мутаций, приводящих к нарушению синтеза коллагена. Будучи универсальным компонентом межклеточного вещества мезенхимальной ткани, неполноценный коллаген встречается практически во всех органах и системах, что ведёт к широкой гамме имеющихся при НДСТ симптомов в виде различных морфо-функциональных нарушений. Не является исключением и система гемостаза. В гинекологической практике НДСТ широко представлена в группе пациенток с опущением половых органов, которых часто подвергают оперативному лечению со стандартными схемами предоперационной тромбопрофилактики.

Цель исследования — оценка сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у женщин фертильного возраста с НДСТ. Были обследованы пациентки детородного возраста ($n=41$), средний возраст $34\pm 8,2$ года, обратившиеся за консультативной помощью на кафедру акушерства и гинекологии № 2 по поводу пролапса тазовых органов. У каждой из них была выявлена ДСТ: легкая (маловыраженная) степень ДСТ наблюдалась у 9 (21,95%) женщин по шкале Смольновой Т.Ю., средняя (умеренно выраженная) степень ДСТ — у 11 (26,83%), тяжелая (выраженная) степень ДСТ — у 21 (51,2%) пациенток. В качестве контрольной группы по тому же алгоритму было проведено обследование группы женщин, у которых не определялись специфические фенотипические признаки мезенхимальных аномалий ($n=20$).

Характерную для ДСТ склонность к микроциркуляторной кровоточивости и легкости образования синяков отмечали 25 (61%) больных женщин. Среди пациенток без признаков ДСТ микроциркуляторную кровоточивость отмечали 2 (10%), легкость образования синяков — 3 (15%). При сравнении групп по этим признакам выявлено достоверное отличие ($p=0,001$ и $p=0,004$ соответственно). Обращает на себя внимание то, что чем тяжелее степень ДСТ, тем выше частота геморрагических проявлений. Повышенную кровоточивость в группе с легкой степенью ДСТ отмечали 5 (12,2%) пациенток, а в группе с тяжелой степенью подобные жалобы

предъявляли 13 (31,7%). На склонность к легкому образованию синяков в группе с легкой степенью ДСТ указывали 6 (14,6%) женщин, а в группе с тяжелой степенью — 12 (29,3%).

Для лабораторной оценки сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у женщин определялась агрегация тромбоцитов на лазерном агрегометре «Биола», индуцированная АДФ в дозе 5мМ, коллагеном 20 мг/мл, ристомисином 1,2 мг/мл, а также активность фактора Виллебранда.

Средний уровень тромбоцитов у больных с синдромом мезенхимальных аномалий составил $205,8\pm 8,0\cdot 10^9/\text{л}$, у здоровых женщин — $274,6\pm 6,0\cdot 10^9/\text{л}$ ($p<<0,05$). Агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ в дозе 5мМ, коллагеном 20 мг/мл и ристомисином 1,2 мг/мл у больных женщин была достоверно ниже аналогичных показателей у пациенток без НДСТ ($p<<0,05$). Средний уровень активности фактора Виллебранда у больных ДСТ составил $55,8\pm 2,7\%$, что достоверно ниже, чем в группе здоровых женщин — $78,9\pm 2,8\%$ ($p<<0,05$). Агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ, отрицательно коррелирует со степенью выраженности ДСТ ($R = -0,332$, $p=0,034$). Самые низкие показатели агрегации и уровня фактора Виллебранда зарегистрированы в группе женщин с выраженными проявлениями ДСТ. Агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ, достоверно отличалась у больных с маловыраженными и выраженными проявлениями ДСТ ($p=0,038$).

Таким образом, у женщин детородного возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани наблюдалось: 1 — снижение уровня тромбоцитов, по сравнению с гемограммой здоровых женщин; 2 — снижение уровня агрегации тромбоцитов со всеми индукторами, а также активности фактора Виллебранда, в сравнении с пациентками без признаков мезенхимальных аномалий; 3 — прямая зависимость выраженности изменения со стороны сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза от степени тяжести дисплазии соединительной ткани. Выявленные особенности диктуют необходимость дальнейшего изучения проблемы и могут послужить причиной пересмотра схем предоперационной подготовки, включающей тромбопрофилактику, у пациенток с НДСТ.

ПРОБЛЕМЫ НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ

Каражанова Л. К., Танышева Г. А.

Государственный Медицинский Университет, г. Семей, Казахстан

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ У ЖЕНЩИН С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

Антифосфолипидный синдром (АФС) является одной из ведущих причин потери плода, вследствие развития различных осложнений во время беременности. С целью выявления эффективности прегравидарной подготовки, включающей традиционную терапию АФС в сочетании с СЭТ (Вобэнзим) и сеансами плазмафереза (ПА) нами проведено исследование в двух груп-

пах: 1-я группа — женщины с АФС и прегравидарной подготовкой (n=49) и 2-я группа — без прегравидарной подготовки (n=46).

Клинический эффект применения прегравидарной подготовки у женщин репродуктивного возраста с АФС оценивали по следующим критериям: особенностям течения и исхода беременности.

Структура исходов беременностей	С прегравидарной подготовкой (n = 49)		Без прегравидарной подготовки (n = 46)		Статистическая оценка
	абс. число	M±m,%	абс. число	M±m,%	
Без осложнений беременности	25	51,0±7,1	9	19,6±5,8	$\chi^2 = 10,21; p < 0,05$
С осложнениями беременности	24	49,0±7,1	37	80,4±5,8	$\chi^2 = 10,21; p < 0,05$
Угрожающий самопроизвольный выкидыш	4	8,2±3,9	12	26,1±6,5	$\chi^2 = 5,44; p < 0,05$
Ранний токсикоз	7	14,3±5,0	9	19,6±5,8	$\chi^2 = 0,47; p > 0,05$
Преэклампсия	7	14,3±5,0	18	39,1±7,2	$\chi^2 = 7,55; p < 0,05$
Плацентарная недостаточность	10	20,4±5,8	27	58,7±7,3	$\chi^2 = 14,62; p < 0,05$
Угрожающие преждевременные роды	16	32,7±6,7	37	80,4±5,8	$\chi^2 = 21,96; p < 0,05$
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	2	4,1±2,8	8	17,4±5,6	$\chi^2 = 4,46; p < 0,05$

При анализе течения беременности у женщин с АФС в зависимости от применения предгравидарной подготовки было выявлено наличие существенных различий между группами обследованных. Особенности течения беременности у женщин с АФС, получавших прегравидарную подготовку представлены в таблице.

Так, при применении разработанного способа лечения, заключающегося в использовании препарата СЭТ и плазмафереза, отмечалось превышение частоты течения без осложнений беременности на 160,5% ($p < 0,05$) относительно группы без прегравидарной подготовки.

Общее относительное число лиц с осложнениями беременности в основной группе на 39,1%

было меньше, чем в группе без прегравидарной подготовки и ведения.

В том числе угрожающий самопроизвольный выкидыш в группе профилактики за счет коррекции патогенетических механизмов АФС имел место на 68,7% реже ($p < 0,05$). Различия между группами по частоте ранних токсикозов были недостоверными.

Во второй половине беременности преэклампсия встречалась в основной группе на 63,5% реже, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Также достоверно была ниже частота плацентарной недостаточности (ПН). Различия по данному параметру достигали 65,2% ($p < 0,05$).

Частота угрожающих преждевременных родов была в группе применения препарата СЭТ и плазмафереза на 59,4% ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,05$).

Также достоверно ниже в основной группе была частота преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП). Различия между выделенными группами достигали 76,5% ($p < 0,05$).

Таким образом, проведение прегравидарной подготовки у женщин с АФС с использованием в комплексе препарата СЭТ, ПА более чем в 2 раза

увеличивает вероятность физиологического течения беременности, почти в 3 раза уменьшает угрозу прерывания беременности, в 2,5 раза частоту развития угрожающих преждевременных родов, в 2,7 раза уменьшает развитие преэклампсии, в 2,9 раза уменьшает частоту плацентарной недостаточности и более чем в 4 раза развитие ПОНРП.

Вышеизложенные результаты указывают на эффективность прегравидарной подготовки для предотвращения возможных акушерских осложнений во время беременности у женщин с АФС.

Корзо Т. М., Бобров С. А., Сумская Г. Ф., Красовская Г. А., Лодягина Н. С., Кирина О. Н.

*Городской акушерский гематологический центр, родильный дом № 6;
Кафедра репродуктивного здоровья женщин СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург*

ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОГЕМОМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ТРОМБОФИЛИИ

При беременности венозные тромбоэмболические осложнения возникают в 10 раз чаще, чем у небеременных женщин того же возраста и могут иметь место на любом сроке гестации с наиболее высокой частотой в послеродовом периоде. ТЭЛА остается самой частой причиной материнской смертности. В то же время не снижается частота акушерских кровотечений.

Цель исследования. Профилактика акушерских и тромботических осложнений у беременных с различными формами тромбофилии.

Материалы и методы. В городском акушерском гематологическом центре (родильный дом № 6 им. проф. В. Ф. Снегирева, СПб) обследуются и получают лечение беременные и родильницы группы риска по тромбогеморрагическим осложнениям. За 6 месяцев 2013 г. под наблюдением в АГЦ находились 1065 женщин с различными формами тромбофилии. Из них — мутация фактора FV Leiden выявлена у 85 чел. (8%), мутация в гене протромбина (20210 GA) — 43 чел. (4%), полиморфизм в гене ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1 6754G/4G) у 692 чел. (65%), полиморфизм в гене фибриногена (455 G/A) у 575 чел. (54%), полиморфизм в гене MTHFR (-677 C/T) у 564 чел. (53%), антифосфолипидный синдром — 25 чел. (2,3%). У всех пациенток имели место сочетанные формы тромбофилии.

Тромбоэмболические осложнения до настоящей беременности имели место лишь в 7,4% случаев. Из них у 28 — тромбозы поверхност-

ных вен нижних конечностей, у 29 — тромбозы глубоких вен нижних конечностей, три пациентки с наследственной тромбофилией перенесли ТЭЛА на фоне приема оральных контрацептивов, у 19 женщин в анамнезе ОНМК. В то же время акушерский анамнез был отягощен у большинства женщин. Лидировал синдром потери плода: в 68% случаев — привычное невынашивание в I и II триместрах, в 8,5% случаев — антенатальная гибель плода в III триместре. Кроме того, анамнез обследуемых включал преждевременные роды, тяжелый гестоз и задержку внутриутробного развития плода.

Сроки первичного обращения женщин во время настоящей беременности варьировали от 5 до 38 недель. Пациенткам выполняли развернутую коагулограмму, определяли концентрацию D-димеров, растворимые фибринмономерные комплексы, волчаночный антикоагулянт, функциональную активность тромбоцитов.

Результаты. С целью коррекции нарушений в системе гемостаза при наличии клинических и лабораторных показаний назначали низкомолекулярные гепарины (НМГ) в профилактических или лечебных дозах. Вопрос о сроках начала, длительности курса лечения и дозах НМГ в каждом конкретном случае решался индивидуально с учетом всех клинических, анамнестических и лабораторных данных. Клиническими показателями считали венозные тромбозы на фоне данной беременности, сочетание мультифакторной формы тромбофилии с отягощенным аку-

шерским и тромботическим анамнезом, развитие гестоза, плацентарной недостаточности, гипотрофии плода на фоне данной беременности, лабораторными — гиперкоагуляционный синдром, признаки тромбинемии. Длительность терапии НМГ варьировала от 5 дней до всего срока беременности. Суточная доза — от 0,2 мл до 1,6 мл (с учетом веса пациентки и лабораторных показателей). Беременные с антифосфолипидным синдромом получали препараты аспирина 50–100 мг/сут в сочетании с НМГ. В случае повышения уровня гомоцистеина в сыворотке крови к терапии добавляли препараты витаминов В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты.

В наблюдаемой нами группе в 98% (n=1044) беременность закончилась срочными родами, в 2% (n=21) роды наступили преждевременно в сроках 35–36 недель. Все дети живы. В послеродовом периоде (со 2 суток) продолжали про-

филактику тромботических осложнений с применением НМГ и дезагрегантов.

Выводы.

1. Наличие различных форм тромбофилии является серьезным фактором риска для беременности.

2. Женщинам с отягощенным акушерским и тромботическим анамнезом обследование на генетические маркеры тромбофилии и антифосфолипидный синдром рекомендовано на этапе планирования беременности.

3. В течение беременности таким пациенткам необходимо совместное наблюдение акушера и гематолога. Своевременная коррекция нарушений в системе гемостаза, проводимая врачами акушерского гематологического центра с учетом всех клинических и лабораторных данных, позволяет существенно снизить риск осложнений для матери и плода.

Немченя Ю. Н., Воробьева Н. А.

*Северный филиал ГНЦ МЗ РФ;
ГБУЗ «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич»;
ЦНИЛ ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск*

СОСТОЯНИЕ ЛИМФОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНОЙ АДГЕЗИИ И ФАГОЦИТОЗА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ОТЯГОЩЕННЫМ АКУШЕРСКИМ АНАМНЕЗОМ

Актуальность. Установлено, что лимфоциты способны образовывать агрегаты с тромбоцитами — лимфоцитарно-тромбоцитарные агрегаты (ЛТА). В общем пуле здоровых людей обнаружено 14±1% ЛТА. Оказалось, что с тромбоцитами агрегаты образуют Т-лимфоциты, несущие маркеры CD3⁺, CD4⁺ (Т-хелперы) и CD16⁺ (NK-клетки). ЛТА является чрезвычайно объективным и доступным тестом, характеризующим состояние иммунитета и гемостаза и их взаимодействие. Фагоцитоз — это способность клетки поглощать чужеродные микроорганизмы, основная функция — это первый барьер иммунной защиты, т.е. определяет весь потенциал иммунной системы. Число женщин в России с диагнозом отягощенный акушерский анамнез составляет до 80%, причем, это количество имеет тенденцию к возрастанию.

Цель исследования — определить диагностическую значимость показателя лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии и фагоцитоза у беременных женщин с отягощенным акушерским анамнезом, наблюдающихся в Центре гемостаза и атеротромбоза в г. Архангельске.

Методы. Проведено клиничко-лабораторное проспективное исследование на базе Центра патологии гемостаза ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич» г. Архангельска и Северного филиала ГНЦ МЗ РФ. В исследование включены беременные женщины с отягощенным акушерским анамнезом (n=20). В качестве контрольной группы включены здоровые добровольцы — женщины репродуктивного возраста (n=12). Молекулярно-генетическое обследование на предмет наследственной тромбофилии проводилось на базе молекулярно-генетической лаборатории ЦНИЛ СГМУ. Проанализированы следующие полиморфизмы: мутация фактора V Лейден, мутация G455A в гене фибриногена, полиморфизм в гене PAI-1, полиморфизм в гене GrpIIIa и полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR C677T. Лабораторная гемостазиологическая часть работы была выполнена на базе Центра гемостаза и атеротромбоза ЦНИЛ СГМУ. Были определены следующие показатели системы гемостаза у обследованных беременных женщин: ЛТА, фагоцитоз, МНО, D-димер, антитром-

бин III, фибриноген, тромбиновое время, агрегация тромбоцитов.

Результаты и обсуждение. Медианный возраст составил 31 год, 50% составили женщины моложе 31 года и 50% — старше 31 года. При оценке наследственности выявлены следующие результаты — у 60% пациенток с отягощенным акушерским анамнезом были обнаружены различные сочетания генетических полиморфизмов системы гемостаза, у 40% женщин наследственность была не отягощена. Было получено распределение по числу беременных женщин с отягощенным акушерским анамнезом, принимающих аспирин — 60% пациенток принимали данный препарат, 40% — не принимали. В ходе исследования выявлена умеренная гипоагрегация тромбоцитов с индукторами АДФ (53%), коллагеном (57%) и адреналином (29%). Показатели системы гемостаза у обследованных женщин находились в пределах референсной нормы на фоне проводимой терапии. В ходе нашего исследования у 40% пациенток значения D-димера были выше (1,3 мкг/мл) референсных значений (0,3 мкг/мл).

Выводы. Проведенное исследование показало, что у всех пациенток основной группы показатели ЛТА и фагоцитоза были ниже референсных значений (для показателя ЛТА — 9,3%, для показателя фагоцитоза — 23,6%). Для показателя фагоцитоза и ЛТА среднее значение статистически значимо различается между основной и контрольной группами (критерий Стьюдента ($t = -9,6$; $t = -11,7$); ($p < 0,001$)). У беременных женщин, принимающих аспирин, значения показателя ЛТА и фагоцитоза были ниже, чем у женщин, не принимающих данный препарат (ЛТА — 8,7%, фагоцитоз — 22,4% — группа принимала аспирин), (ЛТА — 14,3%, фагоцитоз — 36,2% — для группы, не принимающей данный препарат), показатели ЛТА и фагоцитоза в основной и контрольной группах имели статистически значимое различие ($p = 0,004$ для ЛТА; $p = 0,005$ для фагоцитоза). Изучение генетических маркеров тромбофилии показало, что наименьшие значения показателя ЛТА были обнаружены при наличии полиморфизмов в генах PAI-1 (8,8%), MTHFR (9,5%) и GpIIa (8,5%).

Николаева М. Г.¹, Сердюк Г. В.²

¹ ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава РФ;

² Алтайский филиал ФГБУ ГНЦ Минздрава РФ, г. Барнаул

ВЛИЯНИЕ ВРОЖДЕННЫХ ФАКТОРОВ ТРОМБОГЕННОГО РИСКА НА РАЗВИТИЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ У БЕРЕМЕННЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Ретроспективный анализ течения беременности 583 женщин с патологией сердечно-сосудистой системы (ССС) показал, что шанс развития преэклампсии при ассоциации заболеваний ССС с носительством мультигенных форм тромбогенных дефектов увеличивается в 2,4 раза ($p < 0,001$; ОШ 2,4; 95% ДИ 1,6–3,4).

Наиболее частым осложнением гестации у пациенток с заболеваниями ССС является преэклампсия — одна из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности. По данным последних лет, генетическая компонента, влияющая на развитие преэклампсии, может составлять до 50% всех факторов риска. Например, наследственные дефекты генов гемостаза и обмена фолатов, могут приводить к различным плацентарным сосудистым осложнениям, следствием которых может быть преэклампсия. В доступной нам литературе мы не встретили сообщений о риске развития данного осложнения

беременности при ассоциации заболеваний ССС с носительством тромбогенных факторов риска, что и послужило целью проводимого исследования.

Цель — определение риска развития преэклампсии при ассоциации заболеваний ССС с носительством факторов тромбогенного риска.

Материалы исследования. Проведен ретроспективный клинико-анамнестический анализ течения беременности и родов 583 женщин в возрасте от 21 до 41 лет (средний возраст $29,2 \pm 4,7$), имеющих патологию ССС, в том числе: 22 (3,8%) — гипертоническая болезнь I степени, 146 (23,2%) — нейроциркуляторная дистония (НЦД) по кардиальному типу, 243 (30,4%) — НЦД по гипотоническому типу и 172 (22,8%) — НЦД по гипертоническому типу. Выборка не была сплошной. Пациентки наблюдались в Городском центре планирования семьи и репродукции на специализированном приеме

по невынашиванию беременности. Основную группу составили 153 (26,2%) пациентки, течение беременности которых осложнилось развитием преэклампсии легкой и средней степени, в группу сравнения вошли 430 (73,8%) женщин с патологией ССС, без данного осложнения гестации. Всем пациенткам проводилось тестирование на носительство тромбогенных полиморфизмов генов гемостаза и обмена фолатов: мутации фактор V Лейден (FV) [Arg506Gln], мутации протромбина (FII) [20210 G/A], полиморфизма генов, кодирующих метилен-тетрагидрофолатредуктазу — MTHFR [Ala222Val] и ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-1) [-675 5G/4G]. Исследование проводилось лабораторией «ДНК-диагностика». Статистическую обработку результатов проводили методом вариационной статистики с использованием компьютерной программы Statistica 6.0. Критическое значение уровня статистической значимости, при проверке нулевых гипотез, принималось равным 0,05. Эффект воздействия каждого конкретного фактора оценивался по величине отношения шансов (ОШ). Для демонстрации силы связи вычисляли 95% доверительный интервал (ДИ) для ОШ.

Результаты исследования. Результаты тестирования показали: генетические тромбогенные дефекты в основной группе определены достоверно чаще: 137 (89,5%) и 285 (66,3%) соответственно ($p < 0,001$; ОШ 4,4; 95% ДИ

2,5–7,6). Встречаемость в группах единичной аномалии генов не имела различий, составляя 58 (37,9%) и 151 (35,1%) случаев соответственно ($p > 0,05$). Уровень встречаемости отдельных одиночных дефектов аллелей генов также сопоставим в обеих группах, составляя FV 0,7/0,9%; FII 0/0; MTHFR 12,4/16,3%; PAI-1 29,4/28,4%. Расчеты показали, что ассоциация патологии ССС с носительством одиночного тромбогенного полиморфизма не увеличивала шанс развития преэклампсии ($p = 0,54$; ОШ 1,1; 95% ДИ 0,8–1,7). Мультигенные формы тромбофилии выявлены у женщин основной группы в 1,7 раза чаще, чем в контрольной: 79 (51,6%) против 134 (31,2%) ($p < 0,001$), увеличивая шанс развития преэклампсии в 2,4 раза ($p < 0,001$; ОШ 2,4; 95% ДИ 1,6–3,4). При более детальном анализе определено, что у пациенток основной группы комбинация 2-х генных дефектов выявлена в 72 (47,1%), а взаимодействие 3-х аномальных генов в 7 (4,6%) наблюдениях. В группе контроля двойное ген-генное взаимодействие представлено 128 (29,8%) случаями, тройное — 5 (1,2%).

Выводы. У женщин с заболеваниями ССС, при носительстве мультигенных форм тромбогенных дефектов, шанс развития преэклампсии увеличивается в 2,4 раза, что определяет важность выявления аллельных вариантов генов гемостаза при патологии сердечно-сосудистой системы.

Шмаров Д. А.¹, Блбулян А. К.², Гапонова Т. В.¹

¹ ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава РФ Москва;

² Институт перинатологии, акушерства и гинекологии, Ереван, Армения

ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА КРОВИ ПЛОДА (ПУПОВИННОЙ КРОВИ) И КРОВИ РОДИЛЬНИЦ ПОСЛЕ НОРМАЛЬНЫХ РОДОВ И АМНИОТОМИИ

Цель работы заключалась в изучении взаимосвязи клеточного состава пуповинной крови и крови родильниц после родов для характеристики состояния плода. Проведено изучение клеточного состава крови плода (пуповинной крови) и крови родильниц в 41 случае нормальных родов (норма) и в 14 случаях — после амниотомии. В работе использовали проточный счетчик среднего класса Cobas Micros 18 OT (ABX, Франция). Кроме стандартных 18 параметров анализировали также адаптационный индекс (АИ) Гаркави Л. Х., который вычисляли как отношение содержания лимфоцитов к гранулоцитам.

В норме показатели клеточного состава крови изучали после первых ($n = 18$), вторых ($n = 14$), а также третьих и четвертых (объединены в 1 группу, $n = 9$) родов. Была выявлена высокая положительная линейная корреляция между эритроцитами плода и уровнем адаптационного индекса крови матери после третьих и четвертых родов ($R = 0,91$, $P < 0,001$). Зависимость этих параметров в общей группе имела сложный характер и описывалась при помощи трех кривых, имеющих приблизительно одинаковый наклон относительно оси абсцисс. Первая кривая соответствовала уровню, полученному

при изучении корреляции между эритроцитами плода и уровнем адаптационного индекса после третьих и четвертых родов ($R_1=0,81$, $n=27$, $P<0,00007$), вторая находилась правее и ниже первой ($R_2=0,89$, $n=10$, $P<0,00003$), а третья — еще правее и ниже ($R_3=0,95$, $n=4$, $P<0,05$). Таким образом, адаптационный индекс родильниц линейно коррелировал с содержанием эритро-

цитов плода в трех диапазонах (на 3 уровнях, рис. 1).

Получено, что при отрицательном резус-факторе у женщин разделение происходило более четко и уровень корреляции выше во всех группах (на всех трех уровнях, рис. 2) ($R_1=0,91$, $P<0,0009$, $n=9$; $R_2=0,96$, $P<0,00004$, $n=9$; $R_3=1$, $n=3$).

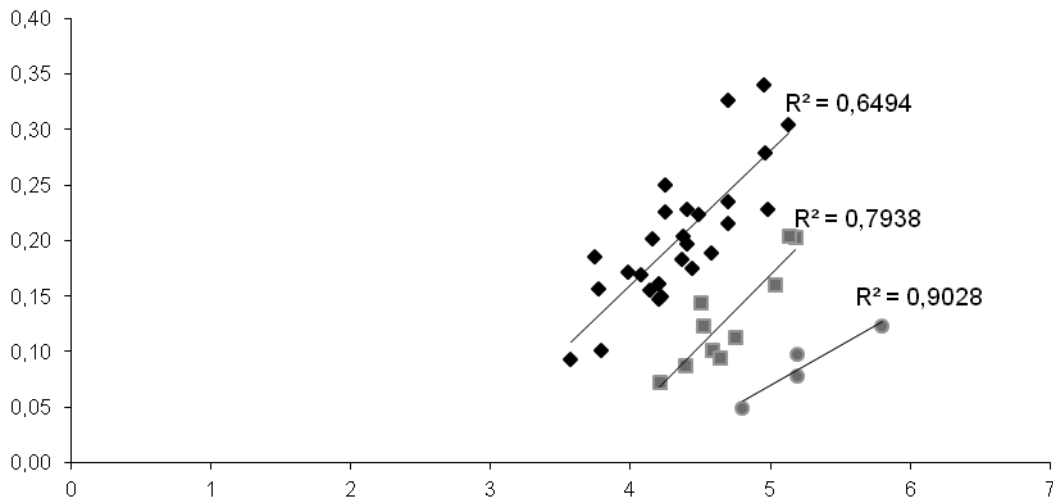


Рисунок 1.

Взаимосвязь эритроцитов плода (RBC, по оси X) и адаптационного индекса родильницы (АИ, по оси Y) в общей группе. Обозначения: черные ромбы — первый уровень ($R=0,81$ — коэффициент корреляции), серые квадраты — второй уровень ($R=0,89$), серые кружки — третий уровень ($R=0,95$).

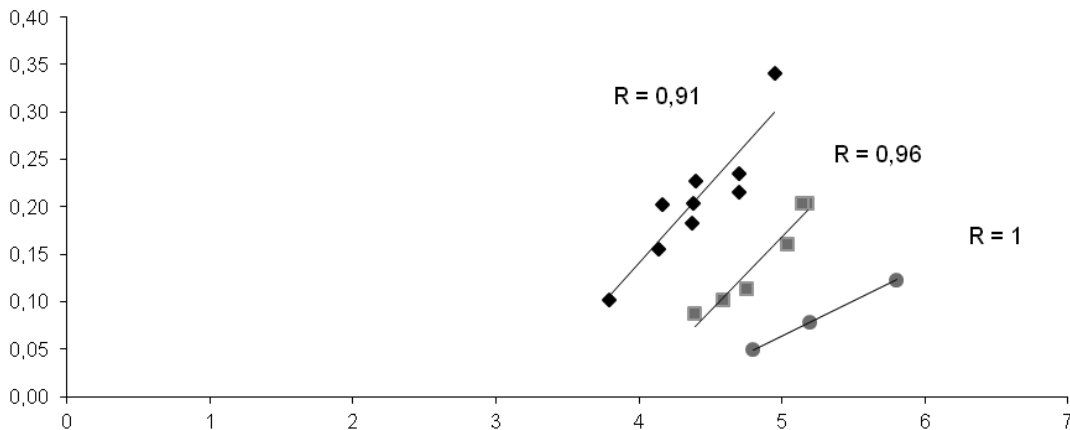


Рисунок 2.

Взаимосвязь эритроцитов плода (RBC, по оси X) и адаптационного индекса родильницы (АИ, по оси Y) при отрицательном резус-факторе. Обозначения: черные ромбы — первый уровень ($R=0,91$ — коэффициент вариации), серые квадраты — второй уровень ($R=0,96$), серые кружки — третий уровень ($R=1$).

Поскольку известно, что третьи и четвертые роды протекают, как правило, более благоприятно, так как родовые пути более приспособлены для прохождения плода, мы предположили, что

такой трехуровневый тип зависимости может отражать взаимосвязь дистресса плода (степень эритроцитоза) и адаптационной реакции (родового стресса) организма родильницы. Уровень

реакции может соответствовать легкой, средней и тяжелой степени дистресса.

Была получена математическая формула, позволяющая проводить разделение между группами с высокой вероятностью (практически 100%). Показатель, который вычисляется по этой формуле, обозначили как индекс дистресса (ИД):

$$\text{ИД} = (\text{Э} * 0,12 - 0,36) / \text{АИ},$$

где Э — содержание эритроцитов плода [10^9 кл./мм³];

АИ — адаптационный индекс Гаркави.

Первый уровень соответствовал значениям индекса ИД от 0,26 до 0,82, второй — 0,97–1,69 и третий — 2,28–3,96.

Было также установлено, что характер зависимости между эритроцитами плода и уровнем адаптационного индекса матери существенно отличается от нормы в том случае, если при родах применялась амниотомия. Большая часть (50%)

точек локализовалась значительно левее и выше остальных графиков, кривая имела более крутой наклон относительно оси абсцисс ($R=0,84$, $P<0,02$, $n=7$), остальные точки были расположены по такому же типу, как при нормальных родах. Такой характер зависимости может быть связан с тем, что амниотомия, как способ активного родовспоможения, способствует снижению риска дистресса плода при родах.

Таким образом, если оценивать степень дистресса плода по адаптационному индексу крови рожениц, то его связь с содержанием эритроцитов крови плода будет иметь дискретный характер. В норме можно наблюдать 3 уровня; в пределах отдельного уровня отмечалась прямая положительная линейная корреляционная зависимость содержания эритроцитов от адаптационного индекса Гаркави.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИНТЕГРАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ГЕМОСТАЗА

Антропова И. П., Рейно Е. В.

ФГБУ «Уральский НИИ травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина Минздрава РФ», г. Екатеринбург

КОАГУЛЯЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ КРОВИ ПРИ КРУПНОЙ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ

Усиление коагуляционной активности в ответ на операционную травму в значительной степени обуславливает драматическое повышение риска развития тромбоэмболических осложнений в ортопедической хирургии. Несмотря на то, что проводится активное изучение маркеров гемостаза при крупных ортопедических операциях, формирование общего коагуляционного потенциала крови на фоне антикоагулянтной профилактики изучено недостаточно.

Цель исследования. Изучить динамику формирования общего коагуляционного потенциала крови, определяемого тромбоэластографически, а также его связь с показателями гемостаза при эндопротезировании тазобедренного сустава.

Материал и методы. Проведено исследование образцов крови 61 пациента (29 мужчин и 32 женщины) в возрасте от 33 до 72 лет (средний возраст 54 ± 2 года), перенесших первичное эндопротезирование тазобедренного сустава. Антикоагулянтная профилактика проводилась НМГ эноксапарином. Отбор проб для анализов проводили до операции, через 30 минут после окончания операции, на 1, 3, 7, 14, сутки после эндопротезирования. Тромбоэластографические показатели определялись с использованием аппарата TEG 5000 (Haemoscop, США). Проводили также определение общих коагуляционных показателей, концентрацию фибриногена, комплексов тромбин-антитромбин (ТАТ), D-димера, количества тромбоцитов, β -тромбоглобулина. Обработку полученных данных проводили в рамках правил вариационной статистики. Сравнение показателей до и после эндопротезирования проводили с использованием критерия Вилкоксона, корреляционный анализ — с применением критерия Спирмена. Расчеты производились с использованием программы Statistica version 6,0.

Результаты. Общий коагуляционный потенциал крови, определяемый тромбоэластографически (СІ), нарастает непосредственно по окон-

чании эндопротезирования, достигает максимума к 7 суткам и сохраняется на повышенном относительно фона уровне до конца исследования. В то же время, концентрация ТАТ достигает максимума по окончании операции, через одни сутки происходит существенный сдвиг к нормализации, к 3 суткам не отличается от исходного уровня. Концентрация фибриногена достигает максимума к третьим суткам и сохраняется на повышенном уровне до 14 суток. Через неделю после операции выявляется реактивное увеличение количества тромбоцитов, нарастание тромбоцитоза продолжается до конца исследования. Активность выделения β -тромбоглобулина в пересчете на 1 тромбоцит резко повышается до максимального уровня по окончании операции, после чего к 7 послеоперационным суткам активность секреции β -тромбоглобулина достигает исходного уровня.

По окончании операции наибольшее влияние на величину коагуляционного потенциала оказывает количество тромбоцитов и активность β -тромбоглобулина (коэффициенты корреляции Спирмена между СІ и тромбоцитами и СІ и β -тромбоглобулином в данной временной точке равны соответственно $r=0,31$, $p<0,05$ и $r=0,60$, $p<0,05$). В 1 сутки после операции наибольшее влияние на коагуляционный индекс оказывает концентрация фибриногена и количество тромбоцитов (коэффициенты корреляции Спирмена между СІ и фибриногеном и СІ и тромбоцитами в данной временной точке равны соответственно $r=0,42$, $p<0,05$ и $r=0,36$, $p<0,05$). С 3 суток после операции до конца исследования влияние концентрации фибриногена и количества тромбоцитов на общий коагуляционный потенциал крови ослабевает, однако усиливается влияние энзиматической составляющей плазменного звена гемостаза (коэффициенты корреляции Спирмена между СІ и протромбиновым временем на 7 и 14 сутки соответственно $r= -0,45$, $p<0,05$ и $r= -0,47$, $p<0,05$).

Концентрация D-димера резко увеличивается по окончании операции, что свидетельствует об активации локального фибринолиза, однако не происходит усиления литического процесса в цельной крови, что отражает тромбоэластографический показатель Ly30. К 3 суткам интенсивность локальной деградации фибрина снижается, но усиливается литическая активность в цельной крови, о чем свидетельствует значительное увеличение показателя Ly30. Через неделю после операции концентрация D-димера вновь нарастает и сохраняется на повышенном уровне не менее 14 суток, что способствует эф-

фективному протеканию репарационных процессов в сосудах, при этом показатель Ly30 к 7 суткам возвращается к исходному уровню.

Выводы. Таким образом, после крупной ортопедической операции на фоне применения антикоагулянтной терапии общий коагуляционный потенциал крови достигает максимума спустя неделю после операции и сохраняется повышенным не менее двух недель после эндопротезирования. Не выявлено связи между тромбоэластографическим СИ и формированием ТАТ и D-димера.

Воробьева А. И., Воробьева Н. А.

ГОУ ВПО Северный государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Архангельск

СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ФЛОТАЦИИ ТРОМБА

Цель нашего исследования состояла в поиске молекулярно-генетических маркеров, определяющих генетическую детерминацию к развитию флотации тромба в системе нижней полой вены.

Дизайн нашего исследования — случай-контроль. Методы — клиничко-лабораторные, молекулярно-генетические, статистический анализ.

Результаты. В представленной выборке пациентов группы 1 распределение вариантов генотипов PAI-1: у 52 (53,1%) пациентов присутствовал генотип 4G/4G, у 40 (40,8%) — генотип 4G/5G, у 6 (6,1%) — 5G/5G. Уровень гетерозиготности составил 40,8%. В группе сравнения (2) соотношение генотипов PAI-1: генотип 4G/4G — у 12 (15,7%) пациентов, 4G/5G — у 36 (47,5%) пациентов, и генотип 5G/5G — у 28 (36,8%). Уровень гетерозиготности — 47,5%. Сравнение частот аллелей ($p=0.019$, F-критерий) и генотипов ($p=0.001$) в каждой из групп выявило значимые различия в их распределении. Так, частота гомозиготного носительства аллеля -675 4G гена PAI-1, ассоциированного с депрессией фибринолиза, была достоверно выше ($p<0.001$) в группе пациентов с развитием флотации тромба в системе нижней полой вены. Попарное сравнение частот генотипов в группе 1 обнаружило, что генотип 4G/4G по сравнению с генотипом 4G/5G значимо чаще встречался у пациентов тромбозами глубоких вен с признаками флотации тромба,

чем в группе сравнения 2 ($p=0.005$, F-критерий). Относительный риск (ОР) развития флотации тромба составил 1,6 при доверительном интервале (ДИ) для 95%-ного уровня вероятности, равном 1,1–2,9, для генотипа 4G/4G по сравнению с генотипом 4G/5G. Относительно контрольной группы у пациентов группы 1 определялись достоверные различия по распределению указанных выше генотипов PAI-1 675 4G/5G ($p=0.003$).

При анализе наличия флотации тромба получены достоверные различия по частоте выявления генетических полиморфизмов в гене PAI-1 ($p=0.02$).

Выводы. Таким образом, в ходе исследования нами была продемонстрирована значимость генетических полиморфизмов системы гемостаза в предрасположенности развития флотации тромба в системе нижней полой вены. Полученные результаты указывают на возможные молекулярные механизмы развития флотации тромба, и свидетельствуют о целесообразности широкого внедрения методов ДНК-диагностики в клиническую практику для диагностики и прогнозирования флотации тромба.

В результате нашей работы получен приоритет на изобретение «Способ прогнозирования флотации тромба в системе нижней полой вены с использованием молекулярно-генетического мониторинга» № 2012135029 от 25 августа 2012.

Билалова А. Р., Макашова В. В., Астрина О. С., Алешина Н. И., Флоряну А. И.

ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии;
Инфекционная клиническая больница № 2, Москва

КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ И ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ

Цель работы — провести сравнительную клиничко-лабораторную характеристику больных хроническим гепатитом С (ХГС), хроническим алкогольным гепатитом (ХГА), хроническими микст-гепатитами — ХГС+ХГА (МГ) и циррозами печени (ЦП) в исходе этих гепатитов.

Материалы и методы. Обследовано 115 больных, преобладали мужчины — 77,4%, средний возраст — 41,4±5,7 лет. По этиологии: 38 пациентов ХГС, 20 пациентов — ХГА и 26 — ХГС на фоне ХГА — микст-гепатиты (МГ). Цирроз печени (ЦП) в стадии декомпенсации регистрировался у 31 больных, из них у 4 человек (12,9%) в исходе ХГС, у 7 (22,6%) — на фоне ХГА и у 20 человек (64,5%) — МГ.

Клинические методы включали сбор анамнестических данных, объективное обследование, лабораторные исследования: биохимический анализ крови (билирубин общий/прямой, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, холестерин); исследование системы гемостаза (агрегация тромбоцитов (АТ) методом Борна, агрегация эритроцитов (АЭ) по оригинальной методике Шереметьева Ю. А. (патент № 2027188 от 20.01.1995 г.), суммарная концентрация нитратов и нитритов методом Грисса с применением кадмиевого редуктора, фактор Виллебранда (ФВ)); ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Для контроля обследовано 20 здоровых лиц.

Результаты. Выявлено, что слабость регистрировалась у всех 100% больных ХГА, МГ,

ЦП различной этиологии, а при ХГС — только в 24% случаев, аналогично такие симптомы, как снижение аппетита, диспепсия, боли в области правого подреберья, вторичные печеночные знаки достоверно реже наблюдались у пациентов ХГС. Длительность слабости, головной боли, желтухи была значимо больше при МГ, ЦП в исходе МГ и ХГА. Уровень билирубина, активность основных печеночных ферментов были достоверно выше при ХГА и МГ, чем при ХГС. Показано, что у всех пациентов АТ была достоверно ниже показателей здоровых лиц почти в 2 раза, при этом наиболее низкие показатели амплитуды АТ регистрировались у больных ХГА и ЦП в исходе ХГА, а при ХГС АТ отмечалась значимо выше по сравнению с ХГА и МГ. Уровень АЭ определялся достоверно ниже нормы у всех больных независимо от этиологии, самые низкие показатели наблюдались у больных ХГА и ЦП в исходе ХГА. Показатели ФВ наблюдались в 2–3 раза выше нормы у всех больных, при этом уровень ФВ значимо выше регистрировался у больных ЦП различной этиологии в сравнении с больными МГ, ХГА, ХГС.

Заключение. Клиническая симптоматика гепатита была наиболее выражена у больных МГ и ЦП в исходе МГ, ХГА. Биохимические показатели при ХГА и МГ регистрировались достоверно выше, чем при ХГС. Наиболее выраженные нарушения в системе гемостаза отмечались у больных ХГА, ЦП в исходе ХГА и МГ.

Мельникова М. Ю.¹, Федорова Т. Ф.¹, Лобзин С. В.¹, Некрасова А. С.¹, Райхельсон К. Л.²

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург;

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ГЕПАТОЛЕНТИКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ

Цель работы. Изучить частоту встречаемости и особенности клинических проявлений геморрагического синдрома у больных гепатолентикулярной дегенерацией (ГЛД).

Материалы и методы. Сравнивались анкеты 66 больных ГЛД — 36 мужчин, 30 женщин, средний возраст 27 ± 13 лет; с висцеральной стадией заболевания (только признаки поражения печени) 37%, с неврологической (сочетание признаков поражения печени и нервной системы) 63%, и 65 больных с поражением печени «невильсоновской» этиологии (БПНВЭ). Группа БПНВЭ включала больных аутоиммунными, вирусными гепатитами и неалкогольной жировой болезнью печени. Контрольная группа была представлена 65 случайно отобранными волонтерами без заболеваний крови и печени в анамнезе (КГ). Выборки больных и групп сравнения были сопоставимы по возрасту и полу. Группы больных ГЛД и БПНВЭ достоверно не отличались по степени поражения печени. Анализировали возраст появления, частоту и характер кожных геморрагических проявлений: носовых, десневых, послеоперационных кровотечений, кровоизлияний в мышцы, суставы, кровотечений после выпадения и удаления зубов, других геморрагических проявлений у больных до постановки диагноза (анамнестические сведения, полученные у больных и их родителей) и на момент установления диагноза, т.е. до начала патогенетической терапии. Анализ менструальных кровотечений у женщин был затруднен и не учитывался в анализе, поскольку около 60% пациенток на момент диагноза имели дис- или аменорею.

Результаты. Встречаемость геморрагических проявлений у больных ГЛД на момент установления диагноза составила 77% и была достоверно выше, чем в КГ (17%) и группе БПНВЭ (45%). Достоверных различий по частоте встречаемости геморрагических проявлений между висцеральной и неврологической стадиями ГЛД выявлено не было. Достоверно чаще по сравнению с КГ при ГЛД встречались такие геморрагические проявления как носовые, десневые кровотечения, кожный геморрагический синдром, что не отли-

чалось от показателей в группе БПНВЭ. Во всех группах преобладали жалобы на пятнисто-петехиальный (микроциркуляторный) тип кровоточивости — 87% жалоб больных ГЛД, 77% в группе БПНВЭ и 100% в КГ. Смешанный (микроциркуляторно-гематомный) тип у больных ГЛД представлен в 12% случаев сочетанием кровотечений десневых и из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в 1 случае спонтанное кровоизлияние под ногтевую пластинку большого пальца. Изолированного гематомного, васкулитно-пурпурного и ангиоматозного типа кровоточивости у больных не встречалось. Достоверных различий между группами сравнения по преобладающему типу кровоточивости не выявлено. В большинстве случаев при ГЛД наблюдались ежедневные (24%) и еженедельные (44%) геморрагические эпизоды (преимущественно легко индуцированные синячки и десневые кровотечения), тогда как при БПНВЭ превалировали ежемесячные и ежегодные, что не отличалось от показателей контрольной группы. За медицинской амбулаторной помощью по поводу геморрагических эпизодов обращались только 2% больных ГЛД, за стационарной помощью 6% больных (ЖКТ кровотечения) и подавляющее большинство (92% больных) не обращались за медицинской помощью. Анамнестические указания на геморрагические проявления в детстве были представлены в 52% случаев (преимущественно дошкольный — 45% и ранний школьный — 50%), что достоверно выше, чем в КГ и группе БПНВЭ.

Выводы. Клинические проявления геморрагического синдрома у пациентов с ГЛД встречаются практически в 2/3 случаев, из них в 50% имеются указания на наличие проявлений геморрагического синдрома в дошкольном и раннем школьном возрасте. Преобладающим типом кровоточивости у больных ГЛД является микроциркуляторный тип легкой степени тяжести, представленный носовыми и десневыми кровотечениями, кожным геморрагическим синдромом. В 50% случаев у больных ГЛД геморрагические эпизоды представлены с ежедневной и еженедельной частотой.

Владимирова С. Г.¹, Тарасова Л. Н.¹, Черепанова В. В.², Докшина И. А.¹

¹ ФГБУН Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России, г. Киров;

² ГБУЗНО «Городская больница № 33», г. Нижний Новгород

СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ ПРИ МАНИФЕСТАЦИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Цель работы — исследовать состояние эндотелия у взрослых больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) в дебюте заболевания и оценить взаимосвязь эндотелиальной дисфункции с интенсивностью лейкозного процесса и инфекционными осложнениями. Под наблюдением находились 29 больных ОЛЛ (м/ж 15/14; возраст 16–70 лет, медиана — 42). У 1 больного

(3,4%) был диагностирован тромбоз. Геморрагический синдром (ГС) разной степени тяжести был у 14 человек (48,3%). Вместе с тем, количество тромбоцитов соответствовало норме лишь у 7 (24,1%) пациентов. Коэффициент корреляции Спирмена (r_s) между тяжестью ГС и числом тромбоцитов был — 0,830. Инфекционные осложнения отмечены у 16 больных.

Показатели функции эндотелия и гемостаза у больных ОЛЛ в дебюте заболевания

Показатели	группа 1 (без инфекции) (n = 13)	группа 2 (с инфекцией) (n = 16)	Показатели здоровых лиц (n = 30)
Тромбомодулин (ТМ), нг/мл	1,44 * (0,25–3,99)	5,16 * (0,46–13,5)	0,55 1,12–1,98
Антиген фактора Виллебранда (ФВ:Ag), %	144 * (94–221)	150 * (69–298)	82 46–146
Эндоотелин-1 (ЭТ-1), фмоль/мл	0,48 (0,21–3,84)	0,47 (0,16–6,28)	0,38 0–2,19
Протромбиновый индекс (ПТИ), %	89 * (72–98)	88 * (68–98)	100 85–114
Индекс АПТВ	0,99 (0,82–1,30)	0,97 (0,71–1,43)	1,01 0,82–1,24
Фибриноген, г/л	2,7 (1,4–7,2)	3,8 * (2,0–6,4)	2,8 1,9–3,6
Антитромбин III (АТ III), %	92 (70–163)	115 (74–137)	105 84–149
Протеин С (ПрС), %	89 (49–138)	82 (41–154)	87 64–129
Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) в ортофенантролиновом тесте, мкг/мл	70 * (30–280)	123 * (30–280)	35 30–55
XIIa-зависимый эуглобулиновый лизис (XIIa-ЗЭЛ), мин	11,3 * (5–65)	28,9 * (7,8–65)	7,0 5,0–12,5
Плазминоген, %	73 * (48–124)	89 (71–109)	96 72–139
D-димеры, баллы	2 * (1–5)	5 * (2–7)	1 (<500)

Примечание: данные представлены в виде медианы и размаха; * — $p < 0,05$ относительно здоровых; **подчеркивание** — $p < 0,05$ при сопоставлении 1 и 2 групп; D-димеры определяли методом латекс-агглютинации с набором «D-dimer Test» («Diagnostica Stago, Roche») в нашей модификации — результаты теста получали в следующих интервалах: <500 нг/мл (1 балл), 500–1000 нг/мл (2 балла), 1001–1500 нг/мл (3 балла), 1501–2000 нг/мл (4 балла), 2001–2500 нг/мл (5 баллов), 2501–3000 нг/мл (6 баллов), >3000 нг/мл (7 баллов).

Исследовали показатели состояния эндотелия, прокоагулянтного потенциала, физиологических антикоагулянтов, системы фибринолиза и маркеры тромбинемии (табл.). Больные были разделены на 2 группы: 1 — без инфекции ($n=13$) и 2 — с инфекционными осложнениями ($n=16$).

В остром периоде ОЛЛ установлено достоверное повышение маркеров эндотелиального повреждения — ФВ:Аг и ТМ относительно нормы. Значения ЭТ-1 от нормы статистически не отличались. Данные молекулы задействованы в разных механизмах, обеспечивающих выполнение эндотелием своих функций: ТМ — поддержание тромборезистентности сосудистой стенки, ФВ — протромботической функции (участие в сосудисто-тромбоцитарном и плазменном гемостазе), ЭТ-1 — вазомоторной (участие в регуляции сосудистого тонуса). Очевидно, по этой причине исследуемые маркеры состояния эндотелия не коррелировали между собой; их уровни изменялись независимо друг от друга. Положительная корреляция ФВ:Аг и ТМ с числом лейкоцитов ($r_s = 0,445$ и $0,637$), а также ТМ — лейкоцитарных клеток ($r_s = 0,644$) свидетельствует о том, что эндотелиальная выстилка сосудов при развитии ОЛЛ претерпевает протромботические изменения, выраженность которых зависит от интенсивности лейкозного процесса. В результате повреждения эндотелиоцитов запускаются процессы внутрисосудистого тромбообразования, маркерами ко-

торого являются РФМК и D-димеры. Уровни этих показателей у исследуемых больных были выше нормы, а концентрация D-димеров достоверно коррелировала с уровнями ФВ:Аг и ТМ ($r_s = 0,476$ и $0,678$).

При сопоставлении 1 и 2 групп достоверные различия были выявлены между уровнями ТМ и D-димеров. Это доказывает, что при развитии воспалительного ответа протромбогенные изменения эндотелия нарастают и, в конечном счете, приводят к усилению внутрисосудистого тромбообразования. Клинически это проявлялось тем, что в 1 группе больных ГС был у 3 человек (23%), а во 2 — у 11 (69%). То есть, количество и тяжесть геморрагических осложнений у больных с инфекцией были достоверно выше ($p < 0,05$), чем у пациентов без инфекции.

Таким образом, хотя тромбоцитопения при манифестации ОЛЛ является преобладающей причиной развития геморрагических осложнений, следует учитывать, что и сам лейкозный процесс (пролиферация и выход в периферическую кровь лейкоцитарных клеток) влияет на активацию внутрисосудистого тромбообразования, вызывая протромботические изменения в эндотелиальной выстилке сосудов. Помимо этого, инфекции, развивающиеся уже в дебюте ОЛЛ, усиливают дисфункцию эндотелия, последующие прокоагулянтные изменения в плазме крови и, в итоге, количество и тяжесть тромбогеморрагических осложнений.

*Гуржий Д. В.¹, Земляной В. П.¹, Гамзатов Х. А.¹, Мелендин И. А.¹, Лернер А. А.²,
Смирнова О. А.², Матвиенко О. Ю.², Папаян Л. П.².*

¹ СЗГМУ им. И. И. Мечникова: кафедра факультетской хирургии им. И. И. Грекова, Санкт-Петербург;

² ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА, Санкт-Петербург

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРТРОМБИНЕМИИ НА ИНТЕРЛЕЙКИН-10 У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЁННЫМ ПЕРИТОНИТОМ

Введение. Ключевыми медиаторами синдрома системной воспалительной реакции при распространённом перитоните (РП) являются провоспалительные цитокины, которые способны индуцировать экспрессию тканевого фактора на моноцитах и эндотелиальных клетках, что приводит к образованию большого количества

ключевого фермента коагуляционного каскада — тромбина. В свою очередь, гипертромбинемия может усиливать высвобождение интерлейкинов (ИЛ). В экспериментальных условиях *in vitro* показано, что тромбин способен вызвать экспрессию противовоспалительного ИЛ-10, повышение которого связывают с усугублением

клеточной дисфункции и развитием неблагоприятного исхода заболевания.

Цель исследования. Оценить изменения уровня ИЛ-10 в зависимости от повышения генерации тромбина у больных с распространённым перитонитом.

Материалы и методы. Обследовано 86 пациентов с диагнозом РП, находящихся на лечении в клинике им. Петра Великого. Пациенты были разделены на две группы: первую составили лица с благоприятным исходом заболевания (58 человек), вторую составили пациенты с неблагоприятным исходом (28 человек). Контрольную группу (КГ) составили 65 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу. Всем пациентам и лицам КГ исследовали уровень ИЛ-10 путём твёрдофазного иммуноферментного анализа (ELISA); количественную оценку гипертромбинемии осуществляли с помощью теста генерации тромбина (ТГТ). В ТГТ определяли: эндогенный тромбиновый потенциал (ЕТР нмоль/мин), отражающий количество образованного тромбина с учётом его инактивации, и максимальную концентрацию тромбина (Peak thrombin, нмоль/л). Оценка показателей ТГТ и ИЛ-10 у пациентов с РП производилась на 1-е и 7-е сутки послеоперационного периода. Для описания полученных данных применяли медиану (Me) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Взаимосвязь

между различными показателями определялась с помощью ранговой корреляции по Спирману с уровнем $p < 0,05$. Обработку данных выполняли с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 6.0.

Результаты. При исследовании изменений генерации тромбина у больных РП нами было показано, что в обеих группах пациентов в 1-е и 7-е сутки практически все значения ЕТР, Peak thrombin и ИЛ-10 были достоверно выше таковых в КГ ($p < 0,05$), (табл.). К 7-м суткам ЕТР и Peak thrombin в I группе демонстрировали достоверное снижение ($p < 0,05$), а во II группе достоверно повышались ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичными показателями в КГ. При сравнении полученных результатов в I и II группах было выявлено следующее: в I группе показатели генерации тромбина и ИЛ-10 были достоверно ниже в сравнении с таковыми во II группе ($p < 0,05$) и на 1-е, и на 7-е сутки. Уровень ИЛ-10 на 7-е сутки в I группе имел тенденцию к снижению, во II группе, напротив, был достоверно выше ($p < 0,05$). В ходе исследования была отмечена умеренная положительная корреляция между увеличением Peak thrombin и ИЛ-10 в 1-е сутки и ЕТР и ИЛ-10 на 7-е сутки у больных с неблагоприятным исходом заболевания ($r = 0,46$, $p = 0,03$; $r = 0,43$, $p = 0,04$, соответственно).

Изменения показателей теста генерации тромбина и интерлейкинов у больных распространённым перитонитом (Me, 95% ДИ)

Показатели	КГ (n = 65)	Больные распространённым перитонитом			
		I гр. (n = 58)		II гр. (n = 28)	
		1-е сутки	7-е сутки	1-е сутки	7-е сутки
ЕТР, нмоль/мин	1642 (1491; 1798)	1789 (1629; 1919)	1300* ** (1149; 1614)	2635* # (2283; 2693)	1993* ▲ (1985; 2292)
Peak thrombin, нмоль/л	288 (264; 321)	312 (246; 367)	223* ** (197; 283)	420* # (391; 480)	373* ▲ (339; 384)
ИЛ 10, пг/мл	6,2 (5,0; 8,8)	18,0* (13,6; 26,3)	16,2* (11,6; 20,0)	84,3* # (43,5; 105,7)	213,1* ** ▲ (150,9; 299,7)

* — статистически значимое отличие от контрольной группы, $p < 0,05$

** — статистически значимое отличие показателя в 1-е и 7-е сутки в группе, $p < 0,05$

— статистически значимое отличие от группы с благоприятным исходом в 1-е сутки, $p < 0,05$

▲ — статистически значимое отличие от группы с благоприятным исходом на 7-е сутки, $p < 0,05$

Вывод. Исходя из полученных результатов, можно предположить, что увеличение генерации тромбина приводит к повышению уровня ИЛ-10. Дальнейшее исследование данной проблемы по-

может сформировать новые подходы в изучении механизмов развития и лечения распространённого перитонита.

Ельчанинов А. П.¹, Бутман Ю. К.¹, Гендель Л. Л.¹, Артюшкин А. В.¹, Лапин С. В.²

¹ ФГБУЗ КБ № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России;

² Лаборатория диагностики аутоиммунных заболеваний, СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург

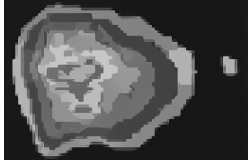
АНТИФОСФОЛИПИДНАЯ АКТИВНОСТЬ ГЕМОСТАЗА — ОДНА ИЗ ПРИЧИН НЕЙРООПТИКОМИЕЛИТА ДЕВИКА. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СЦИНТИГРАФИИ

Известно, что нейрооптикомиелит (НМО) — это заболевание, для которого характерны билатеральная потеря зрения и синдром поперечного поражения спинного мозга. НМО не распространен в Европе, однако часто встречается в Японии и других странах Азии. Чаще заболевают женщины (отношение к мужчинам составляет 5–7:1). Обычно заболевание дебютирует в возрасте 35–47 лет, т.е. в более позднем возрасте, чем это наблюдается у больных рассеянным склерозом (РС). Составляя примерно 1% от всех демиелинизирующих заболеваний, НМО выделяется высокой смертностью (35–50%), что обусловлено развитием синдрома гиповентиляции. В круг НМО (Devic's syndrome) входит продольный протяженный поперечный миелит (LETM), с гиперинтенсивными в Т2 режиме очагами белого и серого вещества спинного мозга, протяженностью не менее 3-х сегментов.

В настоящее время иммунологическим паттерном НМО являются обнаруженные в 2004 г. антитела (At) против аквапорина 4 (At-AQP4), белка водных каналов астроцитов мозга. По этой причине НМО рассматривается как астроцитопатия, при которой в случае LETM At-AQP4 отмечаются у 50–79% пациентов. Как при LETM, так и болезни Девика возможно монофазное и ремитирующее течение процесса, вторичное прогрессирование в отличие от РС не характерно. Пятилетняя выживаемость у больных с ремитирующим течением составляет 70%, с монофазным — 90%. Прогностическими факторами для развития ремитирующего НМО являются: женский пол, более поздний возраст начала болезни, наличие в сыворотке At-AQP4, сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями (АИЗ) (наблюдается в 50–70% случаев). Среди коморбидных АИЗ фигурирует системная красная волчанка (СКВ) — заболевание, при котором начальные проявления

изредка (1–3%) имеют форму миелита, впервые была описана «радионуклидная атрофия селезенки» и появилась концепция антифосфолипидного синдрома (АФС). К слову, при поперечной миелопатии, исключая СКВ, At к фосфолипидам (At-PHL) выявляют у 13% больных. Аквапорины относятся к семейству трансмембранных белков, так называемых six-transmembrane spanning proteins. Как и для других белков, для их конформационной сохранности нужна мембрана (т.е. фосфолипидный бислой), однако к кофакторам At-PHL они формально не относятся, поскольку эпитопы антител не экспонируются при связывании с PHL. Следует отметить, что при всей известной информативности иммуноферментного анализа (ELISA) по определению At-PHL временная серонегативность может быть связана с острым потреблением антител в процессе тромботического эпизода, а также спонтанными колебаниями уровня At-PHL. Надежностью и простотой в диагностике АФС отличается такой объективный метод оценки перфузии как сцинтиграфия, которая, по нашему мнению, может подвергнуть серьезной ревизии параклинические критерии АФС. Так, выдержавшим проверку временем средством верификации как серо+, так и серонегативного АФС является радионуклидный паттерн гипоперфузии селезенки в связи с высокой чувствительностью терминального русла этого «фильтра кровообращения» к антифосфолипидной активности гемостаза (АФЛАГ). Стремление стратифицировать понятие «АФС» привело к исключению Международным Обществом Тромбоза и Гемостаза (ISTH) из диагностических критериев многих симптомов, включая «нетромботические неврологические проявления». Предложенный нами термин «АФЛАГ» учитывает мнение ISTH и отсутствие в теле человека клеток и жидкостей, которые не обладали бы

свертывающими и противосвертывающими свойствами.



Функциональная гипоспления (на рис. — передняя проекция распределения ^{99m}Tc технефита с низкой активностью селезенки справа), по-видимому, связана с блокадой терминального русла органа микросгустками и фибрином и нередко опережает выявление At-PHL с помощью ELISA.

Наблюдали больную М., 58 лет с типичной симптоматикой и МРТ картиной LETM, у которой наряду с гиперпродукцией At-AQP4 об-

наружили функциональную гипосплению в отсутствие At-PHL. Клиническая ремиссия (катамнез — 6 мес) была достигнута путем использования (в стационаре) комбинированной терапии: мегадоз солумедрола и курса (5 сеансов) плазмафереза; на амбулаторном этапе — азатиоприна (150 мг/сут). Т.о., полученные результаты свидетельствуют о возможном сочетании АФС и НМО, позволяют предположить, что органоспецифический антиген AQP4 является одной из мишеней АФЛАГ, и высокой чувствительности процессов к экстракорпоральной гемокоррекции, кортикостероидам и цитостатикам.

Жукушева Ш. Т., Максютова Н. В., Смирнова Н. Ю., Самизулова Н. Г.

*Кафедра интернатуры по терапии ГМУ;
Больница скорой медицинской помощи, г. Семей, Казахстан*

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МУТАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ В ГЕНАХ У БОЛЬНЫХ ИБС С АСПИРИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

Некоторые гены, мутации которых ассоциированы с нарушениями в системе гемостаза, являются аутосомно-доминантными, т.е. если не учитывать конкретную степень доминирования, само присутствие данного гена как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии определяет повышение риска развития системных артериальных тромбозов. Одним из них является наличие мутации гена Leu33Pro в гене ITGB3. Так, частота мутации Leu33Pro в гене ITGB3 по литературным данным составляет 16–25% в общей европейской популяции, сходные значения представлены и японскими авторами.

Материалы и методы. Проведено полное клинико-генетико-гемостазиологическое обследование 40 больных с верифицированным диагнозом острых нарушений коронарного кровообращения, включая нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда без зубца Q и с зубцом Q (17, 9 и 14 пациентов соответственно).

Наличие аспиринорезистентности оценивали путем проведения теста агрегации тромбоцитов. В качестве основного комплекса гемостазиологических обследований использовали тест агрегации тромбоцитов, АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, скрининг нарушений в системе протеина С и определение резистентности фактора V к протеину С.

Был осуществлен анализ частоты мутации генов-кандидатов у обследованных больных

и предварительное сравнение показателей сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза у больных с наличием мутантных аллелей генов-кандидатов.

В исследованной популяции этот факт подтверждается значимо большей частотой наличия мутантных вариантов генов-кандидатов у больных по отношению к литературным среднепопуляционным показателям. Далее был проведен анализ показателей системы гемостаза у лиц, длительное время получающих лечение ИБС с использованием в качестве средства первичной и вторичной профилактики аспирина.

Результаты и обсуждение. В нашем исследовании у больных ИБС частота мутантной аллели в гомозиготном состоянии составила 32,5%, в гетерозиготном — 15,0%. Наличие мутации гена ITGB3 как в гомо-, так и в гетерозиготной форме было ассоциировано с относительным превышением показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в группе обследованных больных. Так, степень превышения АДФ-индуцированной агрегации по индексу агрегации тромбоцитов (ИАТ) составила 21,5%, СИАТ — 18,5%. Напротив, индекс дезагрегации тромбоцитов у обследованных с мутантным генотипом имел тенденцию к снижению. Для выявления аспиринорезистентности использовалась агрегация тромбоцитов, индуцированная адреналином. В отношении контрольной группы её показатели были значительно увеличены

(СИАТ — на 22,3%, $p < 0,05$), однако обращало на себя внимание отсутствие существенных различий между группами больных с гомозиготным и гетерозиготным мутантным фенотипом.

Показатели Парус-теста и определение фактора V-PC также продемонстрировали наличие статистически значимых различий в зависимости от выявленной мутации гена ITGB3. Несколько более выраженными они были при гомозиготном мутантном фенотипе (на 28,9% и 25,6% по отношению к группе с гомозиготным нормальным фенотипом, $p < 0,05$ в обоих случаях).

Выводы. В обследованной группе были выявлены статистически значимые различия показателей системы гемостаза у больных казахской национальности, связанные с наличием мутации Leu33Pro в гене ITGB3, причем степень нарушений адреналин-зависимой агрегации несколько превосходила нарушения АДФ-зависимой. Таким образом, предварительные данные дают некоторые основания связывать данную мутацию с развитием аспиринорезистентности.

Козлов А. А., Берковский А. Л., Бабенко С. В., Тихомирова К. В., Кишинец Р. С.

НПО «Ренам» МБООИ «Общество больных гемофилией», Москва

ВНУТРИЛАБОРАТОРНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА КОАГУЛОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

В настоящее время антикоагулянтная терапия является одним из самых востребованных подходов в современной практической медицине. Применение антикоагулянтов часто требует тщательного лабораторного мониторинга, который невозможен без обеспечения должного уровня внутрилабораторного контроля качества исследований.

Выделяют две основные группы антикоагулянтных препаратов: прямого и непрямого действия. Первые действуют путем непосредственного ингибирования тромбина и других факторов свертывания. Вторая группа антикоагулянтов — это вещества непрямого длительного действия, которые нарушают образование в печени активной формы витамина К. Трудности при лечении непрямыми оральными антикоагулянтами заключаются в необходимости выбора такой оптимальной дозы препарата, которая обеспечивала бы предотвращение тромбообразования, не вызывая при этом кровотечения.

По рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для контроля терапии непрямыми оральными антикоагулянтами необходимо определять Международное Нормализованное Отношение (МНО). Метод определения МНО был принят ВОЗ в 1983 г. и введен в клиническую практику с целью стандартизации результатов определения протромбинового времени (ПВ). МНО рассчитывается по формуле $MHO = (ПВп / ПВ_{100\%})^{МИЧ}$, где ПВп — ПВ плазмы пациента (сек), $ПВ_{100\%}$ — среднее нормальное ПВ (сек), МИЧ — Международный Индекс Чувствительности.

В целом, широкое внедрение определения МНО в мире в последние годы привело к значительному улучшению качества контроля антикоагулянтной терапии. Тем не менее, для получения адекватных результатов требуется точность и правильность определения сразу нескольких величин, входящих в формулу расчета МНО — ПВ, $ПВ_{100\%}$ и МИЧ.

Среди параметров, влияющих на точность определения МНО, Институт Клинических и Лабораторных Стандартов (CLSI) выделяет погрешность определения МИЧ тромбопластина производителем: в результате накопления систематических ошибок каждой стадии калибровки у некоторых производителей конечное значение МИЧ тромбопластина уже может нести в себе погрешность 10% и более. Допустимо использование тромбопластинов с МИЧ от 0,9 до 1,7.

Использование неточного значения $ПВ_{100\%}$ также может оказывать влияние на значение МНО, приводя к его систематическому завышению или занижению. Следует помнить, что само по себе значение ПВ нормальной лиофилизированной плазмы в общем случае не равно $ПВ_{100\%}$ и требует дополнительной корректировки согласно рекомендациям производителя.

Кроме того, важно точно измерить ПВ плазмы пациента, не допустив ошибок на преаналитическом и аналитическом (лабораторном) этапах исследования. На результаты определения ПВ влияет также концентрация используемого при взятии крови антикоагулянта. В настоящее время по рекомендациям CLSI при выполнении коагулологических исследований предпочти-

тельным является применение 3,2% (0,109 М) цитрата натрия. Следует помнить, что ошибки, допущенные на преаналитическом этапе исследования, нельзя скорректировать проведением процедур верификации и внутрилабораторного контроля качества коагулологических тестов.

ВОЗ и Международное общество по изучению тромбозов и гемостаза (ISTH) рекомендуют лабораториям осуществлять обязательный внутрилабораторный контроль правильности определения МНО на конкретной измерительной системе «прибор-реагент» вне зависимости от производителя того и другого, а также проводить собственную калибровку с использованием аттестованных плазм.

С целью упрощения процедуры контроля CLSI предлагает проводить калибровку систе-

мы после получения неудовлетворительных результатов процедуры верификации определения МНО. Для проведения такого контроля необходим набор аттестованных плазм, состоящий как минимум из трех плазм со значением МНО, покрывающим весь исследуемый диапазон (1,5–4,5).

Таким образом, качество мониторинга за лечением антикоагулянтными препаратами напрямую зависит от высокого уровня внутрилабораторного контроля качества соответствующих коагулологических исследований, складывающегося, в свою очередь, из строгого соблюдения всех требований стандартизации как на преаналитическом, так и на аналитическом этапах исследования.

Крайсветная Е. В., Осовских В. В., Баутин А. Е.

*ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» МЗ РФ;
ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург*

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ГИПЕРКОАГУЛЯЦИИ МЕТОДОМ ТРОМБОЭЛАСТОМЕТРИИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ И РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ

Введение. Принято считать, что хронические диффузные заболевания печени, требующие лечения методом трансплантации, характеризуются преимущественно гипокоагуляцией. В то же время, большинство исследователей единодушны относительно более высокой частоты гиперкоагуляции у пациентов с очаговыми заболеваниями печени (опухоли, паразитарные кисты и т.п.), нуждающихся в хирургическом лечении [Barton J, 2013; Bedawy A, 2012]. И если состояние гипокоагуляции достаточно эффективно выявляется скрининговыми тестами системы гемостаза, то частота интраоперационной гиперкоагуляции при обширных вмешательствах на печени достоверно неизвестна. Ротационная тромбоэластометрия (RoTEM) — метод мониторинга системы гемостаза, позволяющий в полной мере отследить весь процесс образования сгустка цельной крови, начиная от момента его образования и заканчивая лизисом.

Материалы и методы. Проведен анализ 53 правосторонних гемигепатэктомий по поводу злокачественных (гепатоцеллюлярный рак, холангиокарцинома, метастазы колоректального рака) и доброкачественных (гемангиомы, аденомы, кисты) образований печени, а также 65 трансплантаций по поводу хронических диффуз-

ных заболеваний печени (цирроз вследствие вирусного и аутоиммунного гепатита). Оценивали объем кровопотери во время оперативного вмешательства, количество переливаемых препаратов донорской крови и аутоэритроцитов. В качестве мониторинга свертывающей системы у всех пациентов использовали показатели «скрининговой» коагулограммы (протромбиновый индекс, активированное частичное тромбопластиновое время, концентрация фибриногена и количество тромбоцитов). У всех 65 пациентов группы трансплантации и 26 из 53 пациентов группы резекции проводили интраоперационный мониторинг тромбоэластометрии на приборе ROTEM Gamma (тесты extem, intem, fibtem), оценивали показатели времени начала свертывания (СТ), максимальную плотность сгустка (MCF), а также выраженность фибринолиза (LI на 30-й, 45-й и 60-й минуте).

Результаты. Средняя кровопотеря при обширных резекциях печени составила 2586 ± 2972 мл, объем перелитых донорских эритроцитов 501 ± 550 мл, а при трансплантации печени — 4531 ± 3393 мл и 913 ± 819 мл, соответственно. На момент начала операции тромбоэластометрические признаки гиперкоагуляции в виде укорочения времени начала образования сгустка и уве-

личения его плотности зафиксированы у 7 из 26 больных (27%) группы резекции печени и 6 из 65 (9%) группы трансплантации. Кроме того, у 4 (6,1%) пациентов группы трансплантации выявлены разнонаправленные изменения тромбоэластометрии в виде одновременного удлинения времени *СTextem* и роста максимальной плотности. При этом скрининговые коагуляционные тесты находились в пределах нормальных значений. Гипокоагуляция в виде удлинения времени начала свертывания в тесте *extem* наблюдалась у 10 из 26 пациентов (38,4%) группы резекции печени, а у 5 из них она сопровождалась уменьшением плотности сгустка. Тромбоэластометрические признаки гипокоагуляции выявлены у 51 из 65 (78,4%) пациентов группы трансплантации. При этом направленность сдвигов в системе коагуляции соответствовала изменениям скрининговой коагулограммы. Состояние гиперфибринолиза в ходе операции выявлено только у 1 из 26 (3,8%) пациентов группы резекции и у 9 из 50 (18%) пациентов группы трансплантации, не получавших антифибринолитики в профилактическом режиме. Нормальное состояние коагуляции, как по данным тромбоэластометрии, так и скрининговой коагулограммы, зафиксировано

у 9 пациентов (34,6%) группы резекции печени и у 4 (6,1%) группы трансплантации. Пациенты с гипо-, гипер- и нормокоагуляцией в обеих группах не различались по объему интраоперационной кровопотери и перелитых донорских эритроцитов. Однако, объем перелитой свежезамороженной плазмы среди пациентов с признаками гипокоагуляции в 2 раза превышал таковой у больных с нормо- и гиперкоагуляцией в группе резекции (1926 мл против 774 и 931 мл соответственно, $P < 0,05$) и в 3 раза в группе трансплантации (4498 против 1523 мл у пациентов с гиперкоагуляцией, $P < 0,001$).

Выводы. Состояние гиперкоагуляции при операциях по поводу очаговых поражений печени выявляется методом тромбоэластометрии у 27% больных, а при операциях по поводу диффузных хронических заболеваний печени — у 15% больных. Использование *RoTEM* в качестве рутинного теста для мониторинга свертывающей системы, наряду с традиционными тестами коагулограммы, позволяет более эффективно управлять системой гемостаза во время и после оперативных вмешательств на печени, а в ряде случаев позволяет вовремя инициировать антикоагулянтную терапию.

Кремлева Ю. М., Воробьева Н. А., Шемякина Н. Я., Гарганчук Е. Н., Воробьева А. И.

Северный филиал ГНЦ МЗ РФ;
ГБУЗ «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич»;
ЦНИЛ ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск

АНАЛИЗ РОСТА ТРОМБОЦИТАРНОГО СГУСТКА У БОЛЬНЫХ С АТЕРОТРОМБОЗОМ БРАХИОЦЕФАЛЬНОЙ АРТЕРИИ

В настоящее время разрабатывается и внедряется множество разнообразных программ, направленных на улучшение лечебного процесса при сердечно-сосудистых заболеваниях. Одним из этих направлений является лабораторная диагностика. Тесты системы гемостаза, которые используются в лаборатории на данный момент, можно разделить на два вида. Первый — «локальные» тесты, результаты которых позволяют охарактеризовать состояние отдельных факторов или звеньев каскадной реакции. В их число входят классические, ежедневно используемые тесты, такие как активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), фибриноген, D-димер, антитромбин III, концентрация и активность некоторых других показателей. Второй — «глобаль-

ный» коагулологический тест, результаты которого позволяют оценить работу системы гемостаза в целом.

«Локальные» тесты чувствительны к изменениям активности/концентрации отдельных факторов свертывания, но при этом не могут охарактеризовать, как локальные изменения повлияли на общую способность плазмы больного к тромбинемии. «Глобальные» тесты могут показать интегральную картину совокупных изменений, произошедших со свертывающей системой крови больного, но не способны охарактеризовать отдельные факторы коагуляционного каскада. В основе метода Тромбодинамики лежит принцип измерения пространственной динамики роста фибринового сгустка, позволяющий в режиме *time-lapsemicroscopy* отчетливо регистрировать

все физиологические стадии процесса свертывания, в условиях, максимально близких к условиям свертывания в нашем организме (*in-vivo*).

Цель исследования оценить возможность использования метода пространственной динамики роста фибринового сгустка в условиях *in-vitro*, близких к условиям свертывания крови *in-vivo*, у пациентов с мультифокальным атеротромбосклеротическим поражением брахиоцефальных артерий БЦА на фоне проводимой антикоагулянтной терапии.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе лаборатории гемостаза и атеротромбоза ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич» и Северного филиала ГНЦ МЗ РФ. В исследование включено 24 пациента, находившихся на лечении в отделении сосудистой хирургии с диагнозом мультифокальный атеротромбоз БЦА. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом СГМУ (протокол № 3 от 17.04.2013 г). Всем пациентам была выполнена операция каротидной эндартерэктомии (КЭ). Объектом исследования являлись образцы плазмы, взятые в четырех точках: до опе-

рации, во время операции, через три часа после операции, спустя 24 часа после операции. Исследование проводилось на «Регистраторе тромбодинамики Т-2», состоящего из прибора тромбодинамики «Т-2» и программного обеспечения, установленного и настроенного на компьютере.

Результаты. По данным метода пространственной динамики роста фибринового сгустка у 8% пациентов в ранний послеоперационный период наблюдалось состояние гиперкоагуляции, из них у 4% выявлено образование спонтанных сгустков в плазме, что указывает на наличие в ней прокоагулянтных факторов и риск возникновения рестенозов и инсультов, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию. Только у 54% пациентов были достигнуты целевые уровни гипокоагуляции, что свидетельствует о недостаточном режиме проведения антикоагулянтной терапии в раннем послеоперационном периоде. У 4% пациентов были отмечены послеоперационные осложнения в виде гематомы в области послеоперационной раны, что коррелировало с состоянием гипокоагуляции по тесту «Тромбодинамики».

Кузник Б. И.¹, Хавинсон В. Х.^{2,3}, Тарновская С. И.³, Линькова Н. С.³

¹ ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия», г. Чита;

² Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург;

³ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДОВ НА ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ И СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА

Многочисленные исследования, проведенные нами и нашими сотрудниками (Хавинсон В. Х. и др., 1982–2012; Кузник Б. И. и др., 1982–2012; Патеюк А. В. и др., 1990–2012), показали, что регуляторные пептиды (РП) — тималин, вилон, эпителиамин, эпителилон, кортексин и др. — при введении больным с различной патологией способствовали ликвидации вторичных иммунодефицитов, восстанавливали баланс в содержании про- и противовоспалительных цитокинов, а также нормализовали состояние системы гемостаза. Приведенные факты свидетельствовали о том, что существуют общие механизмы действия РП на гуморальные защитные системы организма. Одним из таких механизмов могло быть эпигенетическое влияние РП на систему иммунитета и гемостаза.

Для проверки высказанной гипотезы из базы данных GenBank [Benson D.A., Karsch-Mizrachi]

нами были взяты нуклеотидные последовательности генов провоспалительных (IL-1a, IL-6, IL-17A, TNFa), противовоспалительных (IL-4, IL-10), гемопоэтических (IL-3) и иммунных (IL-2, IL-5) цитокинов, генов тканевого фактора (TF), антитромбина III (AT-III), протеина С (PC), плазминогена (PI), тканевого (t-PA), и урокиназного (u-PA) активаторов плазминогена, а также ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1). Изучалось наличие сайтов связывания в промоторных зонах указанных генов с РП, обладающими геропротекторными и иммуномодулирующими свойствами: Lys-Glu (вилон) и Ala-Glu-Asp-Gly (эпителилон).

Оказалось, что Lys-Glu способен взаимодействовать с генами про- (IL-6, IL-17A и TNFa) и противовоспалительных цитокинов (IL-4 и IL-10), а также иммунного цитокина IL-5. Ala-Glu-Asp-Gly, кроме того, может вступать во вза-

имосвязь с геном IL-1a и IL-2. Последовательности нуклеотидов, вступающих во взаимодействие с Lys-Glu, представлены GCAG и в меньшей мере — CGTC, а для Ala-Glu-Asp-Gly — ATTTС, ТАААС, АТТТG, СТТТG и ТАААG. Число сайтов связывания для Lys-Glu и Ala-Glu-Asp-Gly в гене IL-6 одинаково; в гене TNF α для Lys-Glu в 2,5 раза, а IL-17A — в 2 раза больше, чем для Ala-Glu-Asp-Gly. Число последовательностей, связывающихся с Ala-Glu-Asp-Gly, в генах IL-4 и IL-10 в 2–3 раза превышает число таковых для Lys-Glu. Число последовательностей в гене IL-5, способных реагировать с Ala-Glu-Asp-Gly, в 10 раз превышает содержание таковых для Lys-Glu. В промоторной зоне гена IL-2 не содержатся сайты связывания к Lys-Glu, тогда как к Ala-Glu-Asp-Gly их число достигает 16. Наконец, для дипептида Lys-Glu в промоторном участке гена IL-3 имеется два сайта связывания, представленные последовательностями АТТТG и ТАААG, и три сайта связывания для тетрапептида Ala-Glu-Asp-Gly, являющиеся GACG. Сайтов связывания исследуемых пептидов в промоторных участках генов IL-8, IL-16, IL-18 и IL-33 нами не найдено.

Установлено, что важнейшим фактором жирового перерождения артериальной стенки является цитокин из семейства аларминов HMGB1 (*High-mobility group box chromosomal protein 1*), поддерживающий хроническое воспаление в атеросклеротической бляшке. Одновременно под воздействием HMGB1 падает уровень тромбомодулина, являющегося ингибитором HMGB1, что, наряду с возрастанием экспрессии TF, способствует развитию гиперкоагуляции и тромботических осложнений.

Нами установлено, что в промоторном участке гена HMGB1 отсутствуют сайты связывания для тетрапептида, но имеется 10 последовательностей нуклеотидов для взаимодействия с Lys-Glu, представленные CGTC, GACG, GCAG. В меньшей степени находятся сайты связывания для дипептида Lys-Glu в промоторах генов HMGB2, HMGB3 и HMGB4. Однако в промоторных участках генов HMGB2 и HMGB4 имеются единичные последовательности для взаимодействия с пептидом Ala-Glu-Asp-Gly.

После сенсационной публикации в 2011 г. в журнале «Nature» коллектива авторов, руководимых Tony Wyss-Coray, стало ясно, что регулятором процесса старения и когнитивных функций является хемокин CCL11. В то же время известно, что в процессе старения развивается гиперкоагуляция и тормозится фибринолиз. Нами

не обнаружено сайтов связывания в гене CCL11 для тетрапептида Ala-Glu-Asp-Gly, но выявлено пять последовательностей для взаимодействия с дипептидом Lys-Glu, представленные сайтом GCAG. Следовательно, дипептид Lys-Glu претендует на роль регулятора гена CCL11.

Исследуемые нами РП способны взаимодействовать с последовательностями нуклеотидов генов TF, АТ-III и РС. Сайтами связывания в гене TF для Lys-Glu являются последовательности GCAG и комплементарная ей CGTC, а для Ala-Glu-Asp-Gly — САААG, СТТТА, САААТ, GTTTC и СТТТА. Сайты связывания в гене АТ-III для Ala-Glu-Asp-Gly представлены последовательностями АТТТC, GTTTC, ТАААG, СТТТА и СТТТG, а для Lys-Glu — лишь GCAG, встречаемый всего один раз. В промоторном участке гена РС сайтами связывания для Ala-Glu-Asp-Gly служат последовательности: АТТТG, САААТ, АТТТG, а для Lys-Glu — GCAG. Во всех промоторных участках исследуемых генов, имеющих отношение к фибринолизу, были найдены специфические сайты связывания для обоих исследуемых пептидов. Вместе с тем, сайтами связывания для дипептида Lys-Glu в промоторах всех исследуемых генов является GCAG, комплементарный ему GACG, а для тетрапептида Ala-Glu-Asp-Gly в генах P1 и t-PA — АТТТC, ТАААG, в гене u-PA — СТТТА АТТТC, а в гене PAI-1 — АТТТC и СТТТG.

Влияние РП Lys-Glu и Ala-Glu-Asp-Gly на состояние клеточного и гуморального иммунитета проявляется путем непосредственного действия на иммунокомпетентные клетки, а также на выделяемые ими цитокины. Гораздо сложнее механизм действия исследуемых РП на систему гемостаза. В экспериментах на животных, а также в наблюдениях на пациентах с сердечнососудистыми, инфекционными, эндокринными и другими заболеваниями установлено, что Lys-Glu и Ala-Glu-Asp-Gly ликвидируют явление гиперкоагуляции и вторичной гипокоагуляции, а также стимулируют фибринолиз. Подобный эффект может быть объяснен усилением экспрессии генов — АТ-III, РС, P1, t-PA и u-PA и супрессией генов TF и PAI-1.

Известно, что провоспалительные и иммунные цитокины, а также HMGB и, возможно, CCL11, усиливают экспрессию TF, но приводят к супрессии протеогликанов и тромбомодулина эндотелиальными клетками, тогда как противовоспалительные цитокины — IL-4 и IL-10 обладают прямо противоположным эффектом. Восстановление нормального баланса между концентрацией про-

и противовоспалительных, а также иммунных цитокинов, наблюдаемое под воздействием Lys-Glu и Ala-Glu-Asp-Gly, является существенным фактором, приводящим к норме состояние системы гемостаза при самых различных заболеваниях.

Полученные нами данные подтверждают предположение, что полипептиды Lys-Glu и Ala-Glu-Asp-Gly являются эпигенетическими регуляторами системы гемостаза и цитокинового статуса.

Макаров М. С., Ларин А. Г., Боровкова Н. В., Хватов В. Б.

ГБУЗ «НИИ скорой помощи имени Н. В. Склифосовского», Москва

АДГЕЗИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ В РАЗНЫХ ОТДЕЛАХ СОСУДИСТОГО РУСЛА ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЗАМИ БЕДРЕННЫХ АРТЕРИЙ

Цель исследования. Провести морфофункциональный анализ адгезивной активности тромбоцитов из разных отделов сосудистого русла пациентов с тромбозами бедренных артерий.

Методы. Исследовали образцы артериальной, капиллярной и венозной крови, консервированной на CPD (1:7), у 10 доноров (контроль) и 10 пациентов с тромбозами бедренных артерий на фоне острой ишемии нижней конечности. Забор крови у пациентов проводили непосредственно перед процедурой ангиографии. Для анализа тромбоцитов использовали метод оценки морфофункционального статуса тромбоцитов (Патент № 2485502 от 20.06.2013), который основан на окрашивании тромбоцитов витальным флуорохромным красителем с последующей оценкой их морфофункциональных параметров с помощью флуоресцентного микроскопа. Анализируемые параметры включали: относительное содержание тромбоцитов с гранулами (Дтр.гр.) (%); морфофункциональную активность тромбоцитов (МФАТ) (в баллах); адгезивную активность тромбоцитов на стекле (ААТ) (в баллах). Для запуска адгезии пробу с витально окрашенными тромбоцитами на предметном стекле экспонировали при 37 °С в течение 30 мин. В ходе адгезии тромбоцитов на стекле происходит распластывание этих клеток, постепенное смещение гранул к периферии тромбоцитов, связывание гранул с клеточной оболочкой и выброс гранул за пределы тромбоцитов (дегрануляция), сопровождающиеся формированием тромбоцитами многочисленных отростков. ААТ оценивали по доле тромбоцитов, достигших конечной стадии адгезии, через 30 минут экспозиции на стекле. Динамику адгезии и дегрануляции тромбоцитов крови пациентов оценивали с интервалом в 2–3 минуты.

Результаты. У обследованных доноров не выявлено значимых различий по относитель-

ному содержанию тромбоцитов с гранулами и МФАТ в разных отделах сосудистого русла. Такой же эффект отмечен и у пациентов с тромбозами бедренных артерий. Вместе с тем, у пациентов с тромбозами бедренных артерий значения Дтр.гр. и МФАТ были значительно повышены ($p < 0,01$), составляя в среднем $81,2 \pm 2,0\%$ и $68,3 \pm 2,1$ баллов, в то время как у доноров значения этих параметров составляли соответственно $57,1 \pm 7,8\%$ и $48,6 \pm 5,8$ баллов.

У доноров динамика адгезии и дегрануляции тромбоцитов на стекле была одинаковой во всех отделах сосудистого русла. Дегрануляция всех тромбоцитов с гранулами в крови доноров наступала в среднем через $29,9 \pm 0,5$ мин, при этом значение ААТ составило $55,7 \pm 6,5$ баллов. В то же время у пациентов с тромбозами бедренных артерий в артериальной крови отмечена более высокая скорость адгезии тромбоцитов с гранулами — полная дегрануляция всех тромбоцитов с гранулами в артериальной крови указанных пациентов наступала через $20,5 \pm 0,5$ мин. В капиллярной крови этих же пациентов полная дегрануляция всех тромбоцитов наступала через $30,0 \pm 0,8$ мин, что сопоставимо с аналогичным показателем у доноров. Напротив, в венозной крови пациентов с тромбозами бедренных артерий скорость адгезии была сниженной, вследствие чего полная дегрануляция всех тромбоцитов с гранулами наступала через $36,5 \pm 2,5$ мин ($p < 0,01$). При этом значения ААТ в артериальной и капиллярной крови составили в среднем 80,5 баллов, в венозной крови — 74,5 баллов. Необходимо подчеркнуть, что в артериальной крови пациентов с тромбозами бедренных артерий отмечено повышенное содержание больших округлых клеток диаметром 4,5–5 мкм, содержавших 10–20 крупных гранул (“тромбоциты ранней стадии активации”). Доля таких клеток во всей популяции тромбоцитов с гра-

нулами в артериальной крови обследованных пациентов составила в среднем $30,2 \pm 2,5\%$, тогда как в капиллярной и венозной крови этих же пациентов, а также в крови доноров содержание тромбоцитов ранней стадии активации не превышало 15–16 процентов.

Заключение. У обследованных пациентов с тромбозами бедренных артерий морфофункциональные параметры витально окрашенных тромбоцитов были достоверно выше нормы.

При этом выявлено различие динамики адгезии тромбоцитов с гранулами в разных отделах сосудистого русла. Скорость адгезии и дегрануляции тромбоцитов в капиллярной крови была нормальной, в артериальной крови — повышенной, в венозной крови — сниженной. Увеличение скорости адгезии и дегрануляции тромбоцитов в артериальной крови может быть связано с повышенным содержанием клеток, находящихся на ранней стадии активации.

Нурғалиева Д. Т., Бешимбаева Ж. И., Сенгирбаев Д. А.

*Государственный медицинский университет;
Больница скорой медицинской помощи, г. Семей, Казахстан*

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ АУТОИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЕ

Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура взрослых относится к относительно часто встречающимся гематологическим заболеваниям. В гематологической практике в 40% случаев аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура является причиной геморрагического синдрома.

Цель исследования. Совершенствование методов диагностики больных аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой на основе изучения показателей гемостаза.

Материалы и методы. Подвергнуто обследованию 63 больных с аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой (57,3%). Возраст больных

находился в пределах от 22 до 50 лет. Средний возраст по группе составил $30,2 \pm 1,9$ года, в том числе у больных с аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой — $31,8 \pm 1,6$ года.

Осуществлялся полный анализ показателей плазменно-коагуляционного звена гемостаза, во многом зависящего от степени нарушений сосудисто-тромбоцитарного — с одной стороны, и определяющего течение и клиническую значимость тромбозов — с другой.

Результаты сравнительного исследования представлены в таблице.

Особенности состояния системы гемостаза у больных АИТП

Показатели	Здоровые лица, n = 35	АИТП, n = 63
Число тромбоцитов, $\cdot 10^9/\text{л}$	275 ± 13	$27 \pm 6^{**}$
Фактор Виллебранда, %	$79,6 \pm 3,0$	$124,3 \pm 4,7^*$
АПТВ, с	$40,2 \pm 2,6$	$28,3 \pm 2,2^*$
Протромбиновое время, с	$16,5 \pm 1,1$	$12,5 \pm 0,9^*$
РПДФ, мкг/мл	$1,42 \pm 0,09$	$4,19 \pm 0,17^{**}$
РФМК, мкг/мл	$32,8 \pm 1,4$	$65,9 \pm 3,5^{**}$
Фибринолиз, мин	$4,4 \pm 0,2$	$6,6 \pm 0,3^*$
АТIII, %	$95,2 \pm 4,6$	$78,8 \pm 5,1^*$

Примечание:

* — различия со здоровыми лицами достоверны, $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$,

Из данных, представленных в таблице, видно, что имелась четкая зависимость показателей системы гемостаза у обследованных от наличия аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры.

Так, число тромбоцитов у больных с обострением хронического течения аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры снижалось в среднем по группе более чем в 10 раз по срав-

нению с контрольным показателем. Одновременно изменялись в сторону повышения содержание в крови фактора Виллебранда ($p < 0,05$), а также показатели плазменно-коагуляционного звена системы гемостаза, в т. ч. содержание в крови РПДФ

и РФМК ($p < 0,01$), свидетельствующие о наличии внутрисосудистого свертывания крови.

Имело место снижение активности фибринолиза и показателя противосвертывающих механизмов.

Рогозина А. С., Воробьева Н. А.

Северный филиал ГНЦ МЗ РФ;
ГБУЗ «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич»;
ЦНИЛ ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск

ЗНАЧЕНИЕ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С КРОВОТЕЧЕНИЯМИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ НЕПРЯМЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ

Актуальность. Известно, что у пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты (НАК), носительство генотипов CYP2C9*2, CYP2C9*3 и патологического аллеля А гена VKORC1 ассоциировано с риском избыточной гипокоагуляции и развитием геморрагического синдрома. Однако, знание фармакогенетики позволяет избежать менее половины всех случаев передозировок и кровотечений на фоне приема НАК, поэтому не является методом скрининга. Предупредить осложнения терапии НАК возможно благодаря организации антикоагулянтных клиник, где данный вид терапии индивидуален и тщательно контролируется.

Цель исследования — оценить фармакогенетическую чувствительность у пациентов с кровотечениями, получающих непрямые антикоагулянты с помощью двух алгоритмов дозирования.

Материалы и методы. В проспективное рандомизированное исследование было включено 107 пациентов, получающих пролонгированную

терапию НАК. Исследование выполнено на базе молекулярно-генетической лаборатории ЦНИЛ Северного государственного медицинского университета, лаборатории гемостаза и атеротромбоза Северного филиала Гематологического научного центра Министерства здравоохранения России, антикоагулянтного кабинета Лаборатории гемостаза и атеротромбоза «Первой городской клинической больницы им. Е. Е. Волосевич» г. Архангельска. Методом простой рандомизации все исследуемые пациенты были разделены на две группы. В 1-й группе использовался стандартный эмпирический алгоритм дозирования НАК без учета информации о генотипе пациента ($n = 57$), во 2-й группе ($n = 50$) использовался фармакогенетический алгоритм дозирования варфарина. У пациентов с развившимся кровотечением была определена фармакогенетическая чувствительность с помощью мультиплексной полимеразной цепной реакции и рестрикционного анализа (ПЦР/ПДРФ) в реальном времени.

Влияние фармакогенетических полиморфизмов на развитие кровотечений в исследуемых группах ($n = 8$)

Ген	Полиморфизм	Группа 1 ($n = 5$)	χ^2	p	Группа 2 ($n = 3$)	χ^2	p
CYP2C9	*1/*1	3	1,17	0,55	1	2,14	0,34
	*1/*2	1			1		
	*1/*3	1			1		
VKORC1	GG	0	2,41	0,29	2	0,55	0,75
	GA	2			1		
	AA	0			0		
	TT	0			0		

Результаты. За время исследования на фоне терапии НАК кровотечения развились в обеих группах пациентов (8,2% 95% ДИ:3,6;14,3, n=8). Так, в 1-й группе отмечены малые кровотечения смешанного типа (6,8% 95% ДИ:1,2;15,0, n=3), а в группе 2 — 7,7% (95% ДИ:1,4;16,8, n=3) малых кровотечений и 2 случая (2,7% 95% ДИ:0,1;7,0) больших кровотечений. У всех пациентов с кровотечением статистически значимых взаимосвязей между фармакогенетикой и развитием кровотечений не было установлено, это свидетельствует о том, что развитию геморрагического синдрома могли способствовать другие факторы риска (табл.).

ческого синдрома могли способствовать другие факторы риска (табл.).

Выводы. Таким образом, кровотечения развились у пациентов как с нормальным генотипом по изучаемым генам, так и с клинически значимыми полиморфизмами, не зависимо от алгоритма дозирования НАК. Поэтому, несмотря на используемый алгоритм дозирования варфарина в клинической практике антикоагулянтной клиники, терапия НАК требует тщательного лабораторного мониторинга и обязательного формирования приверженности пациентов к проводимой терапии.

*Смирнова О. А., Наместников Ю. А., Матвиенко О. Ю., Березовская Г. А.,
Клокова Е. С., Карпенко М. А., Головина О. Г., Папаян Л. П.*

ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА, Санкт-Петербург

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕСТА ГЕНЕРАЦИИ ТРОМБИНА ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДВОЙНОЙ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ

Двойная антиагрегантная терапия является одним из ключевых компонентов терапии пациентов после операции ангиопластики и стентирования коронарных артерий. Однако индивидуальная оценка эффективности лечения в большинстве случаев затруднена. Выполнение теста генерации тромбина в богатой тромбоцитами плазме дает возможность изучить вклад тромбоцитов в общий гемостатический потенциал, в том числе — его динамику на фоне приема антиагрегантных препаратов.

Цель работы. Изучить возможность использования теста генерации тромбина для оценки эффективности антиагрегантной терапии.

Материалы и методы. Материалом для исследования являлась венозная кровь 53 пациентов в возрасте от 49 до 78 лет, перенесших операцию стентирования коронарных артерий. Все пациенты получали клопидогрель и тромбасс в дозах 75 и 100 мг в сутки, соответственно. Контрольную группу составили 38 человек. Плазму, богатую тромбоцитами, получали путем центрифугирования при 22 °С в течение 10 минут при ускорении 120g, затем число тромбоцитов в каждом образце доводилось к $150 \cdot 10^9/\text{л}$ путем добавления аутологичной плазмы, бедной тромбоцитами. Все образцы измеряли в дублях на планшетном флуориметре Fluoroskan (ThermoFisherScientific, Финляндия). С помо-

щью прилагаемого программного обеспечения оценивали следующие параметры тромбограммы: LT (мин) — фаза инициации свертывания, ETP (нМ•мин) — эндогенный потенциал тромбина, Peak (нМ) — максимальный уровень генерации тромбина, TTP (мин) — время достижения максимального уровня генерации тромбина. Кроме того, рассчитывали скорость генерации тромбина (V, нМ/мин) по следующей формуле: $V = \text{Peak} / (\text{TTP} - \text{LT})$. Статистический анализ результатов выполняли с помощью непараметрических методов (программа Statistica 6.0). Для описания количественных данных определяли значения медианы (Me) и 95% доверительного интервала (ДИ). Оценку достоверности различий между двумя независимыми выборками проводили с использованием критерия Манна-Уитни, различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Анализ количественных показателей тромбограмм (ETP, Peak) и скорости генерации тромбина (V) обнаружил статистически значимое снижение этих параметров в группе пациентов относительно контрольной группы. Временные параметры тромбограмм (LT и TTP) закономерно удлинялись у пациентов по сравнению со здоровыми лицами, при этом увеличение значения TTP также являлось достоверным.

Показатели тромбограммы в группе пациентов и контрольной группе (Me, 95 % Д)

Показатель тромбограммы	Контрольная группа	Пациенты
LT, мин	15,1 (13,0–19,0)	16,6 (12,0–20,1)
ETP, нМ•мин	1882,0 (1725,4–2057,9)	1687,6 * (1516,7–1986,5)
Peak, нМ	135,3 (111,9–149,7)	102,3 * (91,5–123,8)
ТТР, мин	26,6 (23,1–29,5)	31,5 * (25,6–35,3)
V, нМ/мин	12,2 (9,7–14,3)	7,6 * (5,9–8,4)

* p<0,05

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что двойная антиагрегантная терапия способствует снижению интенсивности генерации тромбина. В связи с этим тест гене-

рации тромбина в богатой тромбоцитами плазме может являться объективным средством оценки эффективности использования антиагрегантных препаратов.

Столяр М. А.^{1,3}, Субботина Т. Н.^{1,3}, Суховольская М. А.³,
Шайхутдинова Р. В.³, Ольховский И. А.^{1,2}

¹ Красноярский филиал ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России;

² ФГБУН Красноярский научный Центр СО РАН;

³ ФГАОУ ВПО «Сибирский федеральный университет», г. Красноярск

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ИМПЕДАНСОМЕТРИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ АСПИРИНОВОЙ ПРОБЕ

Описано активирующее влияние повышенного уровня гомоцистеина (ГЦ) на систему гемостаза, в частности на агрегацию тромбоцитов, а также повышение уровня ГЦ у носителей мутации С677Т (Ala222Val) в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Известно также, что для женщин характерны более высокие показатели агрегационной активности тромбоци-

тов и это отличие сохраняется на фоне ацетилсалициловой кислоты (АСК). Данный факт согласуется с меньшим профилактическим эффектом АСК на развитие инсультов у женщин.

Цель настоящего исследования — оценка влияния мутации С677Т (Ala222Val) в гене MTHFR на показатели агрегационной активности тромбоцитов у мужчин и женщин.

Показатели амплитуды агрегации тромбоцитов мужчин и женщин до и после инкубации проб с АСК в зависимости от генотипа гена MTHFR

генотип	пол		Мужчины	Женщины
	до АСК	после АСК		
С/С	до АСК		7,5 (4,5–12,0) **	11,0 (9,0–12,0) *
	после АСК		2,0 (1,0–9,5)	8,5 (7,0–12,0) *
С/Т	до АСК		3,0 (2,0–9,0)	9,0 (4,0–12,0)
	после АСК		2,0 (0–5,0)	6,5 (2,0–11,0)
Т/Т	до АСК		5,0 (2,0–11,0)	8,0 (6,0–9,5)
	после АСК		5,0 (2,0–8,0)	4,5 (2,0–6,0)

* — статистически значимые отличия при сравнении с аналогичным показателем в группе минорных гомозигот (Т/Т)

** — статистически значимые отличия при сравнении с аналогичным показателем в группе гетерозигот (С/Т)

Материалы и методы. Обследовано 97 пациентов, в том числе 56 женщин и 41 мужчина. Тесты индуцированной агрегации тромбоцитов проводили на агрегометре Хронолог 700 методом импеданса в цельной крови с 5 мкМ АДФ. Оценка агрегации проводилась в пробах до и после предварительной инкубации проб 15 мин с 0,1 мМ АСК. Выявление полиморфизмов гена MTHFR проводилось методом ПЦР-РВ и пиросеквенированием на приборе PyroMark Q24 (Qiagen).

Результаты. Носительство минорного аллеля (Т) MTHFR сочеталось с меньшими значениями амплитуды исходной агрегатограммы как у мужчин, так и у женщин (табл.). В то же время, после инкубации с АСК наличие аллеля Т при-

водило к снижению амплитуды агрегации только у женщин. Поэтому среди носителей гомозиготного полиморфизма ТТ гена MTHFR различий в уровне агрегации после АСК между мужчинами и женщинами не выявлялось.

Выводы. Таким образом, механизмы ЦОГ-1 независимой агрегации тромбоцитов (на фоне АСК) у мужчин и у женщин в разной степени связаны с полиморфизмами и активностью MTHFR. Полученные данные не подтверждают гипотезу о роли повышения уровня ГЦ в развитии аспиринорезистентности и опосредовании более высокой агрегационной активности тромбоцитов у женщин, поскольку именно носительство полиморфизма Т/Т способствует развитию гипергомоцистеинемии.

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

Алешина Н. И.	46	Каргин В. Д.	20, 26	Рейно Е. В.	44
Антропова И. П.	44	Карпенко М. А.	61	Рогозина А. С.	60
Артюшкин А. В.	51	Кацадзе Ю. Л.	30, 32, 33	Рожченко Л. В.	27
Астрина О. С.	46	Кирина О. Н.	38	Ройтман Е. В.	28, 29
Ахуба Л. О.	18	Кишинец Р. С.	53	Румянцева Ю. В.	29
Бабенко С. В.	53	Клокова Е. С.	61	Румянцев С. А.	29
Баутин А. Е.	54	Кобиланская В. А.	23	Сабекия Ж. Д.	18
Белозеров Д. Е.	18	Козлов А. А.	53	Сагидуллин Р. В.	36
Белякова И. В.	15	Колесникова И. М.	29	Салтыкова Н. Б.	34
Березовская Г. А.	61	Корзо Т. М.	38	Самигулова Н. Г.	52
Берковский А. Л.	53	Косинова М. В.	18	Сенгирбаев Д. А.	59
Бешимбаева Ж. И.	59	Костюченко Г. И.	18	Сердюк Г. В.	40
Билалова А. Р.	46	Крайсветная Е. В.	54	Сидорова Ж. Ю.	26
Блбулян А. К.	41	Красовская Г. А.	38	Смирнова Н. Ю.	52
Бобров С. А.	38	Кремлева Ю. М.	55	Смирнова О. А.	49, 61
Боровкова Н. В.	58	Кузник Б. И.	4, 56	Солдатенков В. Е.	34
Бутман Ю. К.	51	Кузьмин В. П.	25	Сорока В. В.	17
Вавин В. Г.	30, 32, 33	Лапин С. В.	51	Столяр М. А.	62
Владимирова С. Г.	48	Ларин А. Г.	58	Субботина Т. Н.	62
Воробьева А. И.	45, 55	Лернер А. А.	49	Суденкова М. В.	32
Воробьева Н. А.	15, 24, 39, 45, 55, 60	Летуева М. Н.	18	Сумская Г. Ф.	38
Воронова И. Л.	16	Линькова Н. С.	4, 56	Суховольская М. А.	62
Гамзатов Х. А.	49	Лобзин С. В.	47	Танышева Г. А.	37
Гапонова Т. В.	18, 41	Лодягина Н. С.	38	Тарасова Л. Н.	48
Гарганчук Е. Н.	55	Макаров М. С.	58	Тарновская С. И.	4, 56
Гендель Л. Л.	51	Макашова В. В.	46	Тахчиди Х. П.	30, 32, 33
Головина О. Г.	34, 61	Максютова Н. В.	52	Тихомирова К. В.	53
Гредасова Ю. В.	25	Мамаев А. Н.	18	Федорова Т. Ф.	47
Гуржий Д. В.	49	Масленников А. В.	36	Флоряну А. И.	46
Гусева Г. Н.	16	Матвиенко О. Ю.	34, 49, 61	Хавинсон В. Х.	4, 56
Давыдова С. И.	25	Меджидова Р. А.	11	Хватов В. Б.	58
Демьяненко А. В.	17	Мелендин И. А.	49	Хохлунов С. М.	16
Добрякова Э. А.	30, 33	Мельникова М. Ю.	47	Черепанова В. В.	48
Докшина И. А.	48	Мещерякова Л. М.	18	Чечулов П. В.	17
Дрижун Ю. С.	20	Морозова Т. В.	20, 23	Шайхутдинова Р. В.	62
Дрягина Н. В.	27	Мухина П. Н.	24	Шамов И. А.	11
Дупляков Д. В.	25	Наместников Ю. А.	34, 61	Шелковникова Т. В.	30, 32, 33
Елькомов В. А.	18	Некрасова А. С.	47	Шемякина Н. Я.	55
Ельчанинов А. П.	51	Немченя Ю. Н.	39	Шмаров Д. А.	41
Ершова Л. И.	18	Николаева М. Г.	40	Шмелева В. М.	26, 34
Есимбекова Э. И.	22	Нургалиева Д. Т.	59	Ящук А. Г.	36
Ефремова О. В.	18	Ольховский И. А.	62	Navinson V. H.	4
Жарикова Л. И.	29	Осовских В. В.	54	Kuznik V. I.	4
Жукушева Ш. Т.	22, 52	Павлова Т. В.	16, 25	Lin'kova N. S.	4
Земляной В. П.	49	Папаян Л. П.	20, 34, 49, 61	Medzhidova R. A.	11
Капакова М. А.	21, 22	Перунова Е. Р.	25	Shamov I. A.	11
Капустин С. И.	17, 20, 23, 26	Полякова А. П.	20, 23, 26	Tarnovskaya S. I.	4
Каражанова Л. К.	21, 22, 22, 37	Райхельсон К. Л.	47		