

Научно-практический журнал

«ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ»

№1 - 2011



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ»

Журнал «Гемостазиология» основан гематологами, специализирующимися в области исследования проблем системы гемостаза, и зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций (свидетельство о регистрации СМИ № ФС77-35396 от 20 февраля 2009 г.).

Главный редактор:

д.м.н., проф. А. П. Момот.

Заместитель главного редактора:

д.м.н. А. Н. Мамаев.

Редакционный совет:

д.м.н., проф. Т. В. Вавилова (Санкт-Петербург);
д.м.н. Н. И. Зозуля (Москва);
д.м.н., проф. В. Ю. Зоренко (Москва);
д.м.н., проф. А. А. Карпенко (Новосибирск);
д.м.н. Г. И. Костюченко (Барнаул);
д.м.н., проф. Б. И. Кузник (Чита);
д.м.н., проф. В. Г. Лычев (Барнаул);
д.м.н., проф. В. А. Макаров (Москва);
д.м.н., проф. А. Д. Макацария (Москва);
д.м.н., проф. Л. П. Папаян (Санкт-Петербург);
д.м.н., проф. О. П. Плющ (Москва);
д.м.н., проф. Т. И. Поспелова (Новосибирск);
член-корр. РАМН, д.м.н., проф. А. Г. Румянцев (Москва);
д.м.н., проф. В. М. Чернов (Москва).

Издатель:

Фонд развития современных медицинских технологий «Гемостазиология».

Технический редактор:

М. А. Жданов

Выпускающий редактор и учредитель:

д.м.н. А. Н. Мамаев.

Адрес редакции:

656024, Барнаул, ул. Ляпидевского, 1.

Тел./факс: +(3852) 689-880.

e-mail: amamaev@yandex.ru

Тираж: 500 экземпляров.



СОДЕРЖАНИЕ

События, сообщения

- Итоги деятельности сотрудников Алтайского краевого центра
по диагностике и лечению нарушений гемостаза в 2010 году 3
- Информация об обучении в 2011 году 8

Передовая статья

- Момот А. П., Мамаев А. Н.
Диагностика и терапия ДВС-синдрома 11

Оригинальные исследования

- Лычев В. Г., Бабушкин И. Е., Момот А. П., Кудинова И. Ю.
Особенности психосоматических нарушений у больных
с разнонаправленной патологией гемостаза: гемофилии и тромбофилии 27
- Хорев Н. Г., Момот А. П., Боярков М. В., Зайцев С. В.
Осложнения имплантации устройств
для профилактики тромбоэмболии легочной артерии. 34

Современные медицинские технологии

- Зозуля Н. И., Плющ О. П.
Причины и возможные пути предупреждения развития
ингибиторов у ранее леченных пациентов с гемофилией А
(обзор литературы) 39
- Мамаев А. Н., Момот А. П., Зайцев В. И., Костюченко Г. И., Чанцев А. В.
Лабораторный мониторинг индукции иммунной
толерантности у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А 43
- Мамаев А. Н., Желябовский А. К., Свиринов П. В., Сарап Л. Р., Федоров К. П.
Определение анамнестического индекса кровоточивости 46

Лекции

- Мамаев А. Н., Гильманов А. Ж., Вавилова Т. В., Момот А. П.
Особенности преаналитического этапа исследования истемы гемостаза 54

Современные лекарственные препараты

- Григорьева Е. В., Панов М. Ю., Меркулов И. В., Момот А. П.
Современные подходы к медикаментозной тромбопрофилактике
после артропластики тазобедренного сустава 60
- Махова Е. Г., Выходцева Г. И., Новикова Л. М., Суворова А. В.
Фармакогенетика не прямых антикоагулянтов в детской нефрологии. 65

Случай из практики

- Мамаев А. Н., Момот А. П., Распопова Е. А.,
Белозеров Д. Е., Коломиец А. А., Чанцев А. В.
Применение целекоксиба в послеоперационном периоде
остеосинтеза суставов у больного гемофилией А 68

Информация для авторов 71

СОБЫТИЯ, СООБЩЕНИЯ

Итоги деятельности сотрудников Алтайского краевого центра по диагностике и лечению нарушений гемостаза в 2010 году

Мы переехали, первые итоги!

В ноябре 2009 г. Алтайский краевой центр по диагностике и лечению нарушений гемостаза переехал из ГБ № 11 и в настоящее время находится по адресу: 656024, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1; Краевая консультативная поликлиника, тел. (3852) 689-880, факс (3852) 689-800. Центр находится на верхнем, 5-м этаже краевой консультативной поликлиники и занимает площадь около 300 м², включает в себя шесть помещений, в которых установлены три автоматических коагулометра, три агрегометра, два тромбоэластографа, оборудование для выполнения ИФА и теста генерации тромбина, а также многие другие диагностические приборы. В едином комплексе работают два кабинета врачебного приема больных с геморрагическими диатезами и гематогенными тромбофилиями, два процедурных кабинета, палата для больных дневного стационара, рассчитанная на временное размещение 3-4 больных. Кроме того, неподалеку расположена Алтайская краевая клиническая больница, имеющая на своей базе гематологическое отделение на 60 коек.

В настоящее время в краевом центре по диагностике и лечению нарушений гемостаза работают 5 докторов медицинских наук, все они защищались в диссертационном совете на базе

Алтайского медицинского университета под научным руководством профессора З. С. Баркагана. Они являют собой костяк ныне действующей Алтайской школы клинической гемостазиологии. В их числе д.м.н., проф. А. П. Момот, д.м.н. Г. И. Костюченко, д.м.н. А. Н. Мамаев, д.м.н. Г. В. Сердюк, д.м.н., проф. Л. П. Цывкина. Немало работает молодежи, посвятившей свою



Сотрудники централизованной лаборатории патологии гемостаза к.м.н. И.А. Тараненко и Е.В. Григорьева

деятельность изучению проблем системы гемостаза (к.м.н. И. А. Тараненко, Д. А. Никитина, Д. Е. Белозеров, Е. В. Григорьева и др.).

Целью деятельности центра, как и на протяжении последних пяти десятилетий его существования, является разработка и внедрение в практику современных методов диагностики и лечения геморрагических диатезов, тромбофилий и ДВС-синдромов. В рамках этой общей тематики мы проводим:

- разработку и клиническую апробацию новых методов профилактики и терапии патологии гемостаза, внедрение этих методов в практику здравоохранения;
- обследование и консультирование больных с различными видами патологии системы гемостаза, пациентов, проживающих в Алтайском крае и других регионах Российской Федерации;
- учет, ведение регистра и оказание амбулаторной консультативной помощи больным гемофилией, болезнью Виллебранда и другими геморрагическими диатезами, а также лицам, страдающим тромбофилиями;
- обучение врачей современным методам диагностики и лечения нарушений гемостаза;
- создание отечественных реагентов и диагностических наборов для широкого применения в клиничко-диагностических лабораториях;

- публикацию научно-методических работ, журнальных статей и руководств по новейшим достижениям в области клинической гемостазиологии;
- семинары и научно-практические конференции в Алтайском крае и других регионах РФ.

Конференция «Баркагановские чтения-2010»

25 апреля 2010 года основателю Алтайской школы гематологов Зиновию Соломоновичу Баркагану исполнилось бы 85 лет. К этой дате была приурочена III Сибирская конференция гематологов «Баркагановские чтения», которая проходила 22-23 апреля в краевой клинической больнице. По общему признанию, З. С. Баркаган стал основоположником ведущей в России научной школы по диагностике и лечению нарушений гемостаза, в т. ч. геморрагических заболеваний, ДВС-синдрома и тромбофилий. З. С. Баркаган – автор более 600 научных трудов, десятков монографий, ряда фундаментальных научных исследований. Им подготовлены 33 доктора и 88 кандидатов наук. Многие его достижения упоминались в докладах ведущих ученых, собравшихся на Алтае.

Цель конференции, организованной Главным управлением Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности и Алтайским медицинским университетом, – не только подвести итоги многолетней плодотворной работы специалистов Алтайского края и Сибирского федерального округа, но и наметить новые перспективы развития гематологии и трансфузиологии в нашем регионе. Конференция была тематически разделена на два дня, в первый из которых освещались вопросы дифференциальной диагностики и терапии онкогематологических



Фотография с конференции «Баркагановские чтения-2010»

заболеваний, во второй – актуальные вопросы диагностики, профилактики и лечения нарушений гемостаза.

По итогам работы конференции был выпущен сборник публикаций.

Школа здоровья для больных гемофилией

Школа здоровья для больных гемофилией успешно прошла 23 июня 2010 года на базе Алтайской краевой консультативной поликлиники. На занятие школы здоровья были приглашены все пациенты, проживающие в Алтайском крае. Присутствовало также несколько пациентов из

других регионов. Расходы на проезд участников были оплачены из фонда развития современных технологий «Гемостазиология». В число выступающих вошли специалисты из различных областей медицины (гематологи, травматологи, медицинский психолог), а также сами пациенты и их родители. Слушателям школы были показаны видеоматериалы к.м.н. А. В. Чанцева, в которых пациенты из разных регионов Российской Федерации и Казахстана, не способные передвигаться самостоятельно, после хирургического лечения в Алтайском филиале ГНЦ РАМН стали ходить без дополнительной опоры.

Ниже представлена программа мероприятия с указанием времени докладов.

Тема	Докладчик
Вступительное слово. Новые возможности диагностики и лечения пациентов, страдающих гемофилией (20 мин)	Директор Алтайского филиала ГНЦ А. П. Момот
Информация о деятельности отделения по изучению гемофилии и других геморрагических диатезов АФ ГНЦ (20 мин)	Заведующий отделением по изучению гемофилии и других геморрагических диатезов Алтайского филиала ГНЦ, д.м.н. А. Н. Мамаев
Опыт ортопедической коррекции нарушений опорно-двигательного аппарата у больных гемофилией в Алтайском крае (20 мин)	Профессор кафедры травматологии и ортопедии, д.м.н., проф. Е. А. Распопова
Современные методы ортопедической коррекции гемофилической артропатии (20 мин)	Врач ортопед-травматолог, к.м.н. А. В. Чанцев
Профилактика воспалительного повреждения суставов у больных гемофилией (20 мин)	С.н.с. Алтайского филиала ГНЦ, д.м.н. Г. В. Сердюк
Механизм направления пациентов Алтайского края, страдающих гемофилией, на санаторно-курортное лечение (20 мин)	Врач ГУЗ «Краевая клиническая больница» Д. Е. Белозеров
Благотворительная лотерея среди присутствующих пациентов, страдающих гемофилией (10 сотовых телефонов)	Сотрудники фонда «Гемостазиология»
Психологическая поддержка пациентов, страдающих врожденными заболеваниями, и их родителей (20 мин)	Психолог психотерапевтического центра им. Ю. К. Эрдмана Е. А. Палкина
Особенности наследования гемофилических нарушений (10 мин)	Врач-гематолог ГУЗ «Краевая клиническая больница» Е. В. Кабакова
Информация о летних лагерях для детей с гемофилическими дефектами (10 мин)	Руководитель Алтайской региональной организации ВОГ П. М. Ершов
Внутривенные инъекции. Правила и особенности применения концентратов коагуляционных факторов (20 мин)	Медицинская сестра кабинета ГУЗ «ККБ» для оказания помощи пациентам с геморрагическими заболеваниями Т. В. Перевалова
Результаты индукции иммунной толерантности глазами пациентов и их родителей (20 мин)	М. Д. Ладога, Т. В. Скобелина
Обсуждение докладов, разные вопросы (60 мин)	Д. Е. Белозеров, В. А. Фельк, В. А. Букреева и др.

Кроме указанных в программе выступлений обсуждался конкурс эссе среди больных гемофилией и их родителей по следующим темам: «В моей семье гемофилия», «Моя гемофилия и планы на будущее». Были определены дата проведения конкурса и главный приз – компьютер. Прошла и благотворительная лотерея, в которой были разыграны 10 мобильных телефонов (слайдеры «Nokia» с фотокамерой).

В организации этого мероприятия приняли активное участие специалисты Алтайской краевой клинической больницы и Алтайского филиала ГНЦ, сотрудники компании «Октафарма», а также сотрудники Фонда развития современных медицинских технологий «Гемостазиология». Последний является добровольным общественным объединением специалистов, занимающихся проблемами свертывания крови.

В ноябре 2010 года был подписан приказ Главного управления Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности № 511 о совершенствовании гематологической помощи пациентам, проживающим на территории Алтайского края, в котором устранено неоправданное деление больных гемофилией на краевых и пациентов, проживающих в Барнауле. В настоящее время ведение регистра всех больных, страдающих гемофилией, организовано на базе Краевой консультативной поликлиники. Ответственным за ведение регистра назначен д.м.н. А. Н. Мамаев.

Школа «Клиническая гемостазиология и трансфузиология в практике акушера-гинеколога» в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова

Среди многочисленных проблем акушерства и гинекологии наибольшее количество споров и дискуссий сегодня вызывают вопросы клинической гемостазиологии и трансфузиологии. Причины такого интереса объясняются лавинообразным обновлением научных данных, сложностью внедрения разработанных схем диагностики и лечения и проблемами междисциплинарных взаимодействий. Но самое главное – смертельная опасность возникающих нарушений, борьба с которыми до настоя-



Фотография со школы здоровья для больных гемофилией. Выступает с докладом «Новые возможности диагностики и лечения пациентов, страдающих гемофилией» д.м.н., проф. А. П. Момот, в президиуме П. М. Ершов, д.м.н. Е. А. Распопова, д.м.н. А. Н. Мамаев

щего времени не всегда оказывается успешной. Каждый случай материнской смертности был и остается одной из самых серьезных профессиональных катастроф в практической работе акушера-гинеколога. Именно этим актуальным вопросам была посвящена Школа «Клиническая гемостазиология и трансфузиология в практике акушера-гинеколога», которая состоялась в Москве 24–26 февраля 2010 г. в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова, собравшая около 200 специалистов из Москвы и различных регионов РФ. Эта школа была посвящена памяти профессора Зиновия Соломоновича Баркагана (1925–2006), внесшего колоссальный вклад в изучение нарушений гемостаза, разработку методов их диагностики и лечения.

Вниманию участников школы было представлено 14 сообщений (лекции и доклады),



Фотография со школы здоровья для больных гемофилией

Тема	Докладчик
24 февраля 2010 г.	
1. Основы физиологии и патологии гемостаза	Проф. А. П. Момот (Барнаул)
2. Система гемостаза при физиологически и патологически протекающем I триместре беременности	Докт. мед. наук П. А. Кирющенков (Москва)
3. Учение З. С. Баркагана о гематогенных тромбофилиях	Проф. Л. П. Цывкина (Барнаул)
4. Врожденная предрасположенность к тромбозам. Тромбогенные аллельные полиморфизмы на примере женской популяции Алтайского края	Проф. А. П. Момот (Барнаул)
5. Генетические тромбофилии при привычном невынашивании беременности	Докт. мед. наук З. С. Ходжаева (Москва)
25 февраля 2010 г.	
1. Геморрагические диатезы при беременности	Докт. мед. наук А. Н. Мамаев (Барнаул),
2. Контролируемая инфузионно-трансфузионная терапия при остром ДВС-синдроме в акушерстве	Проф. Т. А. Федорова (Москва)
3. Опыт применения рекомбинантного фактора VIIa при массивных акушерских кровотечениях	Канд. мед. наук Е. В. Стрельникова (Москва)
26 февраля 2010 г.	
1. Современные принципы диагностики и терапии АФС в клинике невынашивания беременности	Докт. мед. наук А. А. Агаджанова (Москва)
2. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в гинекологии	Проф. А. П. Момот (Барнаул)
3. Парадоксы антитромботической терапии	Проф. Л. П. Цывкина (Барнаул)
4. Обсуждение клинических случаев	Канд. мед. наук И. В. Молчанова (Барнаул)

проведен разбор 6 клинических случаев. Школа проходила в течение 3 дней (24-26 февраля).

Одновременно со школой проходила выставка, на которой были представлены зарубежные и отечественные новинки лучших производителей лекарств, специализированного оборудования и других средств медицинского назначения, применяемых в клинической гемостазиологии и трансфузиологии.

Тематический курс повышения квалификации по тематике «Клиническая гемостазиология»

Весной 2010 года в течение двух месяцев с участием сотрудников ГОУ ВПО «АГМУ» на базе кафедры гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС, Алтайского краевого центра патологии гемостаза, Алтайского филиала ГНЦ проведен хозрасчетный цикл обучения врачей «Гематоло-

гия с курсом физиологии и патологии гемостаза». Обучение включало клинические лекции и практические занятия и впервые проходило на новой клиничко-лабораторной базе центра.



Фотография слушателей курса ФУВ и преподавателей по тематике «Клиническая гемостазиология-2010».

Информация об обучении в 2011 году

ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет МЗ РФ» на базе кафедры гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС, лаборатории гематологии ЦНИЛ, Алтайского филиала Гематологического научного центра РАМН проводит хозрасчетные циклы обучения врачей-терапевтов, гематологов, реаниматологов, акушеров-гинекологов, клинической лабораторной диагностики врачей «Школа З. С. Баркагана по клинической гемостазиологии» (144 часа). По окончании цикла выдаются удостоверения о повышении квалификации установленного об-

разца. Ориентировочная дата начала занятий – с 11.04.2011 г. Оплата обучения может быть произведена по приезду (непосредственно в кассе медуниверситета) либо по безналичному расчету.

Для предварительной записи на циклы усовершенствования и получения полной информации об обучении необходимо отправить письмо-запрос с указанием своих контактных данных по адресу: 656024, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1, Краевая поликлиника, лаборатория патологии гемостаза. Контактный телефон: +7 (3852) 689-880, 689-000.

ТЕМАТИЧЕСКИЙ ПЛАН

цикла повышения квалификации врачей

«Школа З. С. Баркагана по клинической гемостазиологии-2011» (144 часа)

I. План лекций

№ п/п	Тематика	Продолжительность
1.	Организация и принципы работы регионального центра по диагностике и лечению нарушений гемостаза	3 ч.
2.	Участники, этапы реализации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза	3 ч.
3.	Современные представления о коагуляционном гемостазе в онтогенезе человека, схемы свертывания крови	3 ч.
4.	Физиологические антикоагулянты, фибринолиз. Баланс про- и антикоагулянтных систем крови	3 ч.
5.	Геморрагические диатезы: понятие, классификация. Типы кровоточивости – этиопатогенез, клинико-лабораторная характеристика	3 ч.
6.	Гемофилия, наследственный дефицит факторов I, II, VII, X и XII. Клиника, диагностика и лечение	3 ч.
7.	Классификация, диагностика, клиника и лечение тромбоцитопатий и тромбоцитопений. ГИТ: клинико-лабораторная диагностика, тактика антикоагулянтной терапии	3 ч.
8.	Клиника, классификация, диагностика, лечение болезни Виллебранда	3 ч.
9.	Геморрагические и тромботические мезенхимальные дисплазии. Принципы диагностики и лечения. Роль аномалий сосудов в генезе кровотечений и ишемий органов	3 ч.
10.	Тромбо-геморрагический синдром по М. С. Мачабели. Этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение ДВС-синдрома	3 ч.
11.	Учение З. С. Баркагана о гематогенных тромбофилиях, их классификация, современные подходы к диагностике. Методология оценки генетических и приобретенных факторов риска тромбоэмболических осложнений	3 ч.

№ п/п	Тематика	Продолжительность
12.	Физиология и патология гемостаза при беременности	3 ч.
13.	Антифосфолипидный синдром в клинической практике. Тромбофилии и беременность	3 ч.
14.	Гипергомоцистеинемия в патогенезе артериальных и венозных тромбозов. Фармакологическая коррекция. Роль фармакогенетических и фармакокинетических исследований	3 ч.
15.	Основные принципы контролируемой антитромботической профилактики и терапии	3 ч.
16.	Взгляд сосудистого хирурга на проблему гематогенной тромбофилии и тромбоэмболических осложнений	3 ч.
17.	Современный реестр гемостатических препаратов и показания к их применению	3 ч.
18.	Гемореологические свойства крови в норме и патологии. Значение оценки микроциркуляторных расстройств	3 ч.
19.	Принципы и показания для заместительной гемокомпонентной трансфузионной терапии	3 ч.
20.	Обсуждение итогов цикла: ответы на вопросы	3 ч.
	ВСЕГО:	60 ч.

II. План практических занятий

№ п/п	Тематика	Продолжительность
1.	Работа с курсантами (оформление документации). Введение в лабораторную диагностику патологии гемостаза. Значение преаналитического этапа диагностического процесса	3 ч.
2.	Методы исследования тромбоцитарного гемостаза, показатели в норме и патологии, диагностическое значение. Агрегатометрия с использованием агонистов агрегации – АДФ, адреналина, тромбина, коллагена	3 ч.
3.	Методы исследования коагуляционного гемостаза (оценка внутреннего и внешнего механизмов гемокоагуляции, конечного этапа свертывания крови)	3 ч.
4.	Методы исследования активности физиологических антикоагулянтов, участников фибринолитических реакций	3 ч.
5.	Методы определения маркеров состояния тромботической готовности. Лабораторная оценка дисфункции эндотелия кровеносных сосудов	3 ч.
6.	Методы определения активности факторов свертывания VII, X, V и II (на основе протромбинового теста). Оценка активности факторов XII, XI, IX и VIII (на базе АПТВ). Определение иммунных ингибиторов к факторам VIII, IX	3 ч.
7.	Технология оказания амбулаторной помощи больным гемофилией	3 ч.
8.	Алгоритм и технология лабораторной диагностики болезни Виллебранда	3 ч.
9.	Тромбоэластография цельной крови и плазмы. Лабораторная диагностика нарушений конечного этапа свертывания крови. Тесты с использованием коагулаз змеиных ядов	3 ч.
10.	Лабораторная диагностика и контроль эффективности лечения ДВС-синдрома	3 ч.

№ п/п	Тематика	Продолжительность
11.	Лабораторная диагностика тромбофилий. Методы определения тромбогенных аллельных полиморфизмов и мутаций генов – участников гемостатических реакций	3 ч.
12.	Параметры гемостаза в разные сроки физиологически протекающей беременности. Лабораторные аспекты диагностики антифосфолипидного синдрома. Коагулологические и иммунологические методы. Новый алгоритм диагностики эффектов волчаночного антикоагулянта с использованием противовесных (фосфолипидчувствительных и фосфолипид-нечувствительных) тестов	3 ч.
13.	Методы генетической диагностики нарушений гемостаза. Реализация генетической предрасположенности к тромбозам	3 ч.
14.	Алгоритмы лабораторного мониторинга использования прямых и непрямых антикоагулянтов в профилактике и лечении различных видов внутрисосудистого свертывания крови	3 ч.
15.	Заместительная трансфузионная терапия; плазмаферез и цитаферез в комплексной терапии нарушений гемостаза	3 ч.
16.	Взгляд ортопеда-травматолога на оказание помощи больным гемофилией с поражением опорно-двигательного аппарата	3 ч.
17.	Лекция-презентация о жизни и творчестве основоположника Алтайской школы гематологов проф. З. С. Баркагана	3 ч.
18.	Принципы и алгоритмы оказания амбулаторной медицинской помощи гематологическим больным на примере консультативной поликлиники ГУЗ «ККБ». Протоколы, регистры	3 ч.
19.	Клинико-лабораторный алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики нарушений гемостаза. Трактовка результатов, формулировка заключений	3 ч.
20.	Типовые ошибки и просчеты при выполнении лабораторных обследований и трактовке полученных результатов, методы их преодоления	3 ч.
	ВСЕГО:	60 ч.

III. Проверка курсовых работ

16 часов

IV. Экзамены

8 часов

	ИТОГО:	
	Лекции	60 ч.
	Практические занятия	60 ч.
	Проверка курсовых работ	16 ч.
	Экзамен	8 ч.
	ВСЕГО:	144 ч.

Информацию об итогах деятельности сотрудников Алтайского краевого центра по диагностике и лечению нарушений гемостаза в 2010 году подготовил д.м.н. А. Н. Мамаев

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Диагностика и терапия ДВС-синдрома

А. П. Момот, А. Н. Мамаев

Алтайский филиал ФГБУ «Гематологический научный центр Минздравсоцразвития РФ, Барнаул

Термин «ДВС-синдром» (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови), впервые предложенный в 1950 г. Дональдом МакКеем, обозначает неспецифический общепатологический процесс, связанный с поступлением в кровоток активаторов свертывания крови и агрегации тромбоцитов, диссеминированным микросвертыванием крови, активацией и истощением плазменных протеолитических систем, потреблением физиологических антикоагулянтов и факторов свертывания крови, образованием в зоне микроциркуляции микросгустков и агрегатов клеток крови, следствием чего является развитие блокады микроциркуляции в органах-мишенях, гипоксии, дистрофии и глубокой дисфункции этих органов. Данные нарушения сопровождаются интоксикацией организма продуктами тканевого распада, вторичной эндогенной бактериемией и развитием тяжелого тромбо-геморрагического синдрома [1-16].

Частота ДВС-синдрома при различных видах патологии неодинакова, но он всегда возникает при всех критических и терминальных состояниях, и в настоящее время описано более 150 заболеваний, закономерно сопровождающихся его развитием. Перечень основных причин острого и подострого ДВС-синдрома представлен ниже.

1. Инфекционно-септические:

- бактериальные;
- вирусные;

- токсически-шоковый (в том числе при абортах).

2. Травматические и при деструкциях тканей:

- ожоговый;
- синдром сдавления;
- массивные травмы;
- при некрозах тканей и органов (острая дистрофия печени, некротический панкреатит, ОИМ, опухолевый распад и др.);
- при остром внутрисосудистом гемолизе, в том числе при переливаниях несовместимой крови;
- при травматичных операциях;
- при массивных гемотрансфузиях;
- при гемобластозах, в первую очередь при остром промиелоцитарном лейкозе;
- при острой лучевой болезни.

3. Акушерские и гинекологические:

- при эмболии околоплодными водами (особенно инфицированными);
- при ранней отслойке и предлежании плаценты;
- при атонии и массаже матки;
- при внутриутробной гибели плода и его ретенции;
- при эклампсии.

4. Шоковые (при всех терминальных состояниях).

5. В процессе интенсивной химиотерапии.

6. При трансплантации органов.

В особые группы острых ДВС-синдромов

должны быть выделены злокачественная пурпура новорожденных и симметричная периферическая гангрена.

Причинами хронического (затяжного) ДВС-синдрома чаще всего служат следующие виды патологии:

1. Хрониосепсис, включая затяжной септический эндокардит;
2. Хронические иммунные и иммунокомплексные болезни;
3. Хронические вирусные заболевания (ВИЧ и др.);
4. Опухолевые процессы – рак, лимфомы, лейкозы и др.

Хронические формы ДВС-синдрома имеют волнообразное (с точки зрения нарушений гемостаза) течение и легко могут трансформироваться в острые или подострые варианты при утяжелении процесса в случае распада опухоли, диссеминации инфекции, присоединения органной недостаточности, кровопотери и др.

Установлено, что инфекции и септицемия занимают первое место среди причин ДВС-синдрома и на их долю приходится более 50% всех случаев этой патологии. В это число входит большинство ДВС-синдромов при акушерской патологии (осложненные бактериемией аборт и роды, эмболия инфицированными околоплодными водами, преждевременная отслойка плаценты, внутриутробная гибель плода, эклампсия и др.). К частым причинам ДВС-синдрома относят все виды шока (травматический, геморрагический, ожоговый, кардиогенный и др.). Следует отметить, что важны не только генез шока, но и его тяжесть. Риск развития ДВС возрастает при травмах и травматичных хирургических вмешательствах, больших кровопотерях, массивных трансфузиях крови, нестабильной гемодинамике. Практически все терминальные состояния и острый внутрисосудистый гемолиз сопровождаются этим синдромом, наличие которого зачастую определяет течение и исход болезни [7-9, 11-13, 15-21].

Основные звенья патогенеза ДВС-синдрома представлены ниже.

- Начальная активация гемокоагуляционного каскада (прежде всего за счет активации ф. VII) и тромбоцитов эндогенными факторами – тканевым тромбопластином, лейкоцитарными протеазами, продуктами распада

тканей, опухолевыми прокоагулянтами;

- Персистирующая тромбинемия и активация фибринолиза, с повышением уровня маркеров этих сдвигов в циркулирующей крови, в том числе растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), комплекса тромбин-антитромбин III (ТАТ) и D-димера;
- Истощение системы физиологических антикоагулянтов со значительным снижением содержания в плазме антитромбина III (АТ III), протеина С, плазминогена и повышением уровня тромбомодулина в плазме крови;
- Системное поражение сосудистого эндотелия и снижение его антитромботического потенциала;
- Образование микросгустков крови и блокада микроциркуляции в органах-мишенях, с развитием дистрофических и деструктивных нарушений в них. Основными мишенями являются мозг, надпочечники, почки, печень, желудок и кишечник (субсиндром полиорганной недостаточности);
- Активация фибринолиза в зоне блокады микроциркуляции и истощение его резервов в общей циркуляции;
- Потребление факторов гемокоагуляции и тромбоцитопения (и -патия) потребления, приводящие к системной кровоточивости и терминальной гипокоагуляции, вплоть до полной несвертываемости крови (геморрагическая фаза синдрома);
- Нарушение барьерной функции слизистой оболочки желудка и кишечника с трансформацией асептического ДВС-синдрома в септический;
- Вторичная тяжелая эндогенная интоксикация.

Расшифровка основных механизмов формирования ДВС-синдрома, начиная с работ М. С. Мачабели [1-3, 6, 9, 11, 20, 22], позволила сформулировать современную концепцию его патогенеза (рис. 1) и патогенетической терапии, определила ошибочность ряда практиковавшихся ранее подходов к лечению этого вида патологии – трансфузий фибриногена, введений ингибиторов фибринолиза, способствующих тромбообразованию в магистральных сосудах и усугублению блокады микроциркуляции в жизненно важных органах.

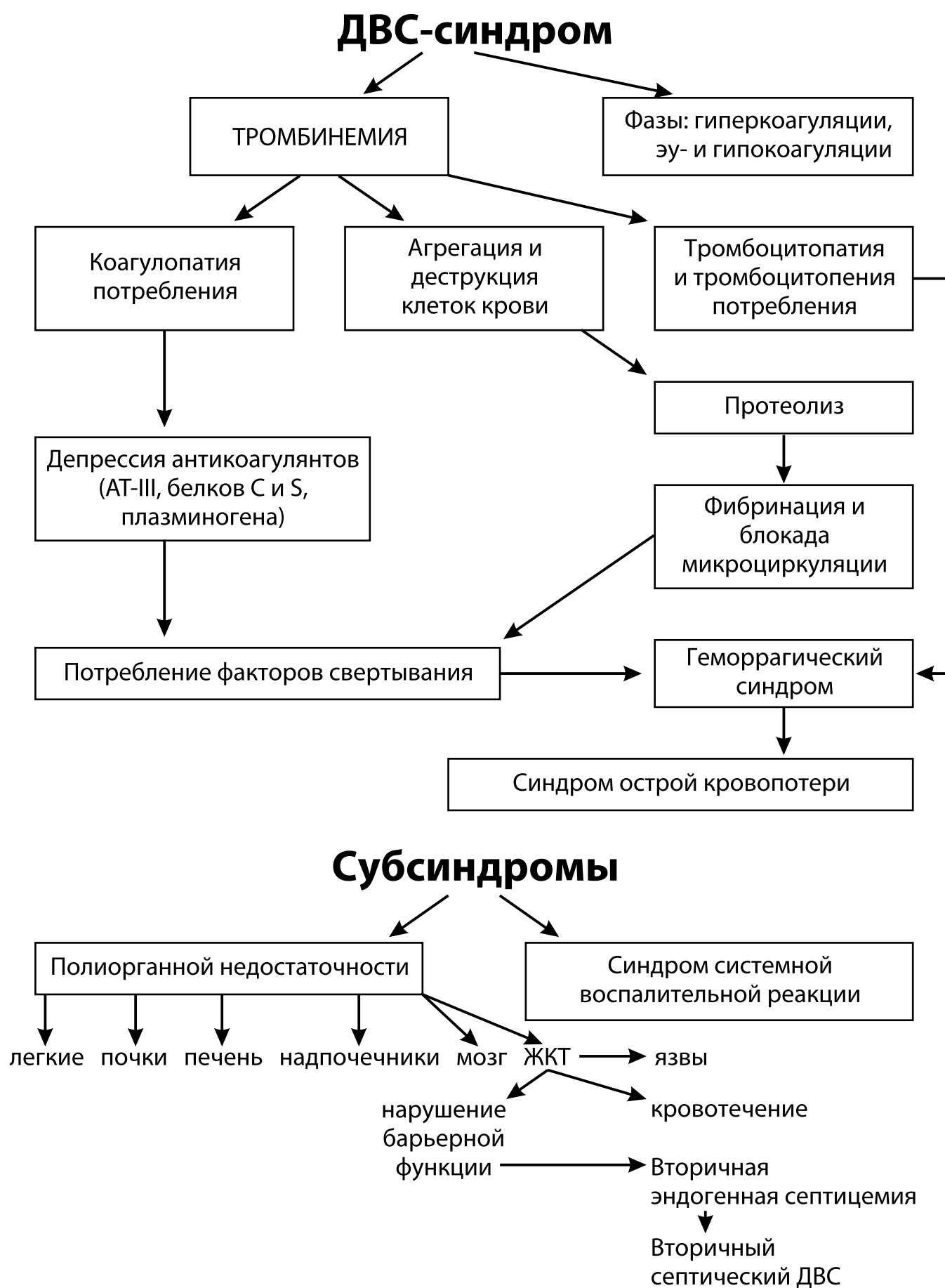


Рис. 1. Схема патогенеза ДВС-синдрома

Для ДВС-синдрома характерен ряд глубоких органных нарушений, обозначаемых как «субсиндромы» [6-8, 12, 15, 20, 23], ибо все они вторичны. Поэтому их нельзя ставить, как это делают многие патологи и клиницисты, в основу диагноза, обозначая весь процесс как «полиорганную недостаточность». Следует отметить главный источник такой ошибочной диагностики – просмотр в патоморфологических препаратах отложений фибрина в микрососудах органов. Связано это с тем, что зачастую такие исследования проводятся с запозданием, когда произошел уже трупный фибринолиз, а также с тем, что отложения фибрина плохо выявляются обычной окраской (по Гимза или гематоксилином), но четко обнаруживаются при окраске по Пикро-Маллори I и II, что с высокой степенью доказательности показано в трудах Д. Д. Зербино и Л. П. Лукасевич [22].

Важнейшими из субсиндромов при ДВС являются:

1. Трансформация асептического ДВС-синдрома в септический – закономерность, впервые установленная в трудах З. С. Баркагана. По данным нашей клиники, эта трансформация чаще всего связана либо с инфицированием мест повреждения тканей, либо с нарушением барьерной функции слизистой оболочки кишечника и массивным проникновением его микрофлоры в кровь. Развитие этого грозного осложнения четко выявляется подъемом температуры тела с ознобом, нарастанием лейкоцитоза и сдвига лейкоцитарной формулы влево, ускорением СОЭ, увеличением содержания в сыворотке крови острофазных белков (С-реактивного) и интерлейкинов.

2. Тромбоцитопения и тромбоцитопатия потребления – нарушение, которое играет существенную роль в развитии тяжелого терминального геморрагического синдрома. Купированию таких кровотечений способствует комбинация криоплазменной терапии с трансфузиями концентрата тромбоцитов [14].

3. Субсиндром легочной (дыхательной) недостаточности. Этот субсиндром возникает зачастую очень рано – в дебюте ДВС синдрома – и требует немедленного подключения управляемой вентиляции легких, при необходимости раздельного для правого и левого легкого.

4. Субсиндром острой почечной (ОПН)

и/или гепаторенальной недостаточности, зачастую требующей подключения к терапии гемодиализа и этапного плазмафереза [24].

5. Субсиндромы поражения и недостаточности других органов – надпочечников (нестабильная гемодинамика), мозга, сердца и др.

6. Особо следует выделить субсиндром поражения желудка и кишечника, который включает в себя три различных проявления: образование кровоточащих эрозий и язв (так называемые шоковые или гипоксические язвы, возникающие нередко при остром инфаркте миокарда и многих других видах шока); диффузную кровоточивость слизистой оболочки – пропитывание ее кровью и пропотевание последней в полость кишечника; нарушение барьерной функции слизистой оболочки и появление волны бактериемии с трансформацией асептических форм ДВС в септико-токсические его формы (см. выше).

Все эти нарушения в разных сочетаниях формируют так называемый синдром полиорганной недостаточности, спектр проявлений которого требует гибкого использования в комплексной терапии различных методов коррекции.

Диагностика ДВС-синдрома базируется прежде всего на ситуационной основе, с выявлением всех возможных условий и видов патологии, в том числе и критических состояний, при которых развитие этого синдрома является закономерным, учета проявлений его клинической манифестации, а также данных лабораторного обследования больных [3, 9, 10, 12, 13, 19, 25-26]. Эти диагностические ориентиры имеют самостоятельное значение и взаимно дополняют друг друга. Так, например, острый ДВС-синдром нередко дебютирует с профузного кровотечения, сопровождается шок любой этиологии, быстро приводит к полиорганной недостаточности (ПОН), и эти ситуации нуждаются не в лабораторном подтверждении диагноза и неоправданной потере времени, а в скорейшем начале патогенетической терапии. Роль лабораторной диагностики при этом представляется важной для уточнения тяжести и этапа развития данного синдрома – по степени потребления основных компонентов системы гемостаза – тромбоцитов, фибриногена, физиологических антикоагулянтов – АТ III и протеина С, а также в подборе и оценке эффективности проводимой терапии.

Таблица 1.

Показатели системы гемостаза, необходимые для вычисления баллов по рекомендации профильного комитета ISTH для диагностики явного ДВС-синдрома [52]

Показатель	Изменение показателя (количество баллов)		
	более 100 (0 баллов)	100-50 (1 балл)	менее 50 (2 балла)
Число тромбоцитов, в 1 мкл	более 100 (0 баллов)	100-50 (1 балл)	менее 50 (2 балла)
Повышение продуктов деградации фибрина/фибриногена (РФМК, D-димер и другие)	нет повышения (0 баллов)	умеренное повышение (2 балла)	значительное повышение (3 балла)
Удлинение протромбинового теста более верхней границы нормы, с	менее 3 (0 баллов)	3-6 (1 балл)	более 6 (2 балла)
Уровень фибриногена	более 1 г/л (0 баллов)	менее 1 (1 балл)	—

Тем не менее в отдельных случаях при подостром течении ДВС-синдрома, роль лабораторной диагностики по известным критериям (см. ниже) представляется определяющей, особенно в тех случаях, когда клинические его признаки (ПОН, кровоточивость) еще мало выражены или запаздывают.

Международным комитетом общества ISTH для диагностики ДВС-синдрома была разработана шкала, оценивающая основные лабораторные проявления ДВС-синдрома [52]. На первом этапе диагностического алгоритма авторы предлагают обнаружить какое-либо клиническое состояние, которое способно обусловить ДВС-синдром. При наличии такого состояния рекомендуется определить четыре показателя системы гемостаза, а именно число тромбоцитов, продукты деградации фибрина/фибриногена, протромбиновое время и уровень фибриногена (табл. 1).

В тех клинических случаях, когда сумма баллов равна или превышает 5, верифицируется явный ДВС-синдром.

Основной причиной развития острого ДВС-синдрома являются системные микроциркуляторные расстройства, приводящие к дисфункции органов с интенсивным кровоснабжением, а это наиболее жизненно важные органы и системы: ЦНС, сердце, легкие, печень, почки, эндокринные железы. В начале эти изменения могут носить компенсированный характер, затем, в зависимости от динамики патологического процесса, субкомпенсированный и декомпенсированный характер [15, 16]. В последнем случае нередко критичные для жизни изменения первоначально затрагивают один орган или систему, а при декомпенсированных расстройствах нескольких органов вероятность летального исхода обычно превышает 50%. В таблице 2 представлены данные нашего центра, полученные у больных с острым и подострым ДВС-синдромом различной этиологии. Отметим, что третья группа представлена пациентами с тяжелыми ожогами и другими несовместимыми с жизнью травмами, а также с генерализованным сепсисом.

Таблица 2.

Связь выраженности органной недостаточности с исходами при ДВС-синдроме

Недостаточность органов	Число больных	Число летальных исходов от числа наблюдений (%)
Моноорганная	70	4 (5,7%)
Два органа	48	10 (20,8%)
Три органа и более	34	24 (70,6%)

В Северной Америке и в Европе в настоящее время широко используются критерии полиорганной недостаточности (ПОН), представленные в таблице 3.

Вычисление показателя SOFA основано на работе Vincent et Coll, опубликованной в 1996 году [8], и доступно по адресу: <http://www.sfar.org/scores/sofa.html>. При этом критерии SOFA (Sepsis organ failure assessment) позволяют опре-

делить степень органной дисфункции в баллах (табл. 4).

Быстрый расчет показателя ПОН (Multiple Organ Dysfunction Score – MODS) может быть выполнен с использованием следующей ссылки в Интернете: <http://www.sfar.org/scores2/mods2.html> или <http://www.sfar.org/scores/mods.html>. Оценка этого показателя основана на статье Marshall и соавт. [7].

Таблица 3.

Критерии оценки пороговых значений для идентификации ПОН – SOFA и Marshall (MODS) [27]

Орган/система	Показатель	Marshall (1995)	SOFA (1996)
Легкие	PO ₂ /FiO ₂	<300	<400
Печень	Билирубин	>20 мкмоль/л	>20 мкмоль/л
Почки	Креатинин	>100 мкмоль/л	>100 мкмоль/л
Сердечно-сосудистая система	ЧСС, ЦВД (центр. вен. дав.), САД (ср. АД)	ЧСС x ЦВД > 10	
САД	САД < 70 мм рт. ст.		
Гематологическая	Тромбоциты	<120Ч109/л	<100Ч109/л
ЦНС	Шкала Глазго	<15	<15

Таблица 4.

Клинико-лабораторные ориентиры в оценке степени тяжести ПОН (SOFA)

Острая недостаточность	Показатель	Баллы			
		1	2	3	4
Легких	PO ₂ /FiO ₂	399-300	299-200	199-100	<100
Печени	Билирубин общий	20-32	33-101	102-204	>204
Сердечно-сосудистой системы	САД<70мм, при эффекте допамин-на мкг/кг/мин	0	<5	5-15	>15
Коагулопатия	Тромбоциты	150-100	99-50	49-20	<20
Почек	Креатинин	110-170	171-299	300-440	>440
ЦНС	Шкала Глазго	13-14	10-12	6-9	<6

Примечание: если выраженность дисфункции по нескольким системам соответствует 1 баллу, но не выше, можно говорить о субкомпенсированной ПОН; дополнительное наличие даже в одном случае достоверной дисфункции в 3-4 балла позволяет судить о декомпенсированной ПОН.

Основными и ранними лабораторными маркерами ДВС-синдрома (табл. 5) являются не только и не столько фазовые сдвиги общих параметров коагулограммы, но нарастание содержания в плазме D-димера и/или растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК),

прогрессирование клеточных маркеров ДВС, в первую очередь фрагментации эритроцитов, спонтанной гиперагрегации тромбоцитов и тромбоцитопении потребления, снижение уровня физиологических антикоагулянтов и плазминогена [1, 14, 20, 21, 26, 28].

Таблица 5.

Частота нарушений в системе гемостаза у больных с острым и подострым ДВС-синдромом

Методы исследования и выявленные сдвиги	Число больных, абс. (%)
АПТВ – нормальные показатели – гипокоагуляция – гиперкоагуляция	84 (82,1%) 12 (12,5%) 6 (5,4%)
Протромбиновое время – нормальные показатели – гипокоагуляция – гиперкоагуляция	82 (80,1%) 9 (8,7%) 11 (11,2%)
Тромбиновое время – нормальные показатели – гипокоагуляция – гиперкоагуляция	78 (76,1%) 12 (11,8%) 12 (11,8%)
Количество тромбоцитов в крови – нормальные показатели – ниже нормы – выше нормы	22 (21,6%) 79 (77,5%) 1 (0,9%)
Концентрация фибриногена (по Клауссу) – нормальные показатели – гипофибриногенемия – гиперфибриногенемия	33 (32,6%) 6 (5,8%) 63 (61,6%)
Уровень растворимого фибрина в плазме (по орто-фенантролиновому тесту) – нормальные показатели – выше нормы	12 (11,7%) 90 (88,3%)
Уровень D-димера в плазме – нормальные показатели – выше нормы	19 (18,6%) 83 (81,4%)
Активность АТ III (амидолитически) – нормальные показатели – ниже нормы – выше нормы	13 (12,9%) 89 (87,1%) 0 (0%)
Нарушения в системе протеина С в Парус-тесте, НО – нормальные показатели – ниже нормы – выше нормы	29 (28,4%) 73 (71,6%) 0 (0%)
Уровень плазминогена (амидолитически) – нормальные показатели – ниже нормы – выше нормы	20 (19,6%) 82 (80,4%) 0 (0%)

Данные таблицы подтверждают выше приведенный тезис, согласно которому преобладающее значение в лабораторной диагностике ДВС-синдрома имеет не выявление гипер- или гипокоагуляционного сдвигов и гипофибриногенемии (которая характерна лишь для молниеносных форм патологии и терминальной фазы глубокой несвертываемости крови), а об-

наружение тромбоцитопении, высокого уровня маркеров тромбинемии (растворимого фибрина и D-димера) и, что особенно важно, потребления физиологических антикоагулянтов, степень снижения которых наряду с тромбоцитопенией и выраженностью клинических проявлений отражает тяжесть ДВС-синдрома.

С другой стороны, следует подчеркнуть,

что увеличение в крови концентрации свидетелей активации свертывания крови и фибринолиза (растворимого фибрина и D-димера) не может рассматриваться в качестве независимого критерия развития ДВС-синдрома, поскольку эти маркеры закономерно появляются в кровотоке и при других нарушениях (онкозаболевания, гестозы, тромбозы магистральных арте-

рий и вен). Проведенный нами сравнительный анализ, результаты которого представлены в табл. 6, наглядно демонстрирует информативность тех или иных сдвигов коагулограммы для дифференциальной диагностики острого и подострого ДВС-синдрома с тромбозами (или наклонностью к тромбозам) сосудов различной локализации.

Таблица 6.

Показатели системы гемостаза у больных с ДВС-синдромом и тромбофилией [21]

Группы больных	n	Анти-тромбин III, %	Скрининг в системе протеина C, NO	Плазминоген, %	РФ в плазме, мкг/мл	Фибриноген, г/л	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Гиперкоагуляция по АПТВ, %
Больные с ДВС-синдромом (группа 1)	102	73,0 $\pm$ 2,7	0,65 $\pm$ 0,03	59,8 $\pm$ 1,9	12,3 $\pm$ 0,7	4,8 $\pm$ 0,1	108,1 $\pm$ 11,6	17
Больные с тромбофилией в острый период тромбоза (группа 2)	33	94,1 $\pm$ 4,2	0,78 $\pm$ 0,04	107,1 $\pm$ 4,3	8,4 $\pm$ 1,2	4,1 $\pm$ 0,2	240 $\pm$ 13,0	13
Больные со злокачественными новообразованиями (группа 3)	32	97,9 $\pm$ 1,2	0,91 $\pm$ 0,03	105,5 $\pm$ 2,4	13,4 $\pm$ 1,1	4,1 $\pm$ 0,1	264,0 $\pm$ 12,0	28
Достоверность различий между группами (P_{1-2})		<0,001	<0,02	<0,001	>0,1	<0,01	<0,001	–
Достоверность различий между группами (P_{1-3})		<0,001	<0,001	<0,001	>0,1	<0,001	<0,001	–
Норма (контроль)	80	100,1 $\pm$ 1,5	1,1 $\pm$ 0,02	100,1 $\pm$ 1,3	3,0 $\pm$ 0,1	3,1 $\pm$ 0,1	232,1 $\pm$ 3,7	0

В дополнение к сказанному отметим, что при лабораторной диагностике и мониторинге острых и подострых ДВС-синдромов всегда следует учитывать возможное влияние на результаты исследований гепаринемии (при анализе крови, полученной посредством катетера, или при терапии гепарином), гемодилюции, наблюдающейся при массивной инфузионной терапии, гиперцитратемии и ряда плазмозаместителей, особенно реополиглюкина. Выраженная гипокоагуляция и ложная гипофибриногенемия могут быть временными и связанными с перечисленными выше лекарственными воздействиями, поэтому забор крови на исследование следует производить не ранее чем через 1 час после окончания объемных трансфузий [26].

Таким образом, ситуационно-клинические данные служат основной диагностики ДВС-синдрома, тогда как исследование системы гемостаза в большинстве случаев подтверждает диагноз и имеет существенное значение для оценки тяжести и эволюции этого процесса, эффективности его терапии. При остром ДВС-синдроме фаза начальной гиперкоагуляции очень кратковременна, ее продолжительность часто измеряется лишь минутами и зачастую не улавливается, поскольку в этой фазе часто вообще не удается получить кровь на анализ из-за тромбирования сосуда, подвергшегося пункции, его запустевания (шок), тромбирования иглы или немедленного образования сгустка в пробирке с набранной кровью, несмотря на смешивание

последней с цитратом натрия. Лишь при хроническом ДВС-синдроме эта фаза гиперкоагуляции уже не призрачна, а может длиться часами и днями, сочетаться с тромбозами магистральных вен. В последующем в коагулограмме доминируют, как известно, тромбоцитопения, депрессия физиологических антикоагулянтов и коагулопатия потребления с разнонаправленными сдвигами коагуляционных тестов, нарастанием в крови тромбинемии, РФМК и D-димера (признаки интенсивности свертывания крови и фибринолиза), а затем – развитием выраженной гипокоагуляции, вплоть до полной несвертываемости крови, отсутствием сгустков в крови, вытекающей из матки, кишечника, носа и ран. Хирургические вмешательства (релапаротомии и др.) на этом этапе крайне опасны, так как осложняются появлением дополнительных источников кровопотери, усилением гипоксии, гемодинамических нарушений (шока) и органной недостаточности. В этих условиях мы по мере возможности избегаем выполнения операций по удалению одного из кровоточащих органов (например, матки) до купирования геморрагического синдрома и стабилизации гемодинамики. Этот маневр в настоящее время стал вполне реализуемым в связи с обогащением клиники новыми гемостатическими препаратами.

Общие принципы лечения

Терапия острого ДВС-синдрома включает в себя следующие основные воздействия:

1. Этиотропные, направленные на быстрое и, возможно более раннее устранение причины ДВС-синдрома, в том числе методами хирургической коррекции, антибактериальной терапией, устранением эндотоксемии и, при необходимости, этапным плазмаферезом. Эффективное и раннее лечение основного (фонового) патологического процесса;

2. Ранние и повторные трансфузии свежзамороженной плазмы (СЗП) для замещения убыли физиологических антикоагулянтов, пламиногена и факторов свертывания. Терапия СЗП, впервые предложенная и апробированная в нашей клинике, в настоящее время является общепринятым базисным методом патогенетической терапии острого и подострого ДВС-синдрома [6, 14, 17, 18, 20, 23, 29-31].

Методика трансфузий СЗП

Общая суточная доза СЗП варьирует в за-

висимости от клинической ситуации в пределах 800-4000 мл, но не менее чем 15-20 мл/кг массы тела. Перед введением СЗП должна быть разморожена и подогрета до +38...+40° С. Введение холодной СЗП строго противопоказано, поскольку последнее усиливает явления шока, системных нарушений кровотока и гемостаза [23, 26, 29-31]. На согревание плазмы должно быть затрачено возможно меньше времени, поэтому целесообразно использовать специальные размораживатели, за 10-20 мин доводящие температуру плазмы до необходимой.

Поскольку СЗП является объемным кровезаменителем, ее количество должно быть учтено при расчете общего количества вводимых жидкостей (полиглюкина, крахмала и др.).

Переливания СЗП должны всегда предшествовать трансфузиям эритроцитной массы (если для последних имеются показания), в этом случае соотношение объемов этих сред должно быть не менее 3:1. Это связано с тем, что компоненты красной крови, не разбавленные плазмой и плазмозамещающими растворами, увеличивают блокаду микроциркуляции в органах-мишенях и способствуют углублению нарушения микроциркуляции.

Для предупреждения цитратной интоксикации и гипокальциемии при переливании СЗП показано введение 5-10 мл 10%-го раствора хлорида кальция на каждые 400-500 мл плазмы.

При некоторых видах ДВС-синдрома (злокачественная пурпура новорожденных и ряд других) целесообразно внутривенное введение концентрата протеина С (цепротина). Показано также применение активированного протеина С (зигрис) при тяжелом сепсисе [32, 33].

Необходимо также отметить, что в ряде тяжелых ДВС-синдромов, связанных с большой крово- и плазмопотерей (краш-синдром, ожоги, синдром массивных гемотрансфузий, злокачественная пурпура новорожденных и др.), когда больным вводятся большие объемы плазмозаменителей, трансфузии СЗП менее эффективны для купирования ДВС-синдрома. Кроме того, трансфузии плазмы проблематичны у пациентов при перегрузке гемоциркуляции, сопровождающейся острой почечной недостаточностью, и при отсутствии значительных по объему кровотечений. Для снижения вероятности интерстициального отека легких у больных при

значительной трансфузионной нагрузке СЗП и высоком центральном венозном давлении (в т. ч. при острой почечной недостаточности) перспективным представляется использование СЗП (в дозе 10-12 мл/кг/сут) в комбинации с концентратом АТ III (зарегистрирован в России фирмой «Бакстер»). Данный препарат в течение многих лет с успехом используется в мировой практике для коррекции уровня АТ III в клинических случаях первичного или вторичного дефицита этого физиологического антикоагулянта [47-49]. В последнее время появились и отечественные публикации по этой теме [50, 51].

Перечень преимуществ при комбинации СЗП с препаратом антитромбина III при заместительной терапии ДВС-синдрома представлен ниже:

1. Снижение трансфузионной нагрузки на сосудистое русло;

2. Повышение эффективности заместительной терапии СЗП за счет более полного восполнения дефицита про- и антикоагулянтов в отличие от изолированных трансфузий концентрата АТ III.

3. Уменьшение риска вирусинфицирования в связи со снижением числа доноров плазмы;

4. Ускорение оказания помощи (концентрат АТ III не требует размораживания);

5. Данный подход более экономичен в сравнении с использованием для заместительной терапии только концентрата АТ III.

В нашем центре комплекс СЗП с АТ III с хорошим эффектом был апробирован у больных с тяжелым сепсисом.

Плазмаферез при ДВС-синдроме. Показаниями для проведения дискретного плазмафереза являются тяжелая эндогенная интоксикация, острая почечная недостаточность, гепаторенальный синдром. При краш-синдроме, ожоговом и септическом шоке плазмаферез способствует стабилизации гемодинамики и вместе с гемодиализом является средством профилактики и терапии острой почечной недостаточности. Он проводится ежедневно, с удалением за сеанс до 500 мл плазмы [24].

Гепарин при ДВС-синдроме. В настоящее время при лечении ДВС-синдрома большинство авторов не прибегает к рекомендовавшейся ранее гепаринотерапии (путем длительных инфузий под контролем АПТВ). Ранее было по-

казано, что гепаринизация в таких условиях нередко усиливает тенденцию к кровоточивости, не оказывая существенного влияния на течение и исходы ДВС-синдрома. Вместе с тем гепарин усиливает и ускоряет снижение содержания в крови АТ III и потенцирует агрегацию тромбоцитов [34]. Поэтому гепарин используется лишь в малых дозах (внутривенно по 1-2 тыс. МЕ на каждые 400-500 мл плазмы) и лишь для прикрытия трансфузий СЗП [14].

Купирование кровотечений. При глубокой тромбоцитопении в терминальной фазе ДВС и массивных кровотечениях в комплексную терапию включаются трансфузии концентрата тромбоцитов. При этом показано введение 4-6 доз концентрата тромбоцитов, в том числе полученных от нескольких доноров [11]. При неэффективности других средств лечения и продолжении угрожающего жизни кровотечения, по нашим наблюдениям, весьма перспективно применение рекомбинантного фактора VIIa в дозах от 60 до 90 мкг/кг. При необходимости такие введения повторяют с периодичностью в 3 часа до полной остановки кровотечения. В нашем центре имеется более 50 случаев успешного купирования с помощью этого препарата тяжелых кровотечений при терминальных ДВС-синдромах у онкогематологических больных и при акушерском ДВС, обусловленном легочной эмболией околоплодными водами, преждевременной отслойкой плаценты, а также в случае ряда других жизнеугрожающих состояний [37-40, 53]. Нужно признать, что имеющиеся в литературе отзывы о гемостатической эффективности и наличии тромботических осложнений НовоСэвена при негематологических заболеваниях пока достаточно противоречивы, что объясняется отсутствием результатов многоцентровых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований по этой теме.

При кровотечениях, при наличии деструктивных изменений в органах и сепсисе к терапии добавляют введения антипротеаз.

Оценка эффективности лечения

Оценка эффективности терапии ДВС-синдрома проводится по отслеживанию динамики состояния больного и коррекции нарушений в показателях системы гемостаза. В числе клинических критериев основными следует называть купирование геморрагического синдрома,

Таблица 7.

Данные о распределении обследованных групп больных по этиологии ДВС-синдрома

Группы больных (n=102)	Число наблюдений
1. Инфекционно-септический ДВС-синдром, в т. ч. при:	68
– сепсисе	16
– пневмонии	33
– пиелонефрите и паранефрите	10
– инфицированной травме	2
– остром эндометрите	2
2. Акушерский ДВС-синдром, в т. ч. при:	13
– эклампсии	5
– антенатальной гибели плода	8
3. ДВС-синдром при ожоговой болезни в стадии ожогового шока и токсемии	13
4. Послеоперационный и посттравматический ДВС-синдром	8

Таблица 8.

Исходы у больных с острым и подострым ДВС-синдромом при трансфузиях разных доз СЗП

Исходы	Трансфузии СЗП 300-750 мл/сутки n=62	Трансфузии СЗП 800-2000 мл/сутки n=40
	Число больных, абс. (%)	
Благоприятный исход	47 (75,8%)	36 (90,0%)
Летальный исход	15 (24,2%)	4 (10,0%)

а также обратное развитие органических нарушений. Среди лабораторных критериев наиболее значимы следующие: динамика активности АТ III, уровень РФМК, концентрация D-димера, количество тромбоцитов в крови и фибриногена.

Для иллюстрации вышесказанного мы сравнили эффективность заместительной терапии различными дозами СЗП 102 больных по данным случайной сплошной выборки на протяжении 14 месяцев при ДВС-синдроме, с учетом исходов этого процесса (табл. 7, 8). В частности, учитывались основные клинические проявления ДВС-синдрома (нарушения функции жизненно важных органов, кровоточивость), показатели летальности, оценивалась динамика активности физиологических антикоагулянтов, а также уровня плазминогена и D-димера [21].

Анализ частоты основных клинических проявлений у этих больных при разной ин-

тенсивности терапии СЗП представлен на рисунке 2, из которого видно, что при переливаниях СЗП в объеме 300-750 мл/сутки у больных достоверно чаще развивались полиорганная недостаточность и кровотечения, что свидетельствовал о более тяжелом течении ДВС-синдрома. Это подтверждает и учет исходов заболевания (таблица 8). В группе больных с ДВС-синдромом, получавших заниженные дозы СЗП, летальность была в 2,4 раза больше в сравнении с группой, где проводилась адекватная криоплазменная терапия ($P < 0,05$).

Представляла интерес динамика изученных нами параметров гемостаза в период до и после проведенного лечения (через 6-9 дней от начала комплексной терапии, включавшей трансфузии разных объемов СЗП). В соответствии с полученными данными (таблица 9), исходные нарушения были примерно одинаковы в

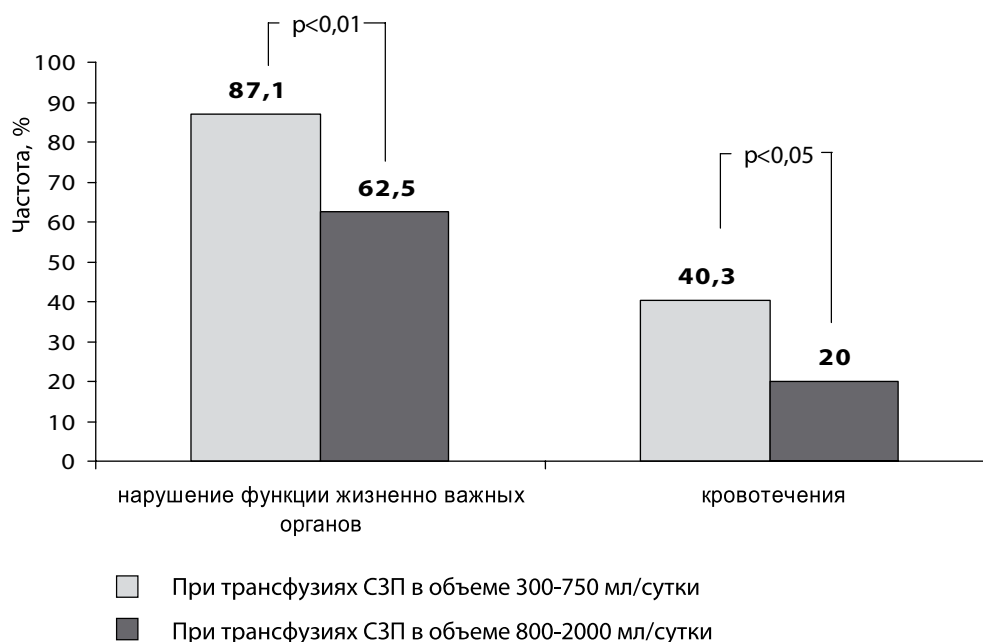


Рис. 2. Частота основных клинических проявлений у больных с ДВС-синдромом, получавших различные дозы СЗП

Таблица 9.

**Динамика основных параметров системы гемостаза
в зависимости от интенсивности трансфузий СЗП при остром и подостром ДВС-синдроме**

Параметры гемостаза	Доза СЗП до начала лечения, мл/сут			p_{1-3}	Доза СЗП после 6-9 дней терапии при объемах, мл/сут			p_{2-4}
	300–750 (1)		800–2000 (2)		300–750 (3)		800–2000 (4)	
АТ III, %	61,3±3,4	$p_{1-2} > 0,5$	59,2±3,7	< 0,01	78,6±4,1	$p_{3-4} < 0,001$	99,4±4,2	< 0,001
Нарушение в системе протеина С, НО	0,63±0,03	$p_{1-2} < 0,2$	0,59±0,02	< 0,2	0,70±0,04	$p_{3-4} < 0,05$	0,81±0,03	< 0,001
Плазминоген, %	55,4±1,9	$p_{1-2} > 0,5$	53,7±2,0	< 0,05	68,1±5,8	$p_{3-4} < 0,001$	98,9±6,3	< 0,001
D-димер, нг/мл	975,5±85,0	$p_{1-2} < 0,5$	1150,0±110,0	< 0,001	550,0±50,0	$p_{3-4} < 0,2$	435,5±55,0	< 0,001

обеих группах наблюдений, но у пациентов, получавших 300-750 мл СЗП в сутки, активность АТ III повысилась в среднем лишь на 17,3% и оставалась сниженной у 29% больных, тогда как у больных после ежедневных трансфузий СЗП в объеме 800-2000 мл/сутки эта активность увеличилась в среднем на 40,2% и достигла уровня нормальных значений. Такая же закономерность наблюдалась нами и по положительным сдвигам нарушений в системе протеина С и уровня плазминогена. Анализируя изменения содержания в плазме крови D-димера, мы не обнаружили ста-

тистически значимых различий между сравниваемыми группами больных.

Для оценки значения параметров коагулограммы при мониторинге эффективности лечения ДВС-синдрома мы провели соответствующий анализ отдельно по группам выживших (n=83) и умерших (n=19) больных. Данные этого сравнительного исследования представлены в таблице 10.

В соответствии с представленными данными существенное различие между этими двумя подгруппами до начала лечения было определе-

Таблица 10.

Динамика активности АТ III, системы протеина С, уровня плазминогена и D-димера у больных с ДВС-синдромом при различных исходах

Методы исследования	Этапы обследования		P_{1-2}
	до начала трансфузий СЗП (1)	через 6-9 дней от начала лечения (2)	
При благоприятном исходе (А)			
АТ III,%	61,0±2,9***	92,7±2,6*	<0,001
Нарушения в системе протеина С, НО	0,63±0,02***	0,80±0,02***	<0,001
Плазминоген, %	56,4±2,0***	83,6±4,2***	<0,001
D-димер, нг/мл	990,0±151,5***	400,0±66,9*	<0,001
При летальном исходе (Б)			
АТ III,%	58,1±3,6***	66,3±5,0***	<0,2
P_{A-B}	>0,5	<0,001	
Нарушения в системе протеина С, НО	0,60±0,03***	0,61±0,03***	>0,5
P_{A-B}	>0,5	<0,001	
Плазминоген, %	48,5±4,0***	53,0±5,9***	<0,5
P_{A-B}	<0,1	<0,001	
D-димер, нг/мл	1750,0±125,0***	715,0±75,0***	<0,001
P_{A-B}	<0,001	<0,01	

Примечание:

Достоверность различий по сравнению с контролем: * – $P<0,05$; ** – $P<0,01$; *** – $P<0,001$.

но по уровню D-димера. У пациентов с наступившим впоследствии летальным исходом среднее значение этого показателя было в 1,8 раза выше в сравнении с выздоровевшими больными ($P<0,001$).

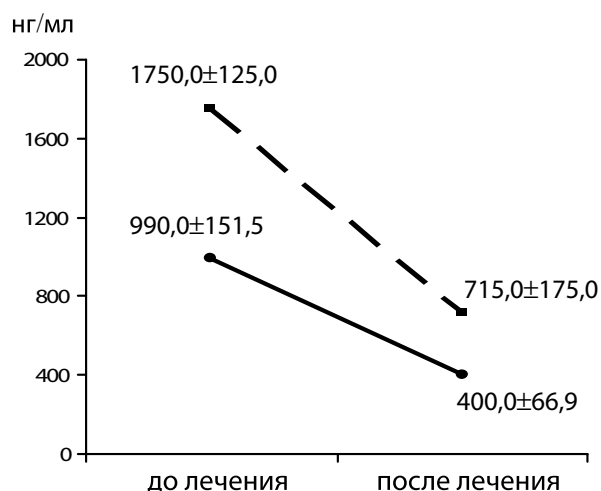
Как видно из таблицы, активность АТ III, компонентов системы протеина С и уровень плазминогена до начала лечения у выживших и умерших больных были сходными и характеризовались значительным снижением этих показателей от нормальных значений. После проведения комплексной терапии у больных с благоприятным исходом произошла положительная коррекция этих показателей. Уровень D-димера при этом достоверно снизился в 2,5 раза. Напротив, у умерших больных оставались низкими как активность физиологических антикоагулянтов, так и уровень плазминогена, тогда как содержание D-димера в плазме снизилось в 2,4 раза, т. е. в той же мере, что и у выживших больных. Это, на наш взгляд, может свидетельствовать о недостаточном восстановлении (де-

блокаде) микроциркуляции в органах-мишенях.

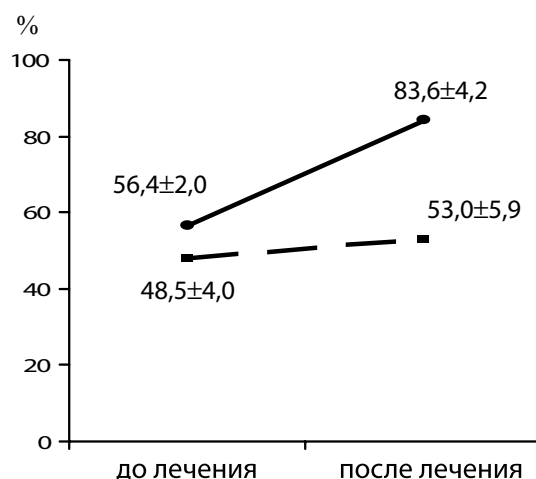
Дисперсионный анализ, проведенный с помощью статистических программ ANOVA, показал, что активность АТ III и компонентов системы протеина С, а также уровень плазминогена достоверно ($P<0,001$) отличались по динамике в группах выживших и умерших больных, что свидетельствует об определенном прогностическом значении динамики этих тестов при ДВС-синдроме.

Учитывая роль фибринолитической системы в деблокаде микроциркуляции при ДВС-синдроме [46], мы отдельно сопоставили динамику уровней плазминогена и D-димера у обследованных больных с различными исходами. Результаты этого анализа представлены графически на рис. 3. Полученные данные свидетельствуют, что до начала трансфузионной терапии ДВС-синдрома имело место снижение уровня плазминогена на фоне высокого содержания D-димера. Это говорит, по-видимому, о том, что при ДВС-синдроме происходит диссоциация

Уровень D-димера
(норма до 500 нг/мл)



Уровень плазминогена
(норма 80-120%)



Обозначения: ————— у больных с благоприятным исходом
- - - - - у больных с летальным исходом

Рис. 3. Динамика уровня плазминогена и D-димера у больных с острым и подострым ДВС-синдромом при различных его исходах.

между локальным фибринолизом (с накоплением плазминогена в местах отложения фибрина) и активностью этого параметра в циркулирующей крови. Убыль плазминогена в исследованной нами венозной крови больных, вероятно, связана с его вовлечением в лизис фибриновых отложений в сосудах, о чем говорит закономерное повышение концентрации одного из основных продуктов деградации фибрина – D-димера. Из наших данных следует также, что при эффективной терапии больных с ДВС-синдромом происходит повышение уровня плазминогена и снижение D-димера в плазме, свидетельствующее (наряду с нарастанием активности физиологических антикоагулянтов) о деблокаде микроциркуляции в органах-мишенях и общем благоприятном сдвиге в системе гемостаза. Напротив, у умерших больных, несмотря на прово-

димое лечение, сохранялся низкий уровень плазминогена, сочетающийся со снижением уровня D-димера, что говорит о низкой интенсивности лизиса фибрина в микрососудах. У всех этих больных отмечалась также прогрессирующая полиорганная недостаточность, что позволяет рассматривать указанную дискордантность показателей признаком неблагоприятного течения заболевания.

В заключение можно отметить, что своевременная диагностика острого и подострого ДВС-синдрома, раннее подключение этиотропной и патогенетической терапии, с учетом вида патологии и особенностей течения болезни, являются обязательным условием эффективной борьбы с этим тяжелым осложнением, характерным для критических и неотложных состояний.

Список литературы

1. Мачабели М.С. Коагулопатические синдромы. М., Медицина; 1970.
2. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М., Медицина, 1980.
3. Кузник Б.И., Михайлов В.Д., Альфонсов В.В. Тромбеморрагический синдром в онкогинекологии. Томск, Изд-во Томского университета; 1983.
4. Баркаган З.С. Руководство по гематологии. Под ред. А.И. Воробьева. М., Медицина; 1985. Т. 2. с. 201–248.
5. Баркаган З.С. Общие принципы исследования

ния системы гемостаза и анализ новых методов выявления внутрисосудистого свертывания крови. Тер. арх. 1988; (5):104–110.

6. Баркаган З.С. Тромбогеморрагический синдром. БМЭ, 3-е изд. 1988. с. 527–530.

7. Marschall J.C., Deborah J., Christou, N.V., et al. Multiple Organ Dysfunction Score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. Crit Care Med. 1995; 23:1638–52.

8. Vincent J.L., Coll M. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ Dysfunction failure. Intensive Care Med. 1996; 22:707–10.

9. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Н. Новгород, Мед. книга – НГМА; 1998.

10. Васильев С.А., Воробьев А.И., Городецкий В.М. Протокол диагностики и лечения острого ДВС синдрома. Пробл. гематол. и перелив. крови. 1999; (3):40–4.

11. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Шулутоко Е.М., Васильев С.А. Острая массивная кровопотеря. М., ГЭОТАР-МЕД; 2001.

12. Taylor F., Toh C., Hoots W., et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation on behalf of the Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. Thromb. Haemost. 2001; 86:1327–30.

13. Bakhtiari K., Meijers J., de Jonge M., Levi M. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. Crit Care Med. 2004; 43:2416–21.

14. Баркаган З.С. Гемостаз. В кн.: Руководство по гематологии в 3 тт. Т. 3. Под редакцией А.И. Воробьева. 3-е изд., перераб. и доп. М., Ньюдиамед; 2005. с. 9–147.

15. Marsh R., Nadel E.S., Brown D.F. Multisystem organ failure. J Emerg Med. 2005; 29(3):331–4.

16. Rangel-Frausto M.S. Sepsis: still going strong. Arch Med Res. 2005; 36(6):672–81.

17. Баркаган З.С., Лычев В.Г., Бишевский К.М. Современные проблемы диагностики и патогенетической терапии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Тер. арх. 1979; (9):11–8.

18. Баркаган З.С., Лычев В.Г., Бишевский К.М. и др. Значение активации и истощения противо-

свертывающих механизмов и некоторых факторов повреждения эндотелия в эволюции и терапии ДВС-синдрома. В кн.: Теоретические и практические вопросы гематологии и переливания крови. Мат. научн. сессии. Минск, 1982. с. 17–8.

19. Баркаган З.С., Лычев В.Г. Распознавание синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания: методология и экспертная оценка. Лаб. дело. 1989; (7):30–5.

20. Баркаган З.С. Патогенез, диагностика и принципы терапии ДВС-синдрома. Materia Medica 1997; 1(13):5–14.

21. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М., Изд-во Ньюдиамед; 2001.

22. Зербино Д.Д., Лукасевич Л.Л. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови: Факты и концепции. М., Медицина; 1989.

23. Баркаган З.С. Узловые вопросы комплексной терапии острого и подострого ДВС-синдрома. Вестн. интенсив. тер. 1992; 1(1):11–7.

24. Воробьев П.А. Прерывистый лечебный плазмаферез. М., Ньюдиамед-АО; 1998.

25. Воробьева Н.А. ДВС-синдром: что нового в старой проблеме? Архангельск, Северный государственный медицинский университет; 2006.

26. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб., ФормаТ; 2006.

27. Сидоренко С.В., Яковлев С.В. Инфекции в интенсивной терапии. 2-е изд., перераб. и доп. М., Изд-во «Бионика»; 2003.

28. Баркаган З.С., Тамарин И.В. Оценка степени повреждения эритроцитов при диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови. Лаб. дело. 1988; (4):35–9.

29. Баркаган З.С. Проблемы терапии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Тер. арх. 1983; (12):124–5.

30. Баркаган З.С. К обоснованию криотрансфузионной терапии тромбозов, ДВС-синдромов, терминальных состояний. В кн.: Новое в гематологии и трансфузиологии. Тез. докл. II съезда гематологов и трансфузиологов Узбекистана. Ташкент, 1983. с. 223–5.

31. Баркаган З.С. Лечение синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. В кн.: Справочник практического врача. Под ред. А.И. Воробьева. М., Медицина; 1990. Т.1. с. 71–4.

32. Higgins T.L., Steingrub J.S., Tereso G.J.

Drotrecogin alfa (activated) in sepsis: initial experience with patient selection, cost, and clinical outcomes. *J Intensive Care Med.* 2005; 20(6):339–45.

33. Nguyen H.B., Corbett S.W., Menes K. Early goal-directed therapy, corticosteroid, and recombinant human activated protein C for the treatment of severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2006; 13(1):109–113.

34. Летаген С. Гемостаз и геморрагические заболевания. Пер. с англ. М., Аир-Арт; 2004.

35. Баркаган З.С., Шилова А.Н., Ходоренко С.А. и др. Обоснование новой методологии антитромботической профилактики у оперированных онкологических больных пожилого возраста. Материалы межрегиональной научно-практической конференции 6-7 июня 2003 года «Актуальные вопросы онкогастроэнтерологии». Том 1. Барнаул, 2003. с. 20–1.

36. Hirsh J. Prevention venose thromboembolism in major orthopedic surgery. BC Decker Inc., Hamilton-London, 2004.

37. Баркаган З.С., Мамаев А.Н., Морозова Л.И., Мамаева И.В. Опыт успешного применения рекомбинантного активированного фактора VII в терапии острого ДВС-синдрома. Омский научный вестник. 2005; 30(1):86–87.

38. Баркаган З.С., Мамаев А.Н., Ходоренко С.А. и др. Опыт применения препарата Ново-Севен в терапии терминальных кровотечений. Омский научный вестник. 2005; 30(1):86–7.

39. Баркаган З.С., Морозова Л.И., Мамаев А.Н., Мамаева И.В. Органосберегающая технология в терапии терминальных акушерских кровотечений. Трудный пациент. 2006; 4(2):13–5.

40. Баркаган З.С., Ходоренко С.А., Мамаев А.Н. и др. Опыт применения рекомбинантного фактора VIIa в терапии и профилактике интра- и послеоперационных кровотечений у онкологических больных. Тромбоз, гемостаз и реология. 2006; 1(25):69–71.

41. Плющ О.П., Андреев Ю.Н., Городецкий В.М. и др. Рекомбинантный активированный фактор VII в клинической практике. Пособие для врачей-гематологов. М., Изд-во ООО «МАКС-Пресс»; 2004.

42. Price G., Kaplan J., Skowronski. Use of recombinant factor VIIa to treat life-threatening non-surgical bleeding in a post-partum patient. *Br J Anesth.* 2004; 93(Suppl 2):298–300.

43. Ahonen J., Jokela R. Recombinant factor VIIa for life-threatening post-partum haemorrhage. *Br J Anesth.* 2005; 94:592–595.

44. Дементьева И.И., Еременко А.А., Чарная М.А.

и др. Использование рекомбинантного активированного фактора VIIa в хирургической практике. Пособие для врачей. М., Изд-во ООО «Макс Пресс»; 2006.

45. Hardy J.-F. Recombinant activated factor VII is and effective in the management of critical bleeding. *Con. J. Compilation, 2007 LMS Group, Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine. Abstr. Of the 8th Annual NATA Symposium. V. 9, Suppl. 1. Abstr. S14. P. 9–10.*

46. Баркаган З.С., Шойхет Я.Н. Обоснование, тактика применения и эффективность криоплазменно-антиферментной терапии при сепсисе и инфекционно-деструктивных процессах. Гематол. и трансфузиол. 1989; (10):8–12.

47. Blauhut B., Neeck S., Vinazzer H., Bergmann H. Substitution therapy with an antithrombin III concentrate in shock and DIC. *Thromb Res.* 1982; 27:271–278.

48. Baudo F., Caimi T.M., de Cataldo F., et al. Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study. *Intensive Gare Med.* 1998; 24:336–342.

49. Kienast J., Juers M., Wiedermann C., et al. KyberSept investigators. Treatment effects of high-dose antithrombin without contaminant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 90–97.

50. Воробьева Н.А., Непорада Е.Л., Турундаевская О.В., Мельникова Г.Н. Место концентрата анти-тромбина III в интенсивной терапии ДВС-синдрома. *Анест. и реаниматол.* 2007; (2):42–44

51. Ройтман Е.В., Самсонова Н.Н., Воробьева Н.А. Применение препарата «Антитромбин III» при критических состояниях. Результаты кооперативного исследования. Материалы 3-й Всероссийской научной конференции «Клиническая гемостазиология в сердечно-сосудистой хирургии (с международным участием)» Москва, 1–3.02.2007. с. 201–202.

52. Taylor F.B.J., Toh C.H., Hoots W.K. et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. // *Thromb. Haemost.* – 2001. – 86. P. 1327–1330.

53. Мамаев А.Н., Морозова Л.И., Мамаева И.В., Момот А.П. Применение активированного рекомбинантного фактора VII при ДВС-синдроме. // В кн. Труды III Сибирской научно-практической конференции гематологов «Баркагановские чтения», Барнаул, 2010. – С.144–145.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особенности психосоматических нарушений у больных с разнонаправленной патологией гемостаза: гемофилии и тромбофилии

В. Г. Лычев¹, И. Е. Бабушкин¹, А. П. Момот², И. Ю. Кудинова³

¹ - ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Росздрава»,

² - Алтайский филиал ФГБУ «Гематологический научный центр Минздравсоцразвития РФ», Барнаул,

³ - ГУЗ «Краевая клиническая больница, отделение гематологии»

В последние десятилетия интерес к патологии гемостаза неуклонно возрастает. Это связано в первую очередь, с крупными достижениями гемостазиологии (все большее внедрение в эту область генетических и иммунологических методов исследования, открытие новых наследственных форм тромбофилии и ее молекулярных маркеров, своевременное и достаточное по объему обеспечение больных гемофилией концентратами факторов свертывания и т. п.).

Существенно увеличилось и число больных, страдающих патологией гемостаза. Эти пациенты в 100% случаев имеют психологические проблемы, т. к. их сопровождает страх остаться без своевременной медицинской и необходимой социальной помощи, может преследовать страх возможного летального исхода. В этой связи необходим комплексный подход, учитывающий особенности личности больного, степень его эмоциональной напряженности, тревожности, характер взаимоотношений в семье и микросоциуме, что позволит оценивать эффективность медицинской и психологической реабилита-

ции. Подобные публикации в отечественной и зарубежной медицинской литературе многочисленны и противоречивы.

Цель исследования: выявить и изучить особенности психосоматических нарушений у больных с разнонаправленной патологией гемостаза: гемофилии и тромбофилии.

Клиническая характеристика исследуемых групп

В работе представлены результаты медико-психологического исследования 41 больного гемофилией А и В (85,4% и 14,6% соответственно). Жителями Алтайского края были 80,5%, остальные 19,5% – из других регионов России (Москва и Московская область) и стран СНГ. Все больные находились на домашнем лечении – трансфузионно-заместительной терапии концентратами факторов свертывания. В лечении применялись концентраты фактора VIII («Koate-DVI» фирмы Bayer; «Hemofil M», «Immunate» фирмы Baxter; «Octanate» фирмы Octapharma)

Таблица 1.

Распределение исследуемых групп по возрасту

Возраст больных (лет)	16 – 20		21 – 30		31 – 40		41 – 50	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Больные гемофилией	8	19,5	12	29,3	10	24,4	11	26,8
Больные с тромбофилиями	0	0	8	44,4	2	11,2	8	44,4
Здоровые	28	20	59	42,1	42	30	11	7,9

и фактора IX плазменного генеза («Immunine» фирмы Baxter, «Octanine» фирмы Octapharma), а также рекомбинантный VIII фактор «Kogenate» фирмы Bayer. Чаще использовались плазменные препараты концентратов факторов свертывания компании Octapharma. Исследование проводилось в лаборатории психосоматической медицины кафедры госпитальной и поликлинической терапии АГМУ и в Алтайском филиале ГНЦ РАМН.

В качестве группы сравнения были выбраны пациенты с комбинированными формами гематогенных тромбофилий. Данную группу составили больные мужского пола с наличием генетических тромбогенных мутаций и тромбо-

тическими осложнениями в анамнезе.

Группа состояла из 18 больных, находившихся на амбулаторном лечении в Алтайском филиале ГУ ГНЦ РАМН. Тромботические осложнения были представлены: флеботромбозами – 72,2%, ОНМК по ишемическому типу – 33,3%, ТЭЛА – 22,2%, ИМ – 16,6%, артериальными тромбозами других локализаций – 11,1%, инфарктами селезенки – 5,5%. У пациентов были обнаружены следующие генетические мутации: гомозиготная мутация фактора Лейден (11,1%), гетерозиготный полиморфизм фактора Лейден (5,5%), гетерозиготный полиморфизм гена протромбина (22,2%), гетерозиготный полиморфизм MTHFR (33,3%), гомозиготная мутация

Таблица 2.

Распределение больных гемофилией в зависимости от степени тяжести

Степень тяжести (уровень фактора, %)	Тяжелая (0-1%)		Средней степени (2-5%)		Легкая (>5%)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Больные гемофилией	27	65,8	8	19,5	6	14,6

PAI-1 (22,2%), гетерозиготный полиморфизм PAI-1 (44,4%), гетерозиготный полиморфизм фактора VII (11,1%). Больные с тромбофилиями, включенные в обследование, были жителями Алтайского края, Восточной Сибири и ближнего зарубежья.

Контрольную группу составили 140 здоровых лиц мужского пола, жителей городской и сельской местности. Все группы были рандомизированы по полу, возрасту, образованию и месту проживания.

Результаты исследования, полученные в

группе больных гемофилией, мы сравнивали с результатами аналогичных наших исследований 2002 года, когда все больные гемофилией в качестве замещающей терапии получали криопреципитат, т. к. концентратов факторов свертывания в Алтайском крае еще не было.

Средний возраст больных гемофилией на момент обследования составил $31,0 \pm 1,79$ года и был в пределах от 16 до 50 лет. В таблице 1 представлено распределение больных по возрасту. Средний возраст больных с тромбофилиями на момент обследования составил $37,4 \pm 2,6$ года и

был в пределах от 21 до 50 лет. Средний возраст здоровых лиц $34,6 \pm 0,9$ года.

В таблице 2 представлены данные о тяжести гемофилии в соответствии со степенью дефицита фактора.

Из данной таблицы видно, что среди пациентов преобладали больные с тяжелой степенью заболевания (65,8%). Этому соответствовали и выраженные поражения опорно-двигательного аппарата. Поражение суставов (множественная гемофилическая артропатия) наблюдалось у большинства больных обследуемого контингента (в 82,9%). Большинство пациентов имели посттрансфузионный вирусный гепатит – 63,4%

(из них ВГВ – 7,3%, ВГС – 56,1%).

Поражение опорно-двигательного аппарата с изменением позы, деформацией скелета, контрактурами суставов послужило основанием для определения группы инвалидности у 41,5% больных (из них I группа – 2,4%, II группа – 29,3%, III группа – 9,8%). Среди больных с гематогенными тромбофилиями 33,3% находились на инвалидности (из них II группа – 27,8%, III группа – 5,5%). Анализ социального статуса и трудовой адаптации свидетельствует, что квалифицированным трудом занимались 58,6% больных гемофилией, учащиеся составили 26,8%, неработающие лишь 14,6%. Среди больных с

Таблица 3.

Распределение исследуемых групп по уровню образования

Уровень образования	Высшее		Среднее или среднее специальное		Неполное среднее		Неоконченное высшее	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Больные гемофилией	7	17	25	61	1	2,4	8	19,5
Больные с тромбофилиями	10	55,6	7	38,9	0	0	1	5,5
Здоровые	24	17,1	100	71,4	0	0	16	11,5

гематогенными тромбофилиями квалифицированным трудом занимались 61,1%, студенты составили 5,5%, неработающие – 33,4%.

В табл. 3 представлено распределение исследуемых групп по уровню образования. Из таблицы видно, что среди больных гемофилией и здоровых чаще всего встречались лица со

средним и средним специальным образованием (61% и 71,4% соответственно). А большинство пациентов с гематогенными тромбофилиями имели высшее образование (55,6%).

В табл. 4 представлено распределение исследуемых групп по месту жительства. Как видно из таблицы, основная масса пациентов про-

Таблица 4.

Распределение исследуемых групп по месту жительства

Место проживания	Жители села		Жители города	
	абс.	%	абс.	%
Больные гемофилией	9	22	32	78
Больные с тромбофилиями	1	5,5	17	94,5
Здоровые	22	15,7	118	84,3

Таблица 5.

Средние значения по шкалам тревожности Спилбергера-Ханина в группах сравнения, баллы ($M \pm m$)

Тревожность	Больные гемофилией	Больные тромбофилией	Здоровые
Личностная тревожность	39,9±1,59**	48,29±2,20*	41,4±0,39
Реактивная тревожность	36,9±1,84**	47,1±1,13*	38,8±0,58

Примечание:

* – достоверность различий между показателями уровня тревожности у больных с тромбофилиями и контрольной группы ($p < 0,001$);

** – достоверность различий между показателями уровня тревожности у больных гемофилией и больных с тромбофилиями ($p < 0,01$)

живает в городской местности (78% больных гемофилией, 94,5% больных с гематогенными тромбофилиями, 84,3% здоровых лиц).

Оценка состояния тревожности

Оценка состояния тревожности производилась нами по шкале Спилбергера-Ханина. Проведенное исследование продемонстрировало умеренные проявления тревоги у больных гемофилией. Так, у 29% больных отмечался высокий, у 51% – средний и у 19,5% – низкий уровень личностной тревожности. Показатели реактивной тревожности на высоком уровне у пациентов с гемофилией отмечались в 17%, среднем – в 53,6% и низком – в 29,2% случаев. Статистически значимых различий показателей тревожности с контрольной группой здоровых лиц выявлено не было.

Как видно из табл. 5, средние оценки, полученные по шкалам личностной и реактивной тревожности испытуемыми в исследуемой группе больных гемофилией и контрольной группе здоровых лиц, оказались близкими и соответствовали средним (31-45 баллов) показателям выраженности тревожности как конституционального свойства личности и как эмоционального состояния. Средние значения составили 39,9±1,59 и 36,9±1,84 соответственно. Это свидетельствует о большей социальной адаптации и достаточной психологической компенсации пациентов с гемофилией.

Совершенно иные результаты были выявлены у больных с тромбофилиями. Так, у 76,5% больных отмечался высокий и у 23,5% – средний уровень личностной тревожности. Лиц с низким

уровнем личностной тревожности выявлено не было. Уровень личностной тревожности у пациентов с тромбофилиями был достоверно выше (48,3±2,20, $p < 0,001$) показателя, полученного в группе здоровых лиц. Показатели реактивной тревожности на высоком уровне у пациентов с тромбофилией отмечались в 76,4%, среднем – в 17,6% и низком – в 5,8% случаев. В целом они были также выше, чем в контрольной группе (47,1±1,13, $p < 0,001$).

В отличие от больных гемофилией все показатели субшкал тревожности в группе больных с тромбофилиями достоверно превышали диагностический порог методики (46 баллов, $p < 0,01$). Личностная тревожность являлась predisпозицией для возникновения реакций тревоги в качестве ответа на неблагоприятные социально-психологические факторы. Реактивная тревожность характеризовалась напряжением, беспокойством и раздражительностью.

Таким образом, исследование уровня тревожности показывает, что у пациентов с ограниченными двигательными возможностями (больные гемофилией) и контрольной группы здоровых лиц достоверных различий в уровне личностной и реактивной тревожности выявлено не было, ее усредненные показатели не превышали нормативные значения методики. Вместе с тем в исследуемой группе больных с тромбофилиями уровни как личностной, так и ситуативной тревожности статистически значимо превышали аналогичные показатели в группе сравнения и у здоровых лиц.

Для больных гемофилией «эры преципи-

Таблица 6.

Средние значения по шкале самооценки депрессии Зунга в исследуемых группах, баллы ($M \pm m$)

Сравниваемые группы	Больные гемофилией	Больные с тромбофилиями	Здоровые
Шкала самооценки депрессии Зунга	37,2 $\pm$ 1,32**	51,24 $\pm$ 1,43*	43,5 $\pm$ 0,46

Примечание:

* – достоверность различий между показателями уровня самооценки депрессии у больных с тромбофилиями и контрольной группой здоровых лиц ($p < 0,001$);

** – достоверность различий между показателями уровня самооценки депрессии у больных с тромбофилиями и больных гемофилией ($p < 0,001$).

тата» показатели реактивной тревожности соответствовали высокому уровню тревоги ($p < 0,001$) как эмоционального состояния (50,35 $\pm$ 1,42). Оценка, полученная по субшкале личностной тревожности, оказалась соответствующей средним (45,04 $\pm$ 1,38 балла) показателям выраженности тревожности как конституционального свойства личности ($p < 0,05$). В обоих случаях полученные результаты значительно превышали показатели, выявленные у пациентов в настоящем исследовании (заместительная терапия препаратами фактора свертывания).

Оценка выраженности депрессивного состояния

Оценка выраженности депрессивного состояния проводилась нами по самооценочной шкале депрессии Зунга. Результаты приведены в табл. 6.

У 92,7% больных гемофилией показатели соответствовали нормативным значениям методики и были близки к усредненным показателям, полученным в контрольной группе здоровых лиц (43,5 $\pm$ 0,46). У 7,3% респондентов данной группы показатели шкалы превысили диагностический порог методики.

Напротив, у 73,2% больных с тромбофилиями показатели шкалы Зунга были достоверно выше критического значения данной методики (50 баллов). Как видно из табл. 6, среднее значение шкалы составило 51,24 $\pm$ 1,43 балла ($p < 0,001$), что свидетельствует о наличии у обследованных психологических переживаний депрессивного характера – ощущение опустошенности жизни, подавленность, неспособность справиться с

жизненными проблемами, трудность принятия решений, неверие в будущее, чувство собственной неадекватности и т. п. У больных с тромбофилиями этот показатель был достоверно выше аналогичного у больных гемофилией ($p < 0,001$) и у здоровых лиц ($p < 0,001$).

Таким образом, более тяжелая соматопсихическая ситуация наблюдается лишь в группе больных с тромбофилиями и характеризуется наличием тревожно-депрессивного фона настроения, подавленностью, беспомощностью и неспособностью справиться с жизненными трудностями. Пациенты с гемофилией соответствовали «состоянию без депрессии» и не отличались от контрольной группы здоровых лиц.

У больных гемофилией 2002 года (криопреципитат) средние показатели шкалы Зунга достоверно превышали ($p < 0,001$) критическое значение данной методики и составили 55,23 $\pm$ 1,65 балла, что значительно превышает уровень самооценки депрессии у гемофиликов 2008-09 гг. (препараты факторов свертывания) и больных с тромбофилиями.

Оценка профиля личности

При сравнительном анализе средних значений психологического профиля ММИЛ у больных во всех исследуемых группах исходные показатели большинства клинических шкал были достоверно выше аналогичных в контроле. По 5-й (мужественность – женственность) и 0-й (интраверсия – экстраверсия) шкалам, не связанным психопатологическими тенденциями и часто объединяемым термином «психологические», различий по сравнению с контролем выявлено не было.

Форма психологического профиля личности в обеих исследуемых группах была очень похожей, особенно по шкалам т. н. «невротической триады» (1, 2 и 3) с формированием классической психосоматической конверсионной «V». Такое поразительное сходство конфигурации профиля личности свидетельствует об общности психологических установок у больных с патологией гемостаза, близости типов реагирования на психострессорные ситуации и их общей мотивационной направленности.

Результаты тестирования у пациентов с гемофилией не превышали средненормативные значения методики в отличие от показателей у больных с тромбофилиями, где значения профиля более 65 Т-баллов были по большинству шкал профиля.

Высоту пиков профиля личности в группах сравнения формировала 1-я шкала теста (ипохондрия), свидетельствующая о высоком уровне соматизированной тревоги и беспокойстве пациентов за состояние своего физического здоровья.

Преобладание пиков профиля у больных гемофилией по 1-й, 3-й (эмоциональная лабильность) и 9-й (активность) шкалам отражает высокую активность, честолюбие и самооценку, сочетающиеся с тревожностью за свое соматическое состояние, невозможностью добиться желаемого положения и реализации актуальных устремлений. Подобный тип профиля характерен для пациентов с напряженностью в поведении, демонстративным оптимизмом и стремлением подчеркивать свою стойкость перед лицом тяжелого недуга на фоне активной приверженности к соматической терапии.

Напротив, у больных с тромбофилиями пик профиля по 1-й шкале сочетался с пиками по 8-й (аутизация) и 4-й (импульсивность) шкалам теста, входящими в т. н. «психотическую тетраду». По данным клиническим шкалам теста статистически значимо различались сравниваемые группы. В исследуемой группе пациентов с тромбофилиями указанные шкалы вместе с 3-й (эмоциональная лабильность) и 7-й (тревожность) отражали социопатический тип личностного реагирования, характеризующийся своеобразием поведения, отгороженностью от окружающего мира, затрудненной приспособляемостью, настороженностью, выраженными

тенденциями к формированию конфликтных ситуаций. Это свидетельствует о трудностях социальной адаптации, чувствительности, обидчивости и отсутствии понимания окружающих. Для подобного типа профиля также характерно формирование аффективно насыщенных идей, имеющих отношения к состоянию физического здоровья.

Исследование качества жизни

В группах больных с тромбофилиями и гемофилией выявлены общие, достаточно близкие негативные показатели по основным витальным шкалам: «Общее состояние здоровья» (GH) – низкие оценки больными состояния своего здоровья в настоящий момент и неверие в перспективы лечения ($51,9 \pm 3,4$ и $53,1 \pm 4,6$ баллов соответственно); «Жизненная активность» (VT) – снижение жизненной активности, ощущение себя обессиленным, опустошенным, утомленным ($40,5 \pm 2,1$ и $41,8 \pm 4,2$ баллов); «Психическое здоровье» (MH) – наличие тревожно-депрессивных переживаний, снижение положительных эмоций, психическое неблагополучие в целом ($67,7 \pm 2,8$ и $68,8 \pm 4,8$ баллов).

Вместе с тем у больных гемофилией в сравнении с пациентами с тромбофилиями отмечаются достоверно худшие показатели по шкалам, отражающим «физический компонент здоровья»: по шкале «Интенсивность боли» (BP, $49,7 \pm 3,9$ баллов против $68,6 \pm 6,5$) – физическая боль, ограничивающая активность, и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома; по шкале «Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием» (RP, $33,1 \pm 4,7$ баллов против $55,3 \pm 8,0$) – физическое состояние пациентов влияет на повседневную рольевую деятельность (работу, выполнение домашних обязанностей и т. п., причем у 38% – вплоть до невозможности ее выполнения); по шкале «Физическое функционирование» (PF, $66,8 \pm 3,8$ баллов против $76,2 \pm 5,7$) – физическое состояние испытуемых ограничивает выполнение физических нагрузок (активность движений, самообслуживание, ходьба, подъемы по лестнице, переноска тяжестей и т. п.).

Для пациентов с тромбофилиями, напротив, были характерны достоверно более худшие

показатели по шкалам, формирующим «Психологический компонент здоровья»: по шкале «Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» (RE) – ограничение в выполнении повседневной работы (включая большие затраты времени, уменьшение ее объема, снижение качества и т. п.), обусловленные ухудшением эмоционального состояния, которое мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности ($49,9 \pm 7,8$ баллов против $78,7 \pm 2,8$); по шкале «Социальное функционирование» (SF) – значительное ограничение социальных контактов, снижение уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния ($63,2 \pm 5,8$ баллов против $79,1 \pm 2,9$).

Обе группы сравнения статистически значительно отличались от контрольной группы здоровых лиц по всем шкалам методики.

У больных, находившихся ранее на терапии криопреципитатом, все показатели КЖ, входящие как в «физический компонент здоровья», так и в «психологический компонент здоровья», были очень низкими и не достигали 60 баллов.

Выводы

В целом больные с тромбофилиями, также как и гемофилики, в психологическом плане представляют собой достаточно однородные группы, имеющие близость ряда личностных черт и характерные психологические особенности, такие как эмоциональная неустойчивость, раздражительность, внутренняя напряженность, тревожная мнительность, устойчивая ипохондрическая настроенность. Вместе с тем результаты тестирования у пациентов с гемофилией не превышают «нормативный коридор» методики по всем шкалам профиля, что свидетельствует о большей психологической и социальной адаптации данной группы лиц.

Для больных гемофилией, получавших в качестве замещающей терапии криопреципитат (2002 г.), высота профиля личности определялась преобладанием 8-й (аутизация), 6-й (ригидность) и 7-й (тревожность) клинических шкал теста ($p < 0,001$). Указанное сочетание шкал свидетельствовало о выраженном нарушении социальной адаптации, отгороженности, дистанцировании, отсутствии внутреннего равновесия,

непродуктивности, склонности к формированию трудно корригируемых концепций, связанных с представлением о наличии угрожающих действий окружающих. Ориентирование на внутренние критерии, отчужденность, коммуникативные затруднения сочетались с ригидностью, раздражительностью и тревожностью, стремлением возложить на окружающих вину за нарушение межличностных отношений, жизненные трудности и эмоциональные конфликты.

Как видно из результатов настоящего исследования, для больных гемофилией, находящихся на терапии препаратами факторов свертывания, указанные психологические особенности были совершенно не характерны.

Сложная соматическая ситуация в исследуемых группах больных с патологией гемостаза обуславливает близость личностных черт как по психологическому профилю, так и по снижению основных витальных показателей качества жизни (шкалы «общее состояние здоровья», «жизненная активность», «психическое здоровье»). Вместе с тем психологический статус больных гемофилией по многим исследуемым параметрам соответствовал нормативным значениям и даже был более благоприятен, чем в контрольной группе здоровых лиц (по уровню самооценки депрессии, уровню реактивной тревожности). Это свидетельствует о более устойчивой психологической и социальной адаптации данной группы лиц в сравнении с больными с тромбофилиями.

Переход больных гемофилией на лечение препаратами концентратов факторов свертывания в домашних условиях, своевременное и достаточное по объему обеспечение ими значительно улучшило их психологическую адаптацию к своему заболеванию, позволило справиться с жизненными трудностями, дало возможность избежать инвалидности и стать полноценным членом общества.

Осложнения имплантации устройств для профилактики тромбоэмболии легочной артерии

Н. Г. Хорев^{1,2}, А. П. Момот², М. В. Боярков³, С. В. Зайцев³

¹ - ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Росздрава»

(кафедра факультетской хирургии им. проф. И.И.Неймарка с курсом хирургии ФПК и ППС),

² - Алтайский филиал ФГБУ «Гематологический научный центр Минздравсоцразвития РФ», Барнаул,

³ - НУЗ ОКБ ст. Барнаул, г. Барнаул

Ежегодное число имплантаций устройств для профилактики тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в США на 1992 год составляло от 30 000 до 40 000 постоянных фильтров [1]. Частота размещения венозных кава-фильтров (ВКФ) увеличилась с 52 860 процедур в 1998 году до 104 114 процедур в 2005 году, что составило 80%-ный прирост. Логистические регрессионные модели показали, что скорость профилактических размещений ВКФ увеличивается значительно быстрее, чем имплантации, выполненные по поводу тромбоза глубоких вен или легочной эмболии (157% против 42%, $p < 0,01$), с поправкой на возраст, пол и характеристики лечебного учреждения. Значительный рост использования профилактических ВКФ был отмечен у больных с ожирением и у пациентов с черепно-мозговой травмой [2]. В настоящее время на рынках Северной Америки и Европы представлено более 10 постоянных и временных (съёмных, удаляемых) ВКФ (Titanium and Stainless Steel Greenfield Filters, Bird's Nest Filter, Simon Nitinol Filter, Vena Tech Filters, TrapEase Filter, Günther Tulip and Recovery Nitinol Filters). Количество сообщений по использованию съёмных фильтров постоянно увеличивается [5]. Однако большинство съёмных фильтров являются относительно новыми и практически нет данных об их долгосрочной эффективности, если они используются в качестве постоянных фильтров. Процент извлекаемости съёмных ВКФ составляет менее 50% [4], а летальность после повторных легочных эмболий после удаления временных ВКФ остается достаточно высокой [5].

Показатель успешности имплантации как постоянных, так и временных ВКФ включает ряд характеристик устройства, таких как проходимость фильтра и нижней полой вены, локализация, пенетрация, миграция, профильность и развитие рецидивной ТЭЛА. Для различных моделей в сумме эти показатели составляют от 6 до 18% и зависят от развития различных осложнений [6]. Ведущее значение в эффективности проведения эндоваскулярной профилактики ТЭЛА путем использования ВКФ является создание условий для минимизации тромбоза фильтра, тромбоза нижней полой вены и миграции фильтра. Анализ этих осложнений имплантации, представленный в последних работах, позволил определить показатель тромбоза различных моделей фильтра – 8,7% (табл. 1), миграции – 2,2% (табл. 2) и тромбоза нижней полой вены – 1,9% (табл. 3).

Цель исследования: Изучить наиболее тяжелые и часто встречающиеся осложнения имплантации различных устройств для профилактики тромбоэмболии легочной артерии.

Материал и методы: за период с 1990 по 2009 год в клинике имплантировано 248 кава-фильтров различных моделей. Показаниями для имплантации был факт установленной ТЭЛА при проведении тромболизиса или антикоагулянтного лечения и эмбологенный венозный тромбоз системы нижней полой вены. Подбор размера фильтра проводился в соответствии с поперечным диаметром НПВ. Имплантация выполнялась в инфраренальную позицию с предварительным контрастированием устьев почечных

Таблица 1.

Сведения о тромбозе различных моделей кава-фильтров

Исследование	Дизайн	Тип фильтра	Кол-во больных	Тромбоз
Millward 2001 [7]	Ретроспективное, мультицентровое	Günther Tulip	91	5
Asch 2002 [8]	Проспективное, не рандомизированное	Recovery nitinol filter (RNF)	32	7
Wicky 2003 [9]	Ретроспективное	Günther Tulip	75	14
Terhaar 2004 [10]	Проспективное, не рандомизированное	Günther Tulip	53	2
Imberti 2005 [11]	Проспективное, не рандомизированное	ALN	30	3
Oliva 2005 [12]	Проспективное, мультицентровое, не рандомизированное	OptEase	27	2
Норре 2006 [13]	Проспективное, мультицентровое не рандомизированное	Günther Tulip	42	5
Meier 2006 [14].	Проспективное, не рандомизированное	OptEase	37	12
Keller 2007 [15]	Ретроспективное	Günther Tulip	93	13
Keller 2007 [15]	Ретроспективное	OptEase	83	24
Mismetti 2007 [16]	Проспективное, не рандомизированное	ALN	220	4
Lobby 2007 [17]	Ретроспективное	Günther Tulip	147	2
Kim 2008 [18]	Ретроспективное	OptEase, Günther Tulip, Recovery, G2	427	26
Всего			1357 (100%)	119 (8,7%)

вен. Вся процедура имплантации удовлетворяла требованиям российского и международного протоколов [19,20].

Ежегодное число имплантаций устройств для профилактики тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в США на 1992 год составляло от 30 000 до 40 000 постоянных фильтров [1]. Частота размещения ВКФ увеличилось с 52860 процедур в 1998 году до 104114 процедур в 2005 году, что составило 80% прирост. Логистические регрессионные модели показали, что скорость профилактических размещений ВКФ увеличивается значительно быстрее, чем имплантации, выполненные по поводу тромбоза глубоких вен или легочной эмболии (157% против 42%, $p < 0,01$), с поправкой на возраст, пол и характе-

ристики лечебного учреждения. Значительный рост использования профилактических ВКФ был отмечен у больных с ожирением и у пациентов с черепно-мозговой травмой [2]. В настоящее время на рынках Северной Америки и Европы представлено более 10 постоянных и временных (съёмных, удаляемых) ВКФ (Titanium and Stainless Steel Greenfield Filters, Bird's Nest Filter, Simon Nitinol Filter, Vena Tech Filters, TrapEase Filter, Günther Tulip and Recovery Nitinol Filters). Количество сообщений по использованию съёмных фильтров постоянно увеличивается [5]. Однако большинство съёмных фильтров являются относительно новыми и практически нет данных об их долгосрочной эффективности, если они используются в качестве постоянных фильтров.

Таблица 2.

Сведения о миграции различных моделей кава-фильтров

Исследование	Дизайн	Тип фильтра	Кол-во больных	Миграция
Asch 2002 [8]	Проспективное, не рандомизированное	Recovery nitinol filter (RNF)	32	1
Wicky 2003 [9]	Ретроспективное	Günther Tulip	75	2
Imberti 2005 [11]	Проспективное не рандомизированное	ALN	30	1
Норре 2006 [13]	Проспективное, мультицентровое не рандомизированное	Günther Tulip	42	1
Meier 2006 [14]	Проспективное не рандомизированное	OptEase	37	1
Keller 2007 [15]	Ретроспективное	Günther Tulip	93	1
Всего			309 (100%)	7 (2,2%)

Таблица 3.

Сведения о тромбозе нижней полой вены при установке различных моделей кава-фильтров

Исследование	Дизайн	Тип фильтра	Кол-во имплантов	Тромбоз
Millward 2001 [7]	Ретроспективное, мультицентровое	Günther Tulip	91	2
Норре 2006 [13]	Проспективное, мультицентровое, не рандомизированное	Günther Tulip	42	1
Keller 2007 [15]	Ретроспективное	Günther Tulip	93	4
Keller 2007 [15]	Ретроспективное	OptEase	83	2
Kim 2008 [18]	Ретроспективное	OptEase, Günther Tulip, Recovery, G2	427	2
Всего			736 (100%)	14 (1,9%)

Процент извлекаемости съемных ВКФ составляет менее 50% [4], а летальность после повторных легочных эмболий после удаления временных ВКФ остается достаточно высокой [5].

Показатель успешности имплантации как постоянных, так и временных ВКФ включает ряд характеристик устройства, таких как проходимость фильтра и нижней полой вены, локализация, пенетрация, миграция, профильность и развитие рецидивной ТЭЛА. Для различных моделей в сумме эти показатели составляют от 6 до 18% и

зависят от развития различных осложнений [6]. Ведущее значение в эффективности проведения эндоваскулярной профилактики ТЭЛА путем использования ВКФ является создание условий для минимизации тромбоза фильтра, тромбоза нижней полой вены и миграции фильтра. Анализ этих осложнений имплантации, представленный в последних работах, позволил определить показатель тромбоза различных моделей фильтра – 8,7% (табл. 1), миграции – 2,2% (табл. 2) и тромбоза нижней полой вены – 1,9% (табл. 3).

Цель исследования: изучить наиболее тяжелые и часто встречающиеся осложнения имплантации различных устройств для профилактики тромбоэмболии легочной артерии.

Материал и методы: за период с 1990 по 2009 год в клинике имплантировано 248 кава-фильтров различных моделей (табл.4). Показаниями для имплантации был факт установленной ТЭЛА при проведении тромболизиса или

антикоагулянтного лечения и эмбологенный венозный тромбоз системы нижней полой вены. Подбор размера фильтра проводился в соответствии с поперечным диаметром НПВ. Имплантация выполнялась в инфраренальную позицию с предварительным контрастированием устьев почечных вен. Вся процедура имплантации удовлетворяла требованиям российского и международного протоколов [19,20].

Таблица 4.

Модели имплантированных кава-фильтров и их осложнения во время госпитального периода

Название фильтра	Кол-во	Тромбоз фильтра		Миграция		Тромбоз НПВ	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
РЭПТЭЛА	31	–	–		–	–	
КОМЕД «песочные часы»	8	–	–		–	–	
КОМЕД «зонтик» – временный	24	1	4,1	1	4,1	1	4,1
CORDIS «Trap Ease»	161	13	8,1	1	1,2	4	2,5
CORDIS «Opt Ease»	24	2	8,3	1	–	–	–
Всего	248	16	6,5	3	1,2	5	2,0

Выводы

1. Ближайшие осложнения имплантации кава-фильтра в виде тромбоза (эмболии в фильтр), миграции или тромбоза нижней полой вены встречаются соответственно в 6,5%, 1,2%

и 2,0% случаев на все модели имплантируемых устройств.

2. При проксимальной миграции фильтра наблюдается высокая летальность (66,6%), зона миграции ограничивается правым предсердием, что затрудняет удаление фильтра.

Список литературы

- Magnant JG, Walsh DB, Juravsky LI, Cronenwett JL. Current use of inferior vena cava filters. // J. Vasc. Surg., 1992.- V. 16. - P. 701–706.
- Moore PS, Andrews JS, Craven TE, Davis RP, Corriere MA, Godshall CJ, Edwards MS, Hansen KJ. Trends in vena caval interruption. // Vasc. Surg. 2010. - Mar 19. [Epub ahead of print].
- Yamagami T, Kato T, Hirota T, Yoshimatsu R, Matsumoto T, Nishimura T. Evaluation of retrievability of the Gunther Tulip vena cava filter. // Cardiovasc. Intervent Radiol., 2007. - V. 30. - P. 226–231.
- Venous Thromboembolism: New Perspectives. Seminars in Vascular Surgery. - V. 18.- Issue 3, September 2005. - P. 158–165.
- Yamagami T, Tanaka O, Yoshimatsu R, Miura H, Nishimura T. Venous thromboembolism after removal of retrievable inferior vena cava filters. // Cardiovasc. Intervent Radiol., 2010 Feb. - V. 33(1). - P. 74–79.
- Vascular and endovascular surgery: a comprehensive review / edited by Wesley S. Moore. // 7th ed. Saunders, Philadelphia, 2006. - P. 972.
- Millward S, Oliva V, Bell S et al.: Gunther tulip retrievable vena cava filter: results from the Registry of the Canadian Interventional Radiology Association. // J Vasc. Interv. Radiol., 2001. - V. 12.- P. 1053–1058.
- Asch M. Initial experience in humans with a new retrievable inferior vena cava filter. // Radiology, 2002. - V. 225. - P. 835–844.
- Wicky S, Doenz F, Meuwly J, Portier F, Schnyder P, Denys A. Clinical experience with retrievable gunther tulip vena cava filters. // J. Endovasc. Ther., 2003.- V. 10.- P. 994–1000.

10. Terhaar O, Lyon S, Given M, Foster A, Mc Grath F, Lee M: Extended interval for retrieval of gunther tulip filters. // J. Vasc. Interv. Radiol., 2004. - V. 15. - P. 1257–62.
11. Imberti D, Bianchi M, Farina A, Siragusa S, Silingardi M, Ageno W: Clinical experience with retrievable vena cava filters: results of a prospective observational multicenter study. // J. Thromb. Haemost., 2005. - V. 3. - P. 1370–1375.
12. Oliva VL, Szatmari F, Giroux MF, Flemming BK, Cohen SA, Soulez G. The Jonas study: evaluation of the retrievability of the Cordis OptEase inferior vena cava filter. // J. Vasc. Interv. Radiol., 2005 Nov. - V. 16(11). - P. 1439–1445.
13. Hoppe H, Nutting CW, Smouse HR, Vesely TM, Pohl C, Bettmann MA, Kaufman JA. Günther Tulip filter retrievability multicenter study including CT follow-up: final report. // J. Vasc. Interv. Radiol., 2006 Jun. - V. 17(6). - P. 1017–1023.
14. Meier C, Keller IS, Pfiffner R, Labler L, Trentz O, Pfammatter T. Early experience with the retrievable OptEase vena cava filter in high-risk trauma patients. // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg., 2006 Nov. - V. 32(5). - P. 589–595.
15. Keller IS, Meier C, Pfiffner R, Keller E, Pfammatter T. Clinical comparison of two optional vena cava filters. // J. Vasc. Interv. Radiol., 2007 Apr. - V. 18(4). - P. 505–511.
16. Mismetti P, Rivron-Guillot K, Quenet S, Décousus H, Laporte S, Epinat M, Barral FG. A prospective long-term study of 220 patients with a retrievable vena cava filter for secondary prevention of venous thromboembolism. // Chest., 2007 Jan. - V. 131(1). - P. 223–229.
17. Looby S, Given MF, Geoghegan T, McErlean A, Lee MJ. Gunther Tulip retrievable inferior vena caval filters: indications, efficacy, retrieval, and complications. // Cardiovasc. Intervent Radiol., 2007 Jan-Feb. - V. 30(1). - P. 59–65.
18. Kim HS, Young MJ, Narayan AK, Hong K, Liddell RP, Streiff MB: A comparison of clinical outcomes with retrievable and permanent inferior vena cava filters. // J. Vasc. Interv. Radiol., 2008. - V. 19. - P. 393–399.
19. Baglin TP, Brush J, Streiff M. British Committee for Standards in Haematology Writing Group, Guidelines on use of vena cava filters. // Br. J. Haematol., 2006 Sep. - V. 134(6). - P. 590–595.
20. Флебология: Руководство для врачей / В.С. Савельев, В.А. Гологорский, А.И. Кириенко и др. - М.: Медицина, 2001. - 664 с.
21. Crohet DP. Vena Tech – LGM filter: Long-term results of a prospective study. // Radiology, 1993. - V. 188. - P. 857 – 860.
22. Greenfield LG. Extended evaluation of the titanium Greenfield vena caval filter. // J. Vasc. Surg., 1994. - V. 20. - P. 458–465.
23. McCowan T. et al. Complications of the nitinol vena caval filter. // J. Vasc. Interv. Radiol., 1992. - V. 3. - P. 401–408.
24. Дюжиков А.А., Орлов А.Е., Малеванный М.В., Костенко В.Л., Лазарева М.Г. Профилактика тромб-эмболий легочной артерии. Материалы Международного хирургического конгресса «Новые технологии в хирургии» (5-7 октября 2005 г., г. Ростов-на-Дону). - С. 276.
25. Mobin-Uddin K, Utle J, Bryant LR. The inferior vena cava umbrella filter. // Prog. Cardiovasc. Dis., 1975. - V. 17. - P. 391–399.
26. Greenfield LG., Proctor MS. Filter complications and their management. // Semin. Vasc. Surg., 2000. - V. 95. - P. 213–216.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Причины и возможные пути предупреждения развития ингибиторов у ранее леченных пациентов с гемофилией А (обзор литературы)

Н. И. Зозуля, О. П. Плющ
ФГБУ «Гематологический Научный Центр Минздравсоцразвития РФ»

Гемофилия А – наследственное заболевание, связанное с дефицитом фактора свертывания VIII. Современным высокоэффективным и безопасным методом лечения является заместительная терапия концентратами фактора свертывания VIII, единственным значимым побочным эффектом является развитие ингибирующих антител к фактору VIII, или ингибиторов. Частота развития ингибиторов оценивается как 0 – 39% [1, 14], вероятность возникновения максимальна в течение первых 20 дней введения фактора VIII и затем с течением времени прогрессивно снижается [4]. 99% ингибиторов развиваются в течение первых 150 дней введения. Пациентов, у которых отмечено большее количество дней введения, описывают как ранее леченных пациентов (РЛП) [4].

Факторам, влияющим на риск развития ингибиторов у ранее не леченных пациентов (РНП), посвящено достаточное количество исследований. Можно отметить фундаментальные обзоры [7, 14] и исследование CANAL [6]. Основным фактором, влияющим на появление ингибиторов у РНП, является генетический: тип мутации гена фактора VIII, генетически детерминированные особенности иммунной системы [5, 6].

Также имеются сведения, что профилактическое лечение снижает риск развития ингибиторов, а тяжелые кровотечения и операции, требующие проведения интенсивной заместительной терапии, существенно его увеличивают [6]. Отмечено также влияние инфекций и воспалительных заболеваний на выработку антител к фактору VIII [5]. Однако влияние инфекционных и воспалительных заболеваний остается спорным, видимо, в силу явной неоднородности изучаемого материала. В вышеуказанных обзорах [7, 14] авторы отмечают повышение риска развития ингибиторов у РНП при использовании разных концентратов факторов свертывания крови у одного и того же пациента. Риск достоверно статистически выше при использовании различных плазматических препаратов фактора VIII [7, 14] и на границе статистической достоверности при использовании различных рекомбинантных препаратов [7]. Это можно объяснить различиями в технологии производства плазматических препаратов (пастеризация, сольвент-детергентная обработка, моноклональная обработка). Таким образом, использование одного препарата снижает риск развития ингибиторов у РНП.

Изучение факторов, влияющих на риск раз-

вития ингибиторов у РЛП, представляет определенные трудности. Прежде всего эти трудности связаны с тем, что для оценки малого риска необходимо обследовать более 2000 пациентов [4], что для относительно редкого наследственного заболевания довольно затруднительно. Опубликованные данные исследований не всегда отражают реальную ситуацию, так как каждое исследование имеет определенные критерии включения и исключения, а также ограничения в размере выборки, что тоже может влиять на результат [15]. Можно лишь предположить, что у РЛП значение имеют те же факторы риска, что и РНП, но выраженность отрицательного влияния этих факторов снижается.

Регулярный фармаконадзор, или система добровольного сообщения лечащим врачом обо всех нежелательных явлениях, также не всегда отражает реальную картину происходящего. В силу различных причин врачи во всем мире не всегда регулярно оформляют отчеты о нежелательных явлениях [15]. Например, в канадском клиническом исследовании с использованием одного из рекомбинантных препаратов фактора VIII развития ингибиторов у РЛП не отмечено [11], в то же время в данных фармаконадзора [17] описано 5 случаев развития ингибиторов у взрослых пациентов, получавших терапию тем же самым препаратом. Не ясно, сколько пациентов реально находилось под наблюдением в этом случае, также исходя из подобных данных, включая опубликованные истории болезни, трудно сделать вывод о причинно-следственных связях, поскольку отсутствуют группы контроля. Например, в том же документе FDA [17] указано, что у двух взрослых пациентов ингибиторы развились через 18 и 27 дней введения после замены препарата соответственно, но это не позволяет сделать выводы о причинах, а лишь вызывает определенную настороженность. Кроме того, РЛП обычно не находятся под пристальным вниманием гематолога, они относительно редко обследуются, и зафиксировать появление ингибиторов достаточно сложно.

Европейский проект EUNASS направлен на оценку общеевропейского регистра пациентов в отношении всех нежелательных явлений [16]. Ожидается, что он будет лишен недостатков, которые характерны для клинических исследований и фармаконадзора. Отдельное вни-

мание в этом проекте уделяется ингибиторам к фактору VIII. Возможно, этот проект поможет прояснить ситуацию с факторами риска развития ингибиторов у РЛП.

В лечении РЛП существует несколько аспектов, на которые может повлиять лечащий врач: выбор препарата и определение режима терапии (профилактика или «по требованию»). Перенос плановых операций, который возможен у РНП в силу небольшой продолжительности «опасного» периода в отношении развития антител к фактору VIII, у РЛП не имеет смысла.

Замена препарата

Как уже указывалось выше, использование различных препаратов у одного и того же пациента увеличивает риск развития ингибиторов у РНП. Публикаций, посвященных связи замены препарата с риском развития ингибиторов у РЛП, немного. К ним относятся опубликованные в 1993 году голландские данные, в которых отмечено увеличение риска развития ингибиторов у РЛП при переходе на новый пастеризованный препарат плазматического происхождения [8, 10]. Была опубликована история болезни пациента, у которого развился ингибитор после замены препарата и последовавшей за этим операции [13]. В этом случае невозможно определить, какой из факторов риска явился решающим или что имело место их взаимодействие. Подобный случай мы наблюдали в нашем центре. Из более поздних публикаций можно выделить абстракт английских авторов [9], в котором представлены истории болезни пяти пациентов, у которых ингибиторы развились при переходе с плазматических на рекомбинантные препараты. У данных пациентов зарегистрированы сопутствующие заболевания: опухоли, воспалительные процессы и другие состояния, влияющие на иммунную систему. Эта публикация также подтверждает предположение о том, что у РЛП имеют значение те же факторы риска, что и у РНП, но их влияние выражено заметно слабее. При наличии нескольких независимых факторов риска развития ингибиторов вероятность влияния на возникновение ингибиторных антител увеличивается. Это согласуется с предложенной мультифакториальной концепцией [5]. Возможно, имеет место суммирование подобных отрицательно влияющих воздействий,

возможно, – потенцирование. В настоящее время недостаточно данных, чтобы определить это. Ряд исследований [6, 11] не выявил связи риска развития ингибиторов со сменой препарата. Это противоречие объясняется некоторыми ограничениями в возможностях клинических исследований, о которых мы упоминали выше.

Таким образом, опубликованные данные позволяют предположить, что, как и в случае РНП, замена препарата может увеличивать риск развития ингибиторов у РЛП. Этот риск достаточно мал и может увеличиваться при воздействии других факторов. Частые смены препарата могут увеличивать этот риск арифметически. Повторные замены препарата увеличивают вероятность сочетания нескольких негативно влияющих факторов. Поэтому замены препарата необходимо избегать, насколько это возможно. Этой концепции нужно придерживаться до тех пор, пока не будет однозначно доказано обратное. Если в силу каких-либо причин замены препарата избежать не удастся, то лучше проводить ее при отсутствии других нежелательных факторов: кровотечений, операций, различных воспалительных заболеваний и др. При необходимости замены препарата предпочтителен концентрат, наиболее химически близкий тому, который пациент получал ранее.

Нежелательность замены концентрата фактора свертывания крови VIII связана еще и с фармакокинетическими аспектами. Были обнаружены определенные индивидуальные различия в ответе пациентов на конкретный препарат [3]. В редких случаях смена препарата может спровоцировать кровотечение.

Режим лечения

Данных о влиянии профилактического лечения на риск развития ингибиторов у РЛП в литературе найти не удалось. Можно предположить, что так же, как и у РНП, профилактическое лечение обладает определенным защитным действием, но выражено это защитное действие в малой степени. Однако профилактическое лечение необходимо продолжать, так как это единственный способ предотвратить тяжелые кровоизлияния и кровотечения, которые являются самостоятельным фактором риска развития ингибиторов. В настоящее время активно обсуждается расшире-

ние показаний для профилактического лечения во всех возрастных группах [2, 12].

Вопросы организации здравоохранения

Согласно опубликованным данным, поставки препаратов фактора свертывания крови VIII в России определяются результатами аукционов в рамках программы «7 нозологий» [18, 20]. Но следование одному препарату представляется затруднительным при тендерной системе здравоохранения, которая существует в нашей стране. Однако подобная система является необходимым условием обеспечения конкуренции и снижения цен на препараты и, соответственно, увеличения их доступности. Это констатирует и Всемирная федерация гемофилии [19]. В России все плазматические препараты независимо от структуры определены как «фактор свертывания крови VIII». Учитывая изложенные данные нашего обзора, можно предложить разделить лоты на препараты для лечения гемофилии на рекомбинантный фактор VIII, плазматический фактор VIII с фактором Виллебранда и плазматический фактор VIII с незначительным количеством фактора Виллебранда. В настоящее время в России зарегистрировано достаточное количество препаратов фактора VIII для обеспечения конкуренции в каждом из лотов. Также можно рекомендовать региональным органам здравоохранения информировать гематологов в максимально сжатые сроки о результатах проведения аукционов для наиболее рационального распределения препаратов среди пациентов с гемофилией. Предложенные изменения в системе аукционов не повлекут увеличения расходов государства на лечение пациентов с гемофилией А, а, наоборот, позволят эти расходы снизить, так как затраты на лечение пациентов с ингибиторами в несколько раз выше, чем на пациентов без ингибиторов [4].

Выводы

1. Замена препарата фактора свертывания крови VIII влияет на развитие ингибиторов у ранее не леченных пациентов и, по всей вероятности, у ранее леченных пациентов. В связи с этим лечение пациента предпочтительно проводить

одним и тем же препаратом. Если это невозможно, препарат желательно заменить на максимально близкий по своим свойствам. Замена препарата предпочтительна при отсутствии тяжелых травм, операций, инфекционных и воспалительных заболеваний, а также в старших возрастных группах.

2. Профилактическое лечение остается методом выбора для пациентов с гемофилией А.

3. Оптимальным методом изучения риска развития ингибиторов у ранее леченных пациентов является оценка полного регистра пациентов, включающего не менее нескольких тысяч человек.

Список литературы

1. Зозуля Н.И., Плющ О.П., Копылов К.Г. и соавт. Гемофилия, осложненная наличием ингибитора к факторам свертывания крови: создание Всероссийского национального регистра пациентов, анализ проведения домашнего лечения препаратом НовоСэвен в России, экономическая оценка различных видов лечения. // Проблемы гематологии и переливания крови. – 2006. – 2. – Р. 17–24.
2. Копылов К. Г., Кумскова М. А., Плющ О. П. и соавт. Адаптационные механизмы профилактического лечения больных гемофилией А фактором свертывания крови VIII. // Гематология и трансфузиология. – 2010. – 4. Р. 8–16.
3. Björkman S., Berntorp E. Pharmacokinetics of Coagulation Factors: Clinical Relevance for Patients with Haemophilia. // Clinical Pharmacokinetics, 2001. – 40. – Р. 815–832.
4. EMEA. Report of expert meeting on factor VIII products and inhibitor development. 2007; DOC Ref: EMEA/CHMP/BPWP/12835/2006.
5. Gouw S.C., van den Berg H.M. The Multifactorial Etiology of Inhibitor Development in Hemophilia: Genetics and Environment. // Semin. Thromb. Hemost. – 2009. – 35. – Р. 723–734.
6. Gouw S.C., van der Bom J.G., Marijke van den Berg H. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. // Blood. – 2007. – 109(11). – Р. 4648–4654.
7. Iorio A., Halimeh S., Holzhauer S. et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. // J. Thromb. Haemost. – 2010. – 8. – Р. 1256–1265.
8. Peerlinck K., Arnout J., Giles J. et al. A higher than expected incidence of factor VIII inhibitors in multitransfused haemophilia A patients treated with an intermediate purity pasteurised factor VIII concentrate. // Thromb. Haemost. – 1993. – 69. – Р. 115–118.
9. Rangarajan S, Bevan DH. Switching previously treated patients (PTPS) from plasma-derived to recombinant factor VIII in the context of an immunological challenge can provoke inhibitor formation. // J. Thromb. Haemost. – 2007. – 5. – Supplement, 2. – P-W-125.
10. Rosendaal F., Nieuwenhuis H., van den Berg H. et al. A sudden increase in factor VIII inhibitor development in multi-transfused hemophilia A patients in the Netherlands. // Blood. – 1993. – 81. – Р. 2180–2186.
11. Rubinger M., Lillicrap D., Rivard G.E. et al. The association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. A prospective surveillance study of factor VIII inhibitor development in the Canadian hemophilia A population following the switch to a recombinant factor VIII product formulated with sucrose. // Haemophilia. – 2008. – 14(2). – Р. 281–286.
12. Tagliaferri A., Franchini M., Coppola A. et al. Effects of secondary prophylaxis started in adolescent and adult haemophiliacs. // Hemophilia. – 2008. – 14(5). – Р. 945–951.
13. van den Berg H.M., Rosendaal G., Voorberg J., Mauser-Bunschoten E.P. Letter to editor. // Thromb. Haemost. – 1999. – 82. – Р. 151–152.
14. Wight J., Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. // Haemophilia. – 2003. – 9. – Р. 418–435.
15. www.ehc.eu/index.php?id=119
16. www.euhass.org
17. www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM214752.pdf
18. www.sberbank-ast.ru
19. www.wfh.org/2/docs/Publications/Treatment_Products/Tenders_Guide.pdf
20. www.zakupki.gov.ru

Лабораторный мониторинг индукции иммунной толерантности у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А

А. Н. Мамаев¹, А. П. Момот¹, В. И. Зайцев², Г. И. Костюченко², А. В. Чанцев²

¹ - Алтайский филиал ФГБУ «Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России», г. Барнаул

² - Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Появление ингибитора к коагуляционным факторам VIII и IX относят сегодня к одним из наиболее тяжелых осложнений при заместительной гемокомпонентной терапии пациентов, страдающих гемофилией А или В [2, 6]. Профилактическое лечение таких пациентов малоперспективно, а остановка кровотечений крайне проблематична и требует применения дорогостоящих и короткодействующих шунтирующих гемостаз препаратов «НовоСэвен» или «Фейба». За рубежом частота ингибиторной формы гемофилии, по данным разных авторов, достигает при тяжелой форме гемофилии А уровня 44% [7]. В России в отличие от этого пока отмечается невысокий процент больных с ингибиторными формами гемофилии. В частности, при гемофилии А в зависимости от региона он колеблется от 0,2 до 15,3%, при гемофилии В – до 4,1%. В Алтайском крае специалистами филиала ГНЦ РАМН выявлено лишь 3 ребенка с ингибиторной формой гемофилии с титром ингибитора к фактору VIII в диапазоне от 1,8 до 30 Бетесда единиц (БЕ). Тем не менее намечается тенденция к увеличению встречаемости данной патологии, что связано с широким переходом при лечении больных гемофилией в России с криопреципитата на очищенные, прежде всего рекомбинантные факторы VIII и IX.

Для лечения ингибиторной формы гемофилии А сегодня применяют различные препараты и методы лечения, в их числе иммуносупрессия, плазмаферез, концентраты, содержащие факторы протромбинового комплекса и рекомбинантный фактор VIIa. Одним из наиболее перспективных подходов для лечения таких больных в мировой практике является индукция иммунной толерантности (ИТИ-терапия), предусматривающая длительную (в течение 6-18 месяцев) высокодо-

зную заместительную терапию концентратами коагуляционного фактора VIII [2, 8, 9, 11]. При этом было установлено, что наибольшая эффективность ИТИ-терапии наблюдается при лечении препаратом фактора VIII, содержащим фактор Виллебранда. Данное утверждение было подтверждено многочисленными клиническими исследованиями [1, 4, 5, 10].

Учитывая эти данные, нами, совместно с сотрудниками отделения детской гематологии, онкологии и гемостазиологии Вольфгартом Кройцем и Кармен Эскуриолой-Эттингсгаузен (г. Франфуркт-на-Майне, Германия) с 2008 года начато проведение индукции иммунной толерантности по Боннскому протоколу у двух больных с ингибиторной формой гемофилии А (в рамках многоцентрового международного исследовательского проекта OBSITI). Для ИТИ-терапии был использован плазменный концентрат коагуляционного фактора VIII «Октанат», вводимый в дозах от 50 до 300 МЕ/сут в зависимости от степени выраженности иммунного ответа. С целью повышения продолжительности работы коагуляционного фактора VIII в крови пациентов в лаборатории профессора Кройца (г. Дюссельдорф, Германия) была специально подобрана оптимальная по активности партия препарата.

У первого больного, К. С. (16 лет), с тяжелой формой гемофилии А, уровень ингибитора к фактору VIII составил в 2006 году 1,8 БЕ. Несмотря на относительно невысокий уровень иммунного ингибитора, на протяжении 2006-2008 годов у данного больного определялись частые внутрисуставные кровоизлияния, тяжелое желудочно-кишечное кровотечение и прогрессирующая артропатия, ограничивающая подвижность в коленных суставах. У второго паци-

ента, Е. Л., ингибитор в размере 13,5 БЕ к фактору VIII был впервые выявлен в 2008 году в возрасте 18 месяцев. Это осложнение привело к появлению рецидивирующих, гемартрозов коленных и локтевых суставов и другим клиническими проявлениям тяжелого геморрагического диатеза.

Как известно, основной целью ИТИ-терапии является элиминация иммунного ингибитора и нормализация показателей восстановления фактора VIII (через 15-30 мин после парентерального введения препарата) и периода полувыведения фактора VIII.

Таблица 1.

Лабораторные показатели у пациента К. С., 16 лет

Дата	День лечения	Титр ингибитора, БЕ	Уровень фактора VIII, %					
			до	0,25 ч	1 ч	2 ч	4 ч	8 ч
25.04.08	1	0,43	4,0	180	91	43	40	33
30.04.08	5	1,05	1,5	31	–	–	–	–
05.05.08	10	0,3	3,5	87	63	45	41	19
11.05.08	16	<0,3	7,2	60	–	–	–	–
15.05.08	20	<0,3	11,0	180	–	116	75	16
22.05.08	27	<0,3	14,4	120	98	110	38	16
17.06.08	53	0,5	12	120	–	–	–	–
25.06.08	61	0,6	3,0	84	60	54	44	16
25.07.08	91	0,5	6,0	100	–	–	–	–
22.08.08	119	0,4	12	200	–	–	–	–
29.09.08	157	0,95	3,0	190	–	–	–	–
23.10.08	181	1,0	5,0	160	90	–	30	13,5
18.11.08	207	0,6	1,8	178	–	–	–	–
24.12.08	241	0,7	9,2	183	147	125	98	–
21.01.09	268	0,6	3,7	178	–	–	–	–
22.02.09	299	0,0	2,2	179	154	121	93	85

У второго пациента этот метод лечения продолжался в течение шести месяцев. За этот период титр ингибитора снизился до 0,1 БЕ (табл. 2), перестали выявляться признаки гематомного типа кровоточивости, характерные для

гемофилии.

Как следует из таблиц 1 и 2, при уменьшении титра ингибитора увеличивается период полужизни коагуляционного фактора VIII.

Таблица 2.

Лабораторные показатели у пациента Е. Л., 3 года

Дата	День лечения	Титр ингибитора, БЕ	Уровень фактора VIII, %					
			до	0,25 ч	1 ч	2 ч	4 ч	8 ч
14.11.08	1	13,0	<1	<1	<1	<1	<1	<1
20.11.08	7	10	<1	10	–	–	–	–
27.11.08	14	6,5	<1	12	<1	<1	<1	<1
11.12.08	28	17	<1	<1	–	–	–	–
25.12.08	42	5,0	1,5	59	27	17	–	–
20.01.09	68	2,5	12,8	81,6	–	–	–	–
21.01.09	99	0,1	12,8	141,6	131	108	91	78

Выводы

1. При осуществлении индукции иммунной толерантности, кроме уточнения титра ингибитора, следует определять период полужизни коагуляционного фактора VIII.

2. Для своевременного обнаружения ингибиторной формы гемофилии необходимо предусмотреть ежегодное обследование больных гемофилией (и прежде всего детей) на наличие иммунного ответа к фактору VIII не реже чем 1 раз в год.

Список литературы

1. Berntorp E, Ekman M, Gunnarsson M, Nilsson I. Variation in factor VIII inhibitor reactivity with different commercial factor VIII preparations. // Haemophilia, 1996. – V. 2. – P. 95–99.
2. Brackmann H, Oldenburg J, Schwaab R: Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors – Twenty Years «Bonn Protocol». // Vox Sang, 1996. – V. 70. – P. 30–35.
3. Brackmann H, Schwaab R, et al. Antibodies to Factor VIII in Hemophilia A Patients. // Vox Sang, 2000. – V. 78. – P. 187–190.
4. Gensana M, Altisent C, Aznar J et al. Influence of von Willebrand factor on the reactivity of human factor VIII inhibitors with factor VIII. // Haemophilia, 2001. – V. 7. – P. 369–374.
5. Goudemand J., Rothschild C., Demiguel V., Vinciguerra C., Lambert T., Chambost H., Borel-Derlon A., Claeysens S., Laurian Y., Calvez T. and the members of the FVIII-LFB and Recombinant FVIII Study Group. Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. // Blood, Prepublished online, Sept. 15, 2005.
6. International Forum, The Optimal Treatment for Haemophiliacs Who Have Developed Factor VIII or – IX Antibodies. // Vox Sang, 2000. – V. 78. – P. 256–61.
7. Izquierdo R., Contreras-Mulato E., Sotelo H. et al. Incidence of inhibitors in children with hemophilia A. // Boletín Médico del Hospital Infantil de México, 1988. – V. 45. – P. 578–582.]
8. Kreuz W, Auerswald G: Immune Tolerance Therapy in Paediatric Hemophiliacs with Factor VIII Inhibitors. // Biomed. Progress, 1996. – V. 9. – P. 57–62.
9. Oldenburg J, Schwaab R, Brackmann H. Induction of Immune Tolerance in Haemophilia A Inhibitor Patients by the «Bonn Protocol»: Predictive Parameter for Therapy Duration and Outcome. // Vox Sang, 1999. – V. 77. – P. 49–54.
10. Suzuki T, Arai M, Amano K, Kagawa K, Fukutake K. Factor VIII inhibitor antibodies with C2 domain specificity are less inhibitory to factor VIII complexed with von Willebrand factor. // Thromb. Haemost., 1996. – V. 76. – P. 749–754.
11. Unuvar A, Warrier I, Lusher M: Immune tolerance induction in the treatment of paediatric haemophilia A patients with factor VIII inhibitors. // Haemophilia, 2000. – V. 6. – P. 150–157.

Определение анамнестического индекса кровоточивости

А. Н. Мамаев¹, А. К. Желябовский², П. В. Свирин³, Л. Р. Сарап¹, К. П. Федоров¹

¹ - Алтайский филиал ФГБУ «Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России», г. Барнаул

² - Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

³ - Измайловская детская больница, г. Москва

Для оценки патологии зубочелюстной системы практикующие стоматологи традиционно широко применяют методы индексной диагностики. Большинство подобных индексов оценивают состояние зубов и десен и позволяют определить эффективность применяемых методов лечения. Ранее были разработаны методы скринингового исследования, позволяющие заподозрить геморрагическое заболевание [1, 4-6, 8, 9]. Между тем, скрининговое выявление геморрагических заболеваний и синдромов в клинической практике стоматолога разработано неполно, хотя известно, что при гемофилии (и при других геморрагических заболеваниях, таких как болезнь Виллебранда, тромбоцитопении и др.) имеется высокая вероятность развития угрожающих жизни кровотечений во время осу-

ществления стоматологических манипуляций, в том числе и при удалении зуба [2, 3, 7]. Из-за отсутствия доступного показателя, способного обнаружить пациентов, имеющих высокий риск развития кровотечения после удаления зуба, геморрагии после таких стоматологических вмешательств встречаются нередко.

Нами разработан способ определения анамнестического индекса кровоточивости, который позволяет не только обнаружить пациентов с геморрагическими заболеваниями, но и предоставить предварительное суждение о нозологии.

Схематическое изображение последовательности определения анамнестического индекса кровоточивости с вычислением показателя Z представлено на рис. 1.

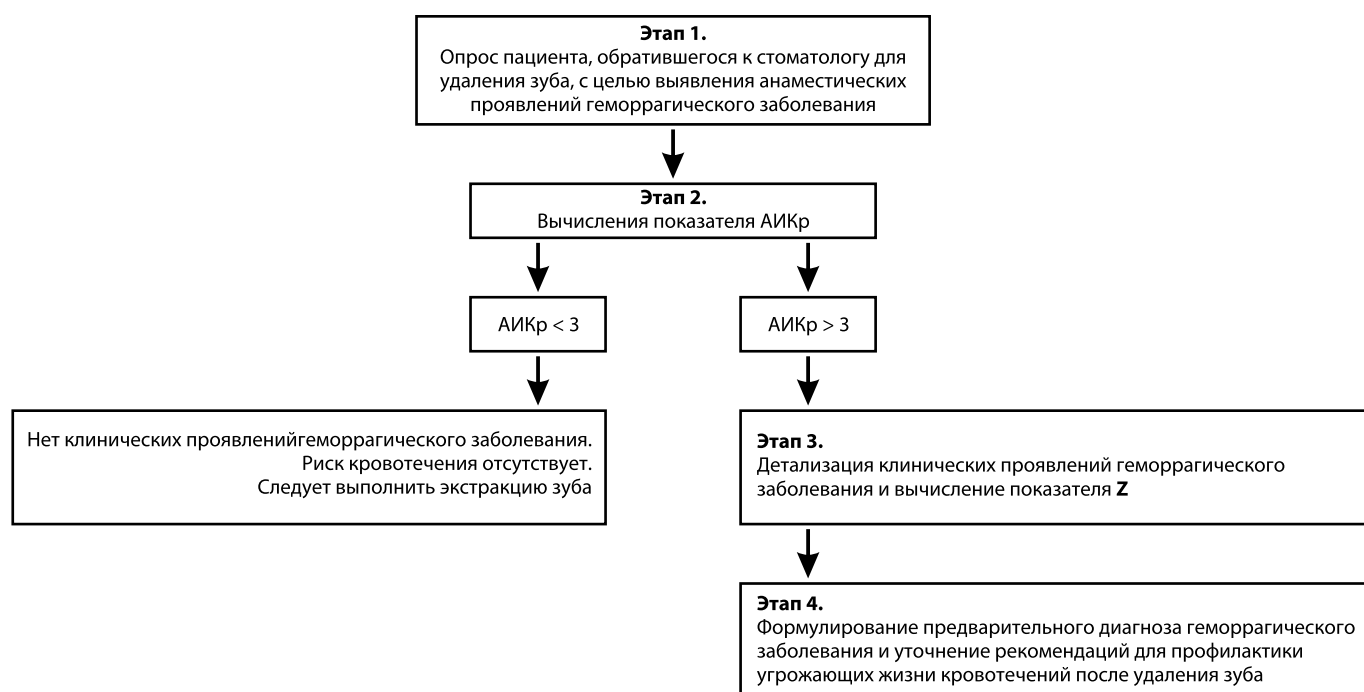


Рис.1. Алгоритм определения анамнестического индекса кровоточивости.

Этап 1. Опрос пациента, обратившегося к стоматологу для удаления зуба, с целью выявления анамнестических проявлений геморрагического заболевания.

На основе опроса врачом-стоматологом

пациента с целью выявления геморрагического анамнеза у пациента, которому планируется выполнить удаление зуба, осуществляют учет различных клинических проявлений кровоточивости по таблице 1.

Таблица 1.

Перечень клинических проявлений и их оценка в баллах

Клинические проявления (по данным жалоб и анамнеза)	Баллы (X)	Поле для маркировки
1. Рецидивы носовых кровотечений	2	
2. Синяки спонтанные и/или при малой травматизации	2	
3. Были кровоизлияния в суставы (гемартрозы) без разрыва связок и без травматического повреждения капсулы сустава	5	
4. Обильные и/или длительные (6 и более дней) месячные без установки ВМК	2	
5. Продолжительные кровотечения после порезов и при других бытовых травмах	2	
6. Наличие при осмотре обширных подкожных гематом (их общая площадь более площади 4 ладоней), появившихся при незначительной травматизации или спонтанно	5	
7. Наличие в анамнезе онкогематологического заболевания (кроме эритремии)	2	
8. Имеется спонтанная кровоточивость из ушей и/или из-под ногтей	-33	
9. Кровоточивость после удаления зуба в течение часа и более	5	
10. Имеется кровоточивость у кровных родственников	1	
11. Железодефицитная анемия или применение препаратов железа в анамнезе	1	
12. Кровотечение во время операций или в послеоперационном периоде	2	
Результаты вычисления АИКр:		

Этап 2. Вычисление показателя анамнестического индекса АИКр

При наличии какого-либо клинического проявления геморрагического синдрома из таблицы 1 заносят результат в поле для маркировки, затем полученные баллы суммируют, а результат суммирования баллов из этой таблицы есть анамнестический индекс кровоточивости (АИКр).

Формула для вычисления АИКр:

$$\text{АИКр} = \sum(X),$$

где X – баллы, полученные по данным опроса больного, из таблицы (рис. 2).

При показателе АИКр менее 3 вероятность геморрагического заболевания мала, поэтому таким пациентам не противопоказаны какие-либо хирургические вмешательства, в том числе удаление зуба. При показателе АИКр, равном 3 и более, вычисляют показатель Z для уточнения варианта геморрагического заболевания.

Этап 3. Детализация клинических проявлений геморрагического заболевания и вычисление показателя Z

Для формирования суждения о варианте геморрагического заболевания вычисляют показатель Z на основе уточнения особенностей тех же 12 клинических проявлений путем их детализации и математической обработки (табл. 2).

Таблица 2.

**Определение показателя Z на основе учета детализации клинических проявлений
геморрагического заболевания**

Клинические проявления (по данным анамнеза)		R (показатель степени при вычислении показателя Z)	Поле для маркировки
1. Рецидивы носовых кровотечений	наблюдаются с рождения или с детского возраста	1	
	не было ранее, однако носовые геморрагии появились в последнее время	2	
2. Синяки спонтанные и/или при малой травматизации	наблюдаются с рождения или с детского возраста	1	
	не было ранее, но синяки появились в последнее время	2	
3. Были кровоизлияния в суставы (гемартрозы) без разрыва связок и без травматического повреждения капсулы сустава	у пациентов мужского пола с формированием стойкой утраты функции сустава	4	
	были единичные такие кровоизлияния у пациентов мужского пола без формирования стойкой утраты функции сустава	3	
	у больных женского пола	3	
4. Обильные и/или длительные (6 и более дней) месячные без установки ВМК	с момента появления менструаций	1	
	не было при становлении менструаций, однако они появились лишь в последнее время	2	
5. Продолжительные кровотечения после порезов и при других бытовых травмах		0	
6. Наличие при осмотре обширных подкожных гематом (их общая площадь более площади 4 ладоней). При уточнении характерен спонтанный механизм их возникновения		5	
7. Наличие в анамнезе онкогематологического заболевания (кроме эритремии)		2	
8. Имеется спонтанная кровоточивость из ушей и/или из-под ногтей		0	
9. Кровоточивость после удаления зуба в течение часа и более		0	
10. Имеется кровоточивость у кровных родственников		0	
11. Железодефицитная анемия или применение препаратов железа в анамнезе		0	
12. Кровотечение во время операций или в послеоперационном периоде		0	
Формула:		$Z = \sum 10^R$	

Числа из столбца R являются показателями степени, в которую необходимо возвести цифру 10 при положительном ответе на вопрос об особенностях клинических проявлений, описанных в таблице 2. После возведения цифры 10 в степень

полученные значения разных полей суммируют.

Формула для вычисления показателя Z:

$$Z = \sum 10^R, \text{ где}$$

R – показатель степени, в которую необходимо возвести цифру 10 при наличии какого-либо из клинических проявлений, перечисленных в опроснике, из таблицы 2.

Результаты определения показателя Z

Показатель Z осуществляет распределение больных по разным группам, поэтому после его вычисления появляется возможность сформировать предварительное суждение о заболевании. В случае если полученный показатель Z окажется в диапазоне 10-30, у больного велика вероятность врожденного геморрагического заболевания с микроциркуляторным типом кровоточивости (тромбоцитопатия или болезнь Виллебранда). При попадании показателя Z в диапазон от 50 до 500 у больного велика вероятность приобретенного геморрагического заболевания с микроциркуляторным типом кровоточивости (чаще тромбоцитопения). Если же показатель Z находится в диапазоне от 500 до 3 000 – у пациента велика вероятность врожденного геморрагического заболевания со смешанным типом кровоточивости (тяжелое течение болезни Виллебранда или иного редкого дефицита коагуляционных факторов). Диапазон от 10 000 до 50 000 этого показателя наблюдается при врожденном геморрагическом заболевании с гематомным типом кровоточивости (гемофилия А или гемофилия В). При значениях показателя Z от 100 000 до 500 000 – у больного велика вероятность приобретенной гемофилии.

Этап 4. Формулирование предварительного суждения о варианте геморрагического заболевания на основе определения показателя Z

Дифференциация варианта геморрагического заболевания чрезвычайно важна, поскольку профилактика геморрагий при выполнении стоматологических манипуляций существенно разнится и зависит от патогенетических особенностей патологии гемостаза. Следует отметить, что выявление геморрагического заболевания при помощи АИКр с учетом показателя Z помогает лишь сформулировать предварительное суждение о варианте геморрагического заболевания, но окончательный диагноз следует формировать на основе лабораторных данных. Использование АИКр и показателя Z позволяет сузить диагностический поиск в специализированной лаборатории гемостаза.

Клиническая апробация АИКр и показателя Z

Клинических проявлений геморрагических заболеваний и синдромов довольно много, однако в разработанном опроснике (табл. 1) представлены наиболее важные, способные выявить геморрагическое заболевание. В процессе апробации АИКр в клинической практике стоматолога было установлено, что этот показатель позволяет лишь выявить геморрагическое заболевание, однако сформировать предварительное суждение о его варианте, используя данный показатель, было нельзя. Это становится возможным лишь после формирования дополнительной шкалы детализации анамнестических данных и вычисления показателя Z на основе тех же 12 пунктов, что и АИКр.

Показатели, оценивающие информативность АИКр и показателя Z

Разработав новый диагностический показатель, было необходимо определить показатели, наиболее эффективно оценивающие качество диагностической процедуры, а именно его чувствительность и специфичность. Для этой цели величину АИКр и показатель Z сравнивали с результатами диагностики геморрагического заболевания в специализированной лаборатории гемостаза.

Известно, что чувствительностью диагностического метода называют его способность выявлять заболевание.

Для оценки чувствительности показателя АИКр использовали учет анамнестических данных при наиболее частых геморрагических заболеваниях (рис. 2).

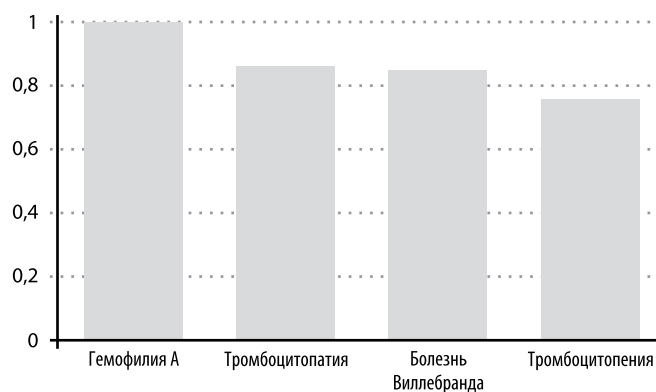


Рис. 2. Чувствительность АИКр при наиболее частых геморрагических заболеваниях

Как видно из рис. 2, при наиболее распространенных геморрагических заболеваниях чувствительность показателя АИКр довольно высока. Наибольшая чувствительность была отмечена при гемофилии, а наименьшая – при тромбоцитопениях. Поскольку геморрагические проявления при тромбоцитопениях наблюдаются лишь при значительном снижении числа тромбоцитов, более низкие значения АИКр при тромбоцитопениях совершенно оправданны и ожидаемы.

Специфичностью диагностического метода называют вероятность появления положительного результата у здоровых, т. е. этот показатель определяет способность метода выдавать ложноположительные результаты. Поэтому специфичность определяет, насколько точно диагностический метод определяет отсутствие заболевания. Специфичность АИКр при наиболее частых геморрагических заболеваниях представлена на рис. 3. Как следует из этого рисунка, при наиболее частых геморрагических диатезах разработанный показатель обладает весьма низкой специфичностью.

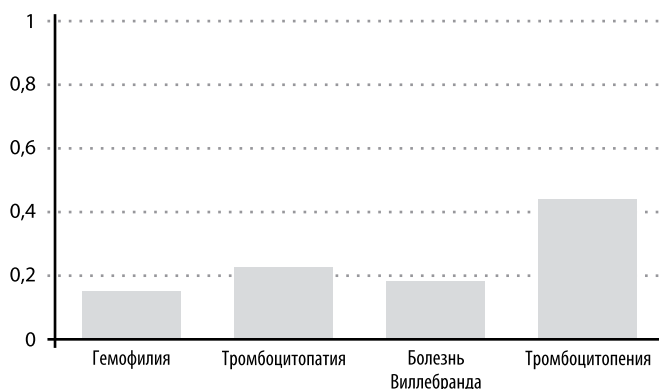


Рис. 3. Результаты определения специфичности анамнестического индекса кровоточивости.

Однако при дополнении АИКр показателем Z, позволяющим сделать предварительное суждение о варианте геморрагического заболевания, значительно повышается специфичность диагностики при гемофилии и тромбоцитопении. Результаты определения чувствительности показателя Z при гемофилии и тромбоцитопении представлены на рис. 4.

Примеры практического использования индекса

Пациентка № 1, возраст – 15 лет. В октя-

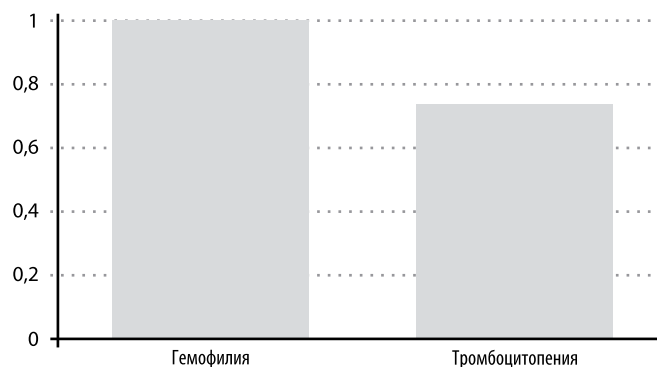


Рис. 4. Специфичность показателя Z при гемофилии и тромбоцитопении

бре 2006 года у больной появилась интенсивная зубная боль. Стоматолог не определял индекс Кечке, не спрашивал о каких-либо клинических проявлениях геморрагического заболевания (а у этой пациентки были многочисленные его признаки) и удалил у больной коренной зуб. При этом пациентке не было выполнено каких-либо профилактических мер по предупреждению кровотечения. Поскольку не применялась гемостатическая терапия, после удаления зуба развилось анемизирующее кровотечение, которое продолжалось в течение нескольких суток. Затем на нижней челюсти у пациентки сформировалась огромная гематома, которая через две недели нагноилась. Вскоре появились клинические и лабораторные признаки железодефицитной анемии. Через месяц неэффективного лечения развился остеомиелит нижней челюсти, затем была выполнена операция под общим обезболиванием в отделении челюстно-лицевой хирургии по поводу остеомиелита нижней челюсти. Учитывая наличие геморрагического синдрома на фоне остеомиелита нижней челюсти, больную обследовали в Алтайском филиале ГУ ГНЦ РАМН, где была выявлена болезнь Виллебранда.

Результаты исследования системы гемостаза у больной № 1 представлены в таблице 3. Результаты исследования периферической крови: Нб – 95 г/л; РОЭ 41 мм/ч; лейкоциты – $14,4 \times 10^9/\text{л}$; лейкоцитарная формула: Б-2%, Э-2%, П-10%, С-50%, Л-28%, М-8%.

Для больной также были вычислены показатели АИКр и Z. Результаты представлены в таблицах 4 и 5.

Таким образом, по данным определения показателя АИКр, у больной выявлен геморрагический диатез (АИКр=22; Z=1036). По резуль-

Таблица 3.

Исследование системы гемостаза у больной № 1

Методы исследования	Больной	Контроль
АПТВ, с	55	30-40
Протромбиновое, с	15	14-15
Тромбиновое время, с	19	13-17
Анцистроновое, с	17	14-22
Фибриноген, г/л	2,4	2-4
Фактор VIIIC, %	5	70-130
Фактор IX, %	100	70-130
Фактор XI, %	75	70-130
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	232	170-380
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	57	55-65
Агрегация тромбоцитов с адреналином, %	60	55-65
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, %	54	55-65
Агрегация тромбоцитов с ристоцетином, %	21	70-80
Фактор Виллебранда, %	14	50-150

Таблица 4.

Результаты вычисления анамнестического индекса кровоточивости у пациентки № 1

Клинические проявления (по данным жалоб и анамнеза)	Баллы	Поле для маркировки
1. Эпизоды носовых кровотечений	2	√
2. Синяки спонтанные и/или при малой травматизации	3	√
3. Были кровоизлияния в суставы (гемартрозы)	5	√
4. Обильные и/или длительные (более 5 дней) месячные	2	√
5. Кровотечение в родах	2	–
6. Наличие при осмотре обширных подкожных гематом (их общая площадь более площади 4 ладоней)	5	–
7. Наличие в анамнезе онкогематологического заболевания (кроме эритремии)	3	–
8. Имеется спонтанная кровоточивость из ушей и/или из-под ногтей	-33	–
9. Кровоточивость после удаления зуба в течение часа и более	5	√
10. Имеется кровоточивость у кровных родственников	2	√
11. Железодефицитная анемия или применение препаратов железа в анамнезе	2	√
12. Кровотечение во время операций или в послеоперационном периоде	2	–
Результаты вычисления АИКр:		22

Таблица 3.

Результаты определения показателя Z у пациентки № 1.

Клинические проявления (по данным анамнеза)		R (показатель степени при вычислении показателя Z)	Поле для маркировки
1. Эпизоды носовых кровотечений	наблюдаются с детского возраста	1	√
	не было ранее, однако носовые геморрагии появились в последнее время	2	
2. Синяки спонтанные и/или при малой травматизации	наблюдаются с детского возраста	1	√
	не было ранее, но синяки появились в последнее время	2	
3. Были кровоизлияния в суставы (гемартрозы)	у пациентов мужского пола с формированием стойкой утраты функции сустава	4	
	были единичные такие кровоизлияния у пациентов мужского пола без формирования стойкой утраты функции сустава	3	
	у больных женского пола	3	√
4. Обильные и/или длительные (6 и более дней) месячные	с момента появления менструаций	1	√
	не было при становлении менструаций, однако они появились лишь в последнее время	2	
5. Кровотечение в родах		0	
6. Наличие при осмотре обширных подкожных гематом (их общая площадь более площади 4 ладоней). При уточнении характерен спонтанный механизм их возникновения		5	
7. Наличие в анамнезе онкогематологического заболевания (кроме эритремии)		2	
8. Имеется спонтанная кровоточивость из ушей и/или из-под ногтей		6	
9. Кровоточивость после удаления зуба в течение часа и более		0	√
10. Имеется кровоточивость у кровных родственников		0	√
11. Железодефицитная анемия или применение препаратов железа в анамнезе		0	√
12. Кровотечение во время операций или в послеоперационном периоде		0	
Формула:		$Z = \sum 10^R$	1036

татам определения анамнестического индекса кровоточивости и показателя Z у пациентки было выявлено врожденное геморрагическое заболевание со смешанным типом кровоточивости. Наиболее частым вариантом врожденного геморрагического заболевания со смешанным типом кровоточивости, является болезнь

Виллебранда.

В случае если бы врач-стоматолог использовал предлагаемый индекс, у больной было бы своевременно обнаружено геморрагическое заболевание со смешанным типом кровоточивости и были бы использованы рекомендации гематолога по применению гемостатической

терапии и ведению таких пациентов. Это позволило бы избежать многочисленных тяжелых осложнений удаления зуба у этой больной – кровотечения, гематомы, инфицирования гематомы, остеомиелита нижней челюсти, хирургического вмешательства. Кроме того, финансовые затраты на лечение были бы значительно меньше.

Заключение

Новый методический подход к идентификации геморрагических заболеваний позволяет быстро обнаружить пациентов, у которых высока вероятность развития кровотечений после удаления зубов и других инвазивных вмешательств.

Список литературы

1. Белова И.И. Разработка скрининга для выявления геморрагических диатезов и железодефицитных анемий. // Автореф. дисс. канд. мед. наук, 2004. – 26 с.
2. Bolton-Maggs P.H.B., Chalmers E.A., Collins P.W. et al. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. Br. J. Haematol., 2006; 135: P. 603–33.
3. Collier B.S., Schneiderman P.I. Clinical evaluation of hemorrhagic disorders: the bleeding history and differential diagnosis of purpura. In: Hoffman R., Benz E.J., Shattil J.S., Furie B., Cohen J.C., Silberstein L.E., McGlave P., eds.. Hematology. Basic Principles and Practice. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone 2007.
4. Edlund M., Blomback M., von Schoultz B., Andersson O. On the value of menorrhagia as a predictor for coagulation disorders. Am. J. Hematol. 1996; 53: P. 234–238
5. Goodeve A., Eikenboom J., Castaman G. et al. Phenotype and genotype of a cohort of families historically diagnosed with type 1 von Willebrand disease in the European study, Molecular and Clinical Markers for the Diagnosis and Management of Type 1 von Willebrand Disease (MCMDM-1VWD). // Blood 2007; 109: 112–21.
6. Leung L.L.K. Perioperative evaluation of bleeding diathesis. // Hematology Am Soc Hematol. Educ. Program 2006; P. 457–61.
7. Nosek-Cenkowska B., Cheang M.S., Pizzi N.J. et al. Bleeding /bruising symptomatology in children with and without bleeding disorders. Thromb Haemost 1991; 65: P. 237–41.
8. Rodeghiero F., Castaman G., Tosetto A. et al. The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of von Willebrand disease type 1: an international, multicenter study. J. Thromb Haemost 2005; 3: P. 2619–2626.
9. Sadler J.E., Rodeghiero F. Provisional criteria for the diagnosis of VWD type 1. J. Thromb. Haemost., 2005; 3: 775–777.

Резюме

Из-за отсутствия общедоступного показателя, способного выявить пациентов, имеющих высокий риск развития кровотечения после удаления зуба, геморрагии после стоматологических вмешательств встречаются нередко. Разработанный индекс учитывает геморрагические проявления, что позволяет выявить пациентов, у которых без применения гемостатической те-

рапии после удаления зубов возникнут кровотечения (в том числе угрожающие жизни). Кроме того, оригинальной особенностью предлагаемого индекса является вычисление уточняющего показателя Z, который позволяет сделать предварительное суждение о варианте геморрагического заболевания и вовремя привлечь гематолога для дачи рекомендаций о вариантах гемостатической терапии с целью профилактики кровотечений после удаления зуба.

Особенности преаналитического этапа исследования системы гемостаза

А. Н. Мамаев¹, А. Ж. Гильманов², Т. В. Вавилова³, А. П. Момот¹

¹ – Алтайский филиал ФГБУ «Гематологический научный центр Минздравсоцразвития РФ», Барнаул

² – ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Уфа

³ – ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. акад. И. П. Павлова Минздравсоцразвития РФ», г. Санкт-Петербург

В настоящее время для исследования системы гемостаза разработаны и получили широкое распространение высокоточные приборы и надежные лабораторные методы, которые позволяют быстро и эффективно выявить нарушения, обуславливающие кровоточивость или тромбозы, однако их воспроизводимость и точность значительно снижаются при несоблюдении правил и условий преаналитического этапа исследования. Поэтому взятие образцов крови, транспортировку и их подготовку для исследования системы гемостаза следует рассматривать как важнейшие этапы получения корректных результатов, которым должно быть уделено немало внимания в любой лаборатории, выполняющей исследование функции тромбоцитов, коагуляции и фибринолиза.

Подготовка пациента

Кровь для исследования системы гемостаза забирают утром натощак, по прошествии не менее 8 часов после последнего приема пищи. Важно, чтобы взятие венозной крови проводилось в

спокойном состоянии, поэтому перед венепункцией пациенту рекомендуется посидеть в течение 20-30 мин. Для получения надежных результатов при определении показателей тромбоцитарного гемостаза за день до сдачи анализа пациенту следует избегать стрессов, физических нагрузок, смены режима дня и изменений в питании, приема алкоголя. Особенно тщательно необходимо соблюдать эти условия при исследовании маркеров активации тромбоцитов (β -тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор 4).

Врачу необходимо знать о лекарственных препаратах, которые назначены и вводятся пациенту, поскольку ряд медикаментов способен нарушить агрегацию тромбоцитов или вызвать изменение параметров коагуляции. В подобных ситуациях часто приходится учитывать лишь антикоагулянтный или антитромбоцитарный эффекты применяемых лекарственных препаратов, поскольку выявить многие нарушения гемостаза на фоне применения антикоагулянтов или антиагрегантов невозможно.

У пациентов в реанимационном отделении нельзя брать кровь из подключичного катетера,

поскольку это наиболее частая причина попадания гепарина в образец крови. У пациентов в отделении гемодиализа также нельзя осуществлять забор крови из артериовенозной фистулы. Однако при некоторых критических состояниях взятие крови в пробирку или вакутейнер из кубитальной вены бывает невозможно из-за снижения давления. В подобных ситуациях кровь для исследования допустимо взять из подключичного катетера, но при этом следует учитывать, что перечень выполняемых методик будет существенно ограничен вследствие возможного наличия гепарина в образце.

Антикоагулянты

Цитрат натрия связывает ионы кальция и останавливает реакции свертывания. В качестве антикоагулянта для определения большинства показателей коагуляционного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза следует использовать 0,109 М раствор лимоннокислого натрия, который готовят растворением 3,2 грамма $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \times 2\text{H}_2\text{O}$ в 100 мл дистиллированной воды. Этот раствор следует хранить при температуре $+2...+8^\circ\text{C}$ не более 48 часов. При несоблюдении температурного режима в таком растворе развивается микрофлора, вследствие чего концентрация цитрата натрия уменьшается, и появляются посторонние примеси, обладающие потенциальной способностью стимулировать тромбоциты и активировать коагуляционные реакции. При наличии рекомендации фирм-производителей реагентов допустимо применение 0,129 М (3,8%) цитрата натрия, однако следует учитывать, что разные концентрации стабилизатора по-разному влияют на ряд показателей коагуляции, в том числе и международное нормализованное отношение (МНО). Такое влияние особенно заметно при сравнении реагентов разных производителей. Как было подчеркнуто на специальной секции ISTH 2009, проходившей в Бостоне, обе концентрации лимоннокислого натрия (0,109 М и 0,129 М) возможно использовать при исследовании агрегационной функции тромбоцитов.

ЭДТА также останавливает коагуляционные реакции, связывая кальций. Соли этилендиаминтетраацетата используют для стабилизации образцов, предназначенных для определения

клеточного состава периферической крови на гематологических анализаторах. K_2 -, K_3 - и Na_2 -соли ЭДТА в концентрации 1,2–2,0 мг/мл применяют также при дальнейшем исследовании методами ИФА и ПЦР. Недопустимо использование ЭДТА для исследования коагуляции и функциональной способности тромбоцитов.

Гепарин в комплексе с антитромбином необратимо связывает многие активированные факторы коагуляции. Этот антикоагулянт традиционно применяют в ИФА. Как правило, для стабилизации крови необходимо от 12 до 30 Ед./мл натриевой, калиевой или литиевой соли нефракционированного гепарина. При получении плазмы для исследования ее коагуляционных свойств и функциональной способности тромбоцитов этот антикоагулянт применять нельзя.

Пробирки

При взятии и подготовке образцов крови для исследования гемостаза должны применяться меры для предупреждения активации тромбоцитов и коагуляционных реакций. Поэтому для образцов крови нельзя использовать обычные стеклянные пробирки, поскольку стекло активирует коагуляцию и сорбирует коагуляционные факторы. В течение многих лет для предупреждения этих эффектов использовалось силиконирование пробирок, однако в последнее время появились сведения о недостаточной способности некоторых силиконов предупреждать активацию тромбоцитов. Кроме того, эта процедура трудно стандартизуется и занимает дополнительное время. Как альтернативу силиконированию следует использовать пластиковые пробирки, однако различные сорта пластика также разнятся по способности активировать коагуляционные реакции.

Хорошие результаты дает использование вакуумных систем для взятия крови, содержащих забуференный 3,2%-ный раствор цитрата натрия (буферизация чаще достигается добавкой лимонной кислоты). Цветовая кодировка по ISO/DIS 6710 для вакуумных систем, содержащих цитрат натрия, предусматривает светло-голубой или зеленый цвет колпачков; для пробирок с ЭДТА – лиловый или красный; для пробирок с гепарином – зеленый или оранжевый. Имеются данные о хороших результатах

использования специальных СТАД-систем (со стабилизатором, включающим цитрат натрия, аденозин, теофиллин и дипиридамо́л) для определения β -тромбоглобулина, тромбоцитарного фактора 4, РАИ-1, контроля гепаринотерапии по АЧТВ(АПТВ) или анти-Ха, определения МНО, однако этот стабилизатор непригоден для исследования функциональной способности тромбоцитов.

Оптимальное соотношение цитрат/кровь

Поскольку большинство факторов свертывающей системы содержится в плазме, но не в эритроцитах, необходимое количество антикоагулянта зависит от показателя гематокрита у пациента. Для стабилизации образцов крови при

значении гематокрита в нормальном диапазоне (от 35 до 50%) принято смешивать один объем 3,2%-ного раствора цитрата натрия с девятью объемами крови. При отклонениях гематокрита от указанных величин следует изменить это соотношение в соответствии с формулой Ingram:

$$X = V \times (100 - \text{НСТ}) / (595 - \text{НСТ}),$$

где:

X – добавляемый объем 3,2%-ного цитрата, мл;

V – конечный объем пробирки для крови, мл;

НСТ – показатель гематокрита у пациента, %.

В табл. 1 приведены объемы 3,2%-ного раствора цитрата натрия, которые следует внести в пробирку перед взятием крови, для получения 10 мл цитратной крови у пациентов с разным значением гематокрита.

Таблица 1.

Объем 3,2%-ного раствора цитрата натрия, необходимый для стабилизации крови с учетом значения гематокрита при конечном объеме цитратной крови 10,0 мл

Гематокрит, %	Объем цитрата натрия, мл	Гематокрит, %	Объем цитрата натрия, мл	Гематокрит, %	Объем цитрата натрия, мл
12	1,51	30	1,24	63	0,70
13	1,49	31	1,22	64	0,68
14	1,48	32	1,21	65	0,66
15	1,47	33	1,19	66	0,64
16	1,45	34	1,18	67	0,63
17	1,44	от 35 до 50	1,00	68	0,61
18	1,42	51	0,90	69	0,59
19	1,41	52	0,88	70	0,57
20	1,39	53	0,87	71	0,55
21	1,38	54	0,85	72	0,54
22	1,36	55	0,83	73	0,52
23	1,35	56	0,82	74	0,50
24	1,33	57	0,80	75	0,48
25	1,32	58	0,78	76	0,46
26	1,30	59	0,76	77	0,44
27	1,29	60	0,75	78	0,43
28	1,27	61	0,73	79	0,41
29	1,25	62	0,71	80	0,39

Техника венепункции

Игла и пробирка. Для получения образцов венозной крови необходимо привлекать наиболее опытных и квалифицированных процедурных медсестер, способных в течение нескольких секунд пунктировать вену с наименьшей травматичностью и болезненностью для пациента. Медсестре необходимо внимательно ознакомиться с направлением на исследование, выбрать пробирки, определить корректную последовательность их наполнения, промаркировать их и указать время взятия образца крови. В некоторых специализированных лабораториях (в том числе в лаборатории гемостаза Алтайского гематологического центра) на время взятия крови в помощь процедурной медсестре направляют фельдшера-лаборанта (лабораторного техника), что позволяет значительно увеличить пропускную способность процедурного кабинета, снизить вероятность ошибок дозирования цитрата при сдвигах гематокрита и неточностей маркировки проб.

Кровь предпочтительно брать из кубитальной вены, место прокола предварительно обрабатывают 70°-ным спиртом и дают высохнуть. Допустимо лишь кратковременное (не более 60 с) наложение жгута на плечо, поскольку при венозном стазе происходит активация фибринолиза; после введения иглы в вену жгут тотчас же расслабляют. По опыту работы лаборатории гемостаза Алтайского гематологического центра, наилучшие результаты (с учетом травматичности, болезненности, универсальности, скорости наполнения пробирок) дает использование иглы с калибром 20-21G. Желательно не брать для исследования гемостаза первые 3-4 мл крови, поэтому их набирают в пробирку без антикоагулянта и используют, например, для получения сыворотки (биохимические, иммунологические тесты и др.). Далее пластиковые или силиконизированные пробирки с предварительно добавленным цитратом наполняют кровью из иглы самотеком, сразу же закрывают и перемешивают путем 4-6-кратного переворачивания или вращения (без встряхивания). В связи с использованием игл увеличенного диаметра после венепункции в большинстве ситуаций руку пациента бывает необходимо перебинтовать 2-4 оборотами бинта, приложив к месту прокола марлевый тампон с 70°-ным спиртом.

Наполнять пробирки с цитратом при помощи шприцов для инъекций нельзя, поскольку при насасывании крови и ее последующем переносе в пробирку происходит активация тромбоцитов и коагуляционных факторов вследствие контакта крови с пластиком шприца и дополнительного вспенивания, обусловленного турбулентным движением крови в шприце.

Специализированные вакуумные системы. В настоящее время практически во всем мире стандартом для клинических лабораторий, в которых исследуются показатели гемостаза, является использование одноразовых вакуумных систем (вакутейнеров и др.), содержащих 3,2%-ным раствором цитрата натрия. Их использование в значительной степени ускоряет и стандартизирует процедуру взятия крови и позволяет существенно снизить разброс результатов. Если кровь для исследования гемостаза берется через катетеры или системы с иглой-бабочкой, необходимо, чтобы была обеспечена полная герметичность системы и кровь предварительно заполнила все «мертвые объемы» – просвет самого катетера, иглы и переходника, иначе возможна частичная потеря вакуума и неполное заполнение пробирки. Для предотвращения этого, а также попадания фрагментов поврежденных тканей крови для анализа гемостаза не рекомендуется брать в первую вакуумную пробирку.

В условиях выраженного сгущения крови (полицитемия, дегидратация и др.) стандартное количество цитрата в вакуумных системах оказывается избыточным для уменьшенного объема плазмы. При использовании вакуумных пробирок и уровне гематокрита у пациента выше 50% часть раствора цитрата из пробирки следует предварительно отобрать (например, при помощи инсулинового шприца). Подлежащий удалению из стандартной вакуумной пробирки объем цитрата можно определить по формуле:

$$Y = (V/10) \times (9 \times \text{HCT} - 405) / (595 - \text{HCT}),$$

где:

Y – подлежащий удалению объем цитрата, мл;

V – конечный объем пробирки для крови, мл;

HCT – показатель гематокрита у пациента, %.

При низком (< 35 %) значении гематокрита, напротив, следует предварительно добавить до-

полнительное количество цитрата в пробирку, подсчитав его по той же формуле (с отбрасыванием знака «минус»).

Однако корректировать объем цитрата в вакуумных пробирках без нарушения вакуума весьма сложно, и стандартные инструкции производителей вакуумных систем подобной возможности не предусматривают. В связи с этим, поскольку грубые сдвиги гематокрита в диагностической практике встречаются не так уж и часто, при их наличии бывает проще взять кровь с помощью иглы не в вакуумную, а в обычную пластиковую пробирку, предварительно добавив в нее цитрат в соответствии с представленной выше таблицей.

Транспортировка и промежуточный контроль образцов

Следует до минимума сократить интервал времени между взятием образца крови из вены и центрифугированием. До центрифугирования кровь должна находиться при комнатной температуре (+18...+24° С). Недопустимо хранить образцы крови в холодильнике и, тем более, их замораживать. При охлаждении образцов до 12° С и ниже начинается так называемая холодная агрегация тромбоцитов. Маркированные образцы транспортируются в лабораторию в специальном контейнере. В случае если образцы крови необходимо отправить в другое лечебное учреждение, их нужно транспортировать в термоконтейнере, но без хладагентов. В зимнее время термоконтейнер не позволит образцам охладиться до 12° С, а в летнее время – перегреться. Направление на исследование или иную медицинскую документацию не следует помещать в контейнер с образцами.

Перед центрифугированием необходимо визуально проверить полученные для исследования пробы крови (маркировка, наличие гемолиза, липемии и сгустков). Образцы, содержащие сгустки, и с гемолизом бракуются. Для визуального выявления «подсвертывания» необходимо медленно наклонить пробирку с образцом: при правильном взятии и обработке крови происходит равномерное ее перетекание, соответствующее углу наклона пробирки, и на ее стенках не остается багровых образований овальной или иной формы.

Получение плазмы

Богатая тромбоцитами плазма. Цитратная плазма, богатая тромбоцитами (PRP – platelet rich plasma), получается при центрифугировании стабилизированной цитратом крови при 150g в течение 5 мин без охлаждения (лучше при 21° С). Прекращение вращения ротора центрифуги должно быть плавным, чтобы не допустить перемешивания надосадочной жидкости и осадка (в современных центрифугах необходимо отключить режим торможения для получения PRP). Сразу же после центрифугирования богатую тромбоцитами плазму переносят в пластиковые пробирки пипетками со сменными пластиковыми наконечниками и используют для исследования агрегационной функции тромбоцитов, которое следует выполнить в течение 2 часов после взятия крови. Замораживание образцов богатой тромбоцитами плазмы недопустимо.

Бедная тромбоцитами плазма. Цитратная плазма, бедная тромбоцитами (PPP – platelet poor plasma), обычно просто называется плазмой. В ней еще содержатся тромбоциты, но в малых количествах. Для ее получения стабилизированную кровь или плазму, богатую тромбоцитами, центрифугируют при 1500-1900 g в течение 15 мин без охлаждения, а затем пипетками с пластиковыми наконечниками надосадочную жидкость переносят в пластиковые пробирки.

Подобный режим центрифугирования является достаточным для большинства коагуляционных тестов. Однако в ряде ситуаций, например, при определении волчаночного антикоагулянта, проведении dRVV-теста или при необходимости замораживания и хранения материала, требуется бестромбоцитная плазма (PFP – platelet free plasma). Ее получают путем повторного центрифугирования плазмы, бедной тромбоцитами, при 1700-1900 g в течение 15 мин. Следует с остороженностью относиться к рекомендациям центрифугировать образцы крови с ускорением более 2500 g и охлаждением, поскольку при увеличении центробежной силы и снижении температуры возможно разрушение клеток крови.

Хранение образцов плазмы

Желательно, чтобы функция как тромбоцитарного, так и коагуляционного звеньев системы

гемостаза была исследована в течение 2 часов после взятия крови у пациента. В большинстве ситуаций это обеспечить довольно сложно, поэтому при условии быстрого отделения плазмы от клеточных элементов допускается исследование коагуляционных показателей в течение 4 час. Редко выполняемые тесты коагуляционного гемостаза допустимо проводить после накопления замороженных образцов. Хранение плазмы при температуре -20°C возможно до 4 нед., лучшие результаты получаются в промышленных морозильных установках при $-40\ldots-70^{\circ}\text{C}$. Следует помнить, что большинство бытовых холодильников не способно удерживать температуру -20°C , поэто-

му хранить образцы плазмы в морозильных камерах бытовых холодильников не рекомендуется. Перед исследованием плазму необходимо быстро разморозить на водяной бане при $+37^{\circ}\text{C}$ и хорошо перемешать.

Таким образом, перечень правил, соблюдение которых необходимо для исследования системы гемостаза, обширен, однако соблюдение этих многочисленных правил и требований является гарантом получения корректных результатов при выявлении причин геморрагического и тромботического синдромов, а также осуществлении контроля лечения у таких пациентов.

Список литературы

1. Adcock D.M., Kressin D.C., Marlar R.A. Effect of 3.2% vs 3.8% sodium citrate concentration on routine coagulation testing. // Am. J. Clin. Pathol. – 1997. – 107. – P. 105–110.
2. Biron-Andreani C., Mallol C., Seguret F., Schved J.-F. Plastic versus siliconized glass tubes: Evaluation in current laboratory practice. // Thromb. Haemost. – 2000. 83. – P. 801.
3. Duncan E.M., Casey C.R., Duncan B.M., Lloyd J.V. Effect of concentration of trisodium citrate anticoagulant on calculation of the international normalized ratio and the internal sensitivity index of thromboplastin. // Thromb. Haemost. – 1994. – 72. – P. 84–88.
4. Jensen R., Fritsma G.A. Preanalytical variables in the coagulation laboratory. // Adv. Med. Lab. Professionals. – 2000. – P. 90–94.
5. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Collection, Transport and Processing of Blood Specimens for Coagulation Testing and Performance of Coagulation, ed.2. Approved Guideline, NCCLS Document H21-A2. // Villanova, NCCLS, – 1991.
6. Pai S.H., Michalaros K. Effect of sample volume on coagulation tests. // Lab Med. 1990. – 6. – P. 371–373.
7. Polack B., Barro C., Pernod G. et al. Impact of the blood collection tube on the activation of coagulation. // Thromb. Haemost. – 1997. – 77. – P. 217–218.
8. Ray M.J.: An artefact related to the ratio of sample volume to the blood collection vial size which effects the APTTs of specimens taken to monitor heparin therapy. // Thromb. Haemost. – 1991. – 66. – P. 387–388.
9. Siegel J.E., Bernard D.W., Swami V.K., Sazama K. Monitoring heparin therapy: APTT results from partial-fulldraw tubes. // Am. J. Clin. Pathol. – 1998. – 110. – P. 184–187.
10. Siegel J.E., Swami V.K., Glenn P. et al. Effect (or lack of it) of severe anemia on PT and aPTT results. // Am. J. Clin. Pathol. – 1998. – 110. – P. 106–110.
11. Thompson J.M. Blood collection and preparation / Preanalytical variation; in Jespersen J, Bertina R.M., Haverkate F (eds): ECAT Assay Procedures. / Dordrecht, Kluwer. – 1992. – P. 13–20.
12. van den Besselaar A.M.H.P., Chantarangkul V., Tripodi A. A comparison of two sodium citrate concentrations in two evacuated blood collection systems for prothrombin time and ISI determination. // Thromb. Haemost. – 2000. – 84. – P. 664–667.
13. Van Den Besselaar AMPH: Effect of evacuated blood collection tube on thromboplastins calibration. // Thromb. Haemost. – 1998. – 79. – P. 1062–1063.
14. Walker I.D. / Blood collection and sample preparation: Pre-analytical variations; in Jespersen J., Bertina R.M., Haverkate F. / Laboratory Techniques in Thrombosis: A Manual, 2nd revised edition of ECAT assay procedures. Dordrecht, Kluwer, 1999. – P. 21–28.
15. Polack B., Schved J.-F., Boneu B. Preanalytical Recommendations of the 'Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose' (GEHT) for Venous Blood Testing in Hemostasis Laboratories // Haemostasis. – 2001. – 31. – P. 61–68.

СОВРЕМЕННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Современные подходы к медикаментозной тромбопрофилактике после артропластики тазобедренного сустава

Е. В. Григорьева¹, М. Ю. Панов¹, И. В. Меркулов², А. П. Момот³

¹ - ГУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул,

² - ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Росздрава», г. Барнаул,

³ - Алтайский филиал ФГБУ «Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России»

Введение

Тотальное эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава стало уже рутинной процедурой, широко применяемой как в России, так и в мире, значительно улучшающей качество жизни больных. Ежегодно в мире выполняется более 1,5 млн. подобных операций, что составляет примерно 75-80% от числа всех вмешательств в ортопедических клиниках. Одной из ведущих проблем при этом оказалось развитие тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) в послеоперационном периоде [3, 9]. В соответствии с данными Американской коллегии торакальных врачей (АССР, 8-е изд., 2008), частота встречаемости дистального ТГВ при артропластике (без адекватной тромбопрофилактики) составляет от 40 до 80%, проксимального – 10-20%; клинически значимой ТЭЛА – от 4 до 10%, смертельной – в диапазоне от 0,2 до 5% [11]. Источником эмболии служит острый тромбоз в системе нижней полой вены [6]. Его формированию способствуют, как известно, стаз крови в венах нижних конечностей, повышенная

способность крови к тромбообразованию (тромбофилия) и угнетение фибринолитической активности крови [5, 7]. В современных российских и международных стандартах для преодоления этой проблемы предусматривается использование средств, подавляющих свертывание крови, – варфарина или различных низкомолекулярных гепаринов (чаще эноксапарина) или фондапаринукса [6, 11]. Наряду с этим, получают распространение и новые оральные антикоагулянты – дабигатрана этексилат (ингибитор тромбина) и ривароксабан (ингибитор фактора Ха), о преимуществах которых сообщается в ряде работ [8, 10, 13]. Один из них – дабигатрана этексилат – прямо и с высокой специфичностью связывающий тромбин (рис. 1), не требующий рутинного лабораторного контроля [14], после регистрации в РФ (в сентябре 2009 г.) проходит сегодня широкую клиническую апробацию в ряде ортопедических клиник страны.

В настоящем исследовании проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности тромбопрофилактики ТГВ и ТЭЛА эноксапарином и дабигатраном в период после

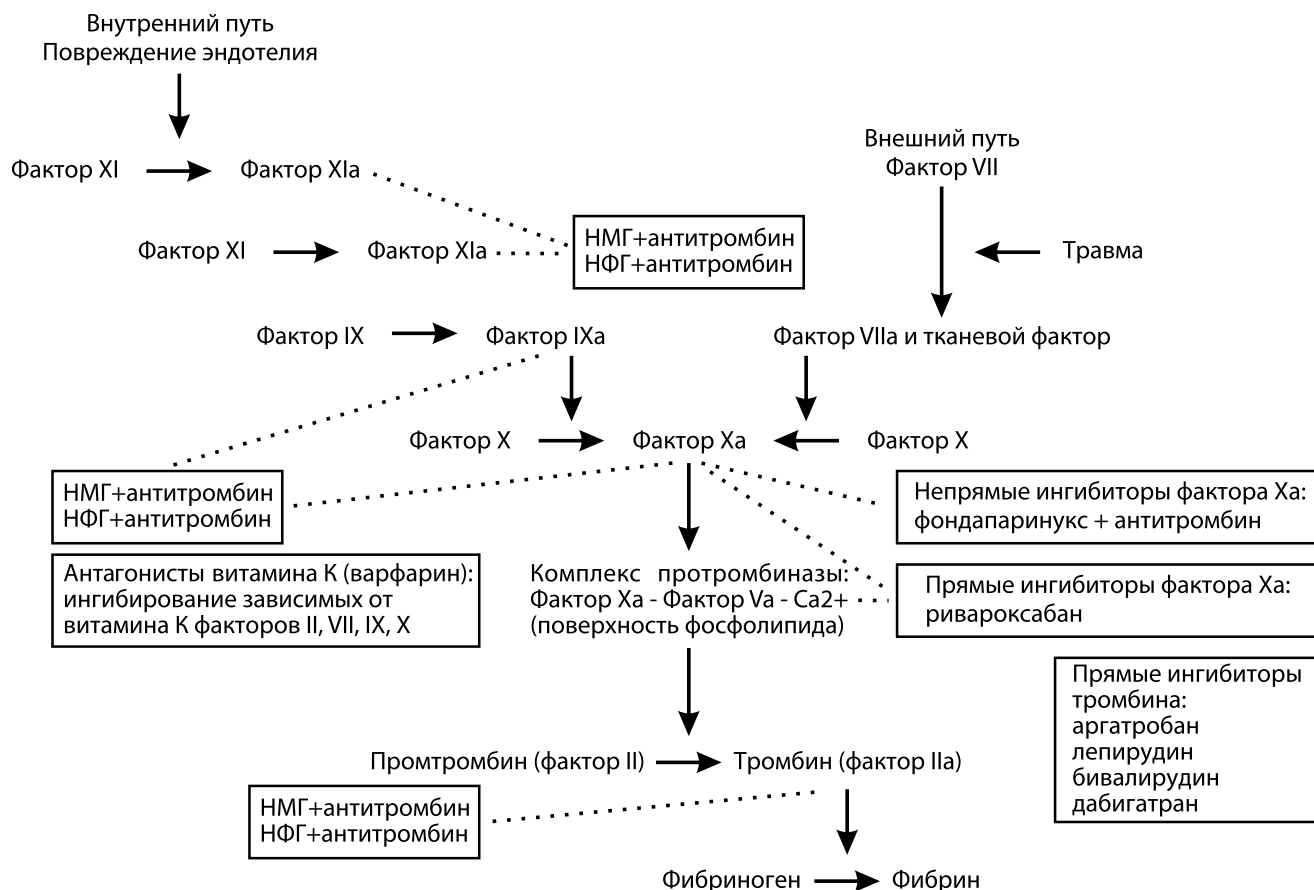


Рис. 1. Мишени действия антикоагулянтов на коагуляционный каскад свертывания крови [12]

Обозначения:

НМГ – низкомолекулярный гепарин, НФГ – не фракционированный гепарин. Ca²⁺ – ионы кальция.

Активация →

Ингибирование ······

проведения тотальной артропластики тазобедренного сустава. В работе учитывались частота и особенности геморрагических и тромботических осложнений, показания лабораторных тестов при мониторингировании действия нового орального ингибитора тромбина – дабигатрана этексилата.

Материалы и методы

В исследование включен 161 больной (57 мужского и 104 женского пола, средний возраст – 56,2±0,8 года) с тотальной артропластикой тазобедренного сустава, которая производилась цементной или бесцементной методикой эндопротезами производства Zimmer (США) и Osteal (Франция). Под наблюдением находились пациенты, которым планировалась (критерии включения) плановая операция по полной одно-

сторонней замене тазобедренного сустава, в возрасте более 18 лет и массой тела не менее 40 кг. Исключались из исследования больные с врожденными геморрагическими диатезами, острым внутричерепным кровоизлиянием, геморрагическим инсультом в анамнезе, недавним обширным хирургическим вмешательством или травмой, неконтролируемой артериальной гипертензией или инфарктом миокарда в течение предшествующих 3 месяцев, кровотечением из желудочно-кишечного тракта или урогенитальным, язвенной болезнью желудка или 12-перстной кишки в течение предшествующих 6 месяцев, тяжелыми заболеваниями печени, повышением уровня аспартатаминотрансферазы или аланинаминотрансферазы (более чем в два раза по сравнению с верхней границей нормы) в течение последнего месяца, тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин), использова-

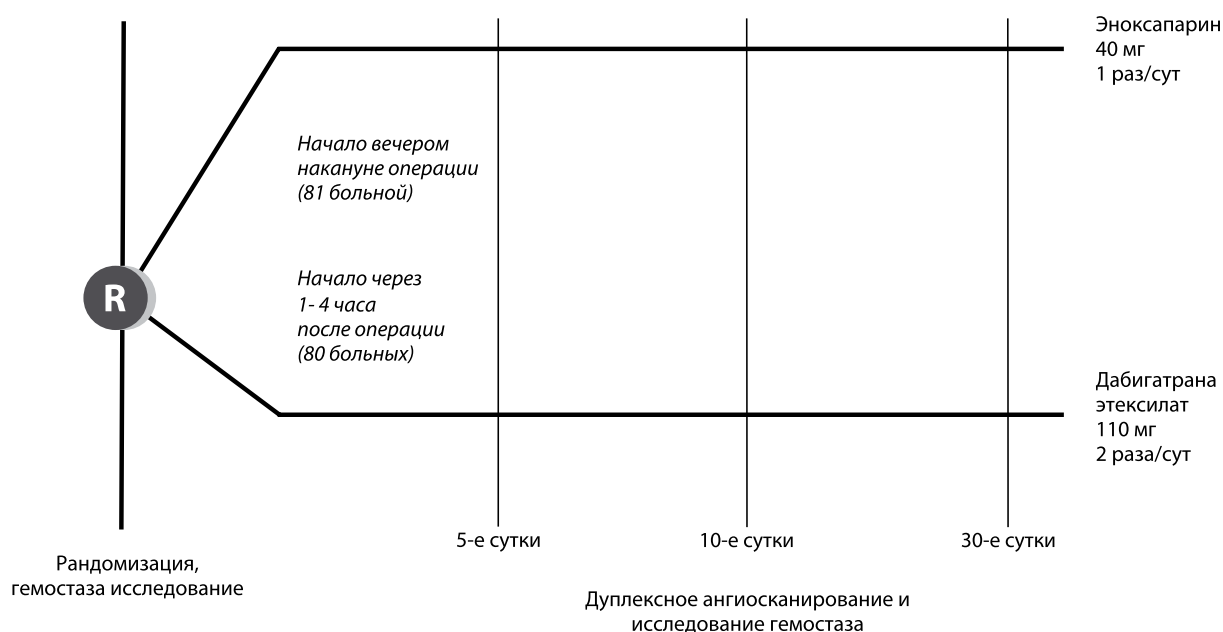


Рис. 2. Дизайн рандомизированного двойного исследования на эквивалентную эффективность

нием нестероидных противовоспалительных препаратов длительного действия, беременностью и лактацией; аллергическими реакциями на гепарин, злокачественными новообразованиями. В качестве анестезиологического пособия использовалась спинальная анестезия. Пациенты были рандомизированы и разделены на две группы: из них 81 больной (1-я группа) получал эноксапарин и 80 (2-я группа) – дабигатран (рис. 2). Эноксапарин вводился подкожно в дозе 40 мг 1 раз в день (первая инъекция за 12 часов до операции, вторая – через 12 часов после операции) в течение 10 дней. Дабигатран назначался per os в дозе 220 мг 1 раз в сутки (начиная с половинной дозы через 1-4 часа после операции) на протяжении 28-35 дней послеоперационного периода. Всем больным до, на 5-е, 10-е и 30-е сутки после операции проводилось дуплексное ангиосканирование нижних конечностей. Лабораторное исследование системы гемостаза выполнялось накануне операции и в первые 10 суток. Последнее включало в себя оценку активированного парциального тромбопластинового (АПТВ), протромбинового, тромбинового и эхитоксового времени свертывания (тест-системы производства фирмы «Технология-Стандарт», Россия) на автоматическом коагулометре Sysmex CA-1500 (Япония) в соответствии с имеющимися рекомендациями [1]. Наряду с этим оценивался уровень универсального маркера активации

свертывания крови и состоявшегося фибринолиза – D-димеров (твердофазным иммунометрическим методом сэндвич-типа на оборудовании NycoCard Rider, Норвегия). Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы Microsoft Office Excel 2003. Результаты исследования оценивались методом вариационной статистики с применением критерия Стьюдента (t) и критерия Фишера.

Результаты и обсуждение

Пациенты сравниваемых групп не имели достоверных различий по возрасту, полу, наличию сопутствующих заболеваний, особенностям личного геморрагического и тромботического анамнеза.

Объем кровопотери, связанный с операцией, был сравнительно больше при использовании эноксапарина (в среднем $466,7 \pm 19,8$ мл), чем в случае применения дабигатрана ($405,2 \pm 20,4$ мл; $P < 0,05$), что объяснимо с учетом введения этого низкомолекулярного гепарина до операции. В послеоперационном периоде достоверных различий в показателях кровопотери, которая составила соответственно $269,7 \pm 20,4$ мл и $308,3 \pm 22,4$ мл, не наблюдалось. В группе, получавшей НМГ, переливания эритроцитной массы использовались интраоперационно в 12,3% случаев и в 18,5% наблюдений – на протяжении первых 3 дней после

операции. При профилактическом применении дабигатрана данное трансфузиологическое пособие использовалось сравнительно реже, соответственно в 3,8% ($P < 0,05$) и 11,3% наблюдений. Другой препарат крови – свежезамороженная плазма – был востребован со следующей частотой: при тромбопрофилактике эноксапарином в 1,4% во время операции и 2,7% в последующие трое суток, в случае же использования дабигатрана соответственно в 3,8% и 3,8% случаев. Препараты тромбоцитов в наших наблюдениях не применялись из-за отсутствия соответствующих показаний, приведенных в рекомендациях ведущих отечественных гематологов и нормативной документации РФ [2, 4].

Исследование системы гемостаза выявило неодинаковые изменения результатов коагуляционных тестов в ответ на прием дабигатрана

(табл. 1). Установлено, что АПТВ, тромбиновый и эхитоксовый тесты имели пролонгированные показатели времени свертывания, и в наибольшей мере это касалось теста с использованием тромбина и эхитокса. В то же время свертывание в протромбиновом тесте, по средним данным, практически не менялось, что соответствует имеющимся литературным данным о влиянии данного прямого ингибитора тромбина на параметры коагуляции [15]. Следовательно, при необходимости мониторингирования эффектов дабигатрана, например для исключения негласного отказа пациента от приема препарата и предотвращения вероятных тромбоэмболических осложнений, могут быть востребованы тесты на основе тромбина или эхитокса. Более подробное обсуждение найденных закономерностей по коагулограмме мы планируем в другой публикации.

Таблица 1.

Показатели гемостаза у больных после артропластики на фоне приема дабигатрана

Сроки обследования	Методы исследования гемостаза			
	Протромбиновое время, ratio	АПТВ, ratio	Эхитоксовое время, ratio	Тромбиновое время, ratio
До операции (1)	1,05±0,02	1,07±0,01	1,15±0,04	1,16±0,02
Через 5 дней (2)	1,05±0,01 $P_{1-2} > 0,5$	1,22±0,04 $P_{1-2} < 0,01$	2,04±0,13 $P_{1-2} < 0,001$	2,86±0,22 $P_{1-2} < 0,001$
Через 10 дней (3)	1,04±0,02 $P_{1-3} > 0,5$	1,17±0,03 $P_{1-3} < 0,01$	1,66±0,14 $P_{1-3} < 0,01$	2,70±0,22 $P_{1-3} < 0,001$
Через 30 дней (4)	0,99±0,03 $P_{1-4} > 0,1$	1,07±0,03 $P_{1-4} > 0,5$	1,10±0,03 $P_{1-4} > 0,2$	1,12±0,07 $P_{1-4} > 0,2$

По полученным данным, в период проведения тромбопрофилактики у 5 пациентов (6,2%), получавших эноксапарин, и у 3 пациентов (3,8%) при терапии дабигатраном определен неокклюзионный тромбоз глубоких вен нижних конечностей, подтвержденный дуплексным ангиосканированием. Из них в одном случае он локализовался в проксимальных отделах глубоких вен (бедренный сегмент), в 7 – в дистальном отделе (берцовый сегмент). Во всех случаях тромбоз был зарегистрирован лишь на 5-е сутки после операции. Клинических проявлений ТЭЛА не было выявлено ни у одного пациента. При

верифицировании венозного тромбоза на фоне приема дабигатрана больные были переведены на лечебные дозы эноксапарина (40 мг два раза в сутки) курсом, рассчитанным на 10-14 дней.

Лабораторный мониторинг показал, что на 5-е сутки в плазме крови больных, получавших дабигатран, имелся в 1,81 раза более низкий уровень D-димеров в сравнении с эноксапарином (соответственно 407,5±47,7 нг/мл и 740,9±116,3 нг/мл; $P < 0,02$). При этом в группе, получающей оральный ингибитор тромбина, 45,5% больных имели нормальный диапазон значений D-димеров (до 300 нг/мл), а в проходившей ле-

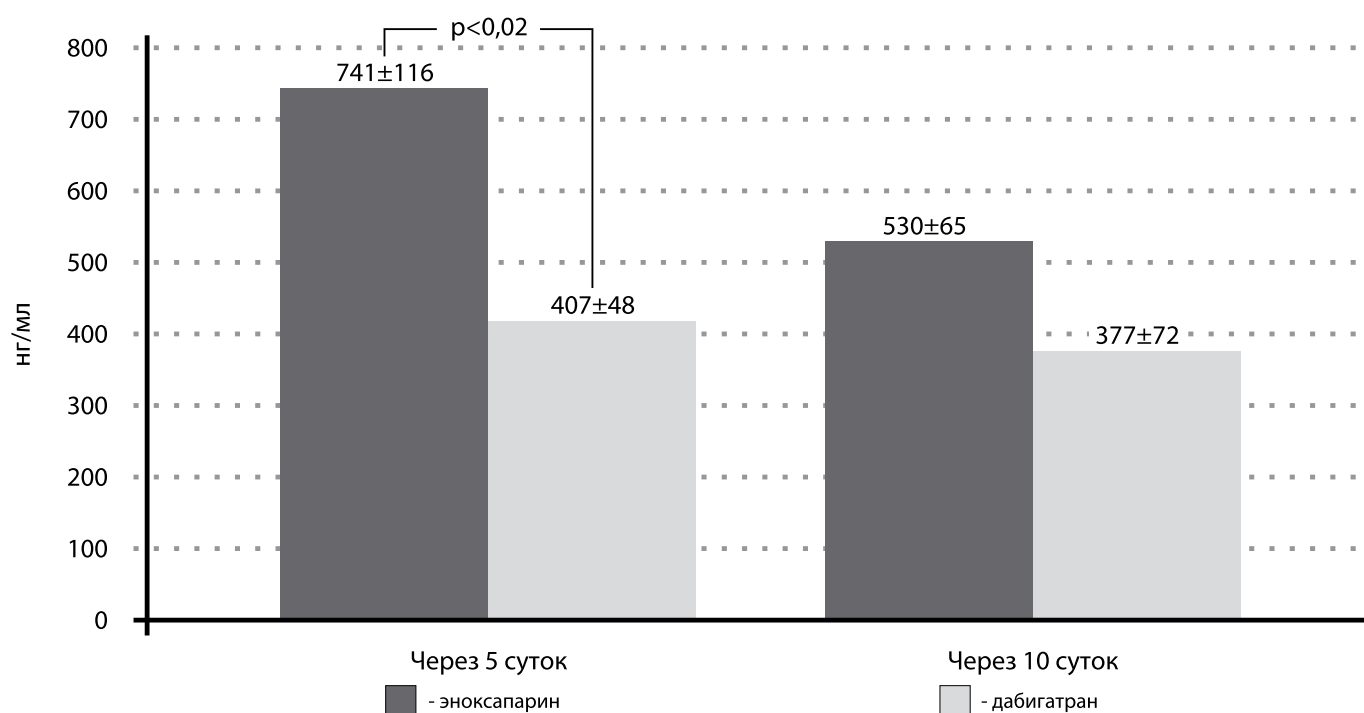


Рис. 3. Уровень D-димеров в плазме крови больных после артропластики на фоне медикаментозной тромбопрофилактики.

чение НМГ – 27,3%. На 10-е сутки наблюдений у пациентов, получавших дабигатран, содержание D-димеров в плазме крови снизилось в среднем до $377,2 \pm 72,0$ нг/мл, а нормальный уровень имели 59% пациентов из данной группы (рис. 3). Эти данные в целом отражают меньшую интенсивность системного и локального фибринообразования после операции и приема орального антикоагулянта – дабигатрана – в сравнении с эноксапарином.

Таким образом, больший уровень тромбогенной опасности в послеоперационном периоде определен при профилактическом использовании эноксапарина в сравнении с дабигатраном.

В проведенных исследованиях установлены близкие по эффективности тромбопрофилактики результаты использования как энок-

сапарина, так и дабигатрана, при сравнительно более выраженной интраоперационной кровопотере в случае применения низкомолекулярного гепарина.

Пероральный путь приема антикоагулянтов при артропластике тазобедренного сустава представляется более приемлемым с учетом высокой антитромботической эффективности, безопасности, неинвазивности, низкой потребности в лабораторном мониторинге и удобстве использования в амбулаторных условиях.

В случае необходимости подтверждения факта приема больными дабигатрана и предотвращения ТГВ и ТЭЛА у пациентов с низкой комплаентностью может быть использовано тестирование плазмы крови в тромбиновом или эхитоксовом тестах.

Список литературы

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Изд-во «Ньюдиамед, 2008. - 292 с.
2. Воробьев А.И., Городецкий В.М. Трансфузионная терапия острой массивной кровопотери и анемии. В сб.: Очерки по производственной и клинической трансфузиологии. Под ред. А.И.Воробьева. М.: Ньюдиамед; 2006, с. 383–397.
3. Копенкин С.С. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в ортопедической хирургии: новые возможности. // Вестник травматологии и ортопедии, 2010. - № 1. - С. 35–39.
4. Приказ Минздрава РФ от 25 ноября 2002 г. № 363 «Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови».
5. Руководство по гематологии: в 3 т. Т. 3. Под

ред. А.И. Воробьева. 3-е изд., М.: Ньюдиамед; 2005. - 416 с.

6. Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И., Кириенко А.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. // Флебология, 2010. – Т. 4. – вып. 2. – С. 3–37.

7. Флебология: Руководство для врачей / Савельев В.С., Гологорский В.А., Кириенко А.И. и др.: под ред. В.С. Савельева. - М.: Медицина, 2001. - 664 с.

8. Хорев Н.Г., Момот А.П., Залозный Д.А. Новые оральные антикоагулянты (обзор литературы). // Фарматека, 2010. - № 18/19. – С. 20–26.

9. Anderson F.A. Hirsh J., White K, Fitzgerald R.. Temporal trends in prevention of venous thromboembolism following primary total hip or knee arthroplasty 1996-2001: findings from the Hip and Knee Registry. // Chest, 2003; V. 124. – P. 349–356.

10. Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencranch N. et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non-inferiority trial // Lancet. – 2007. - № 370. – P. 949–956.

11. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit H.A., et al. Prevention of venous thromboembolism // Chest. – 2008. - № 133. - P. 381–453.

12. Paris J. Abrams, Pharm.D., and Christopher R. Emerson, Pharm.D. Rivaroxaban: A Novel, Oral, Direct Factor Xa Inhibitor. // Pharmacotherapy, 2009. – V. 29. - № 2. – P. 167–181.

13. Russell D., Roger D., Bergqvist D. Assessing the safety profiles of new anticoagulants for major orthopedic surgery thromboprophylaxis. // Clinical and Applied Thrombosis Hemostasis, 2009, - V. 15. - № 4. – P. 377–388.

14. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. // Clin Pharmacokinet., 2008. - V. 47. - P. 285–295.

15. van Ryn J., Stangier J., Haertter S., Liesenfeld K.-H., Wienen W., Feuring M., Clemens A. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. // Thrombosis and Haemostasis, 2010. – V. 103. - № 6. – P. 1116–1127.

Фармакогенетика непрямых антикоагулянтов в детской нефрологии

Е. Г. Махова¹, Г. И. Выходцева¹, Л. М. Новикова², А. В. Суворова¹

¹ - ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул

² - Алтайская краевая клиническая детская больница, г. Барнаул

Антикоагулянтная терапия необходима для лечения и предупреждения тромботических осложнений, однако определение тактики ее проведения у детей часто вызывает трудности, что обусловлено рядом причин. Установлено, что эпидемиология тромбозов и их локализация у детей и взрослых имеют существенные различия [1, 2]. Принципы антитромботической терапии у детей были экстраполированы из рекомендаций терапевтов: вместе с тем очевидно, что при лечении этого контингента следует учитывать важные онтогенетические особенности гемостаза,

которые касаются как патофизиологии тромботического процесса, так и ответа на лечение.

Так, при наличии достаточно четких рекомендаций по диагностике, терапии и профилактике тромботических осложнений у взрослых в педиатрической практике эта проблема до сих пор не решена. Рекомендации по лечению и профилактике тромбоза у детей остаются недостаточно обоснованными и требуют дальнейшей разработки.

Отдельная и очень важная задача стоит перед лабораторией в помощи клиницистам при

контроле за эффективностью и достаточностью терапии непрямыми антикоагулянтами (варфарин и др.). Вместе с тем определение МНО в сравнении с протромбиновым индексом позволяет более точно подобрать дозу антикоагулянта и уменьшить риск кровотечений, связанных с его передозировкой [3, 4].

В целях мониторингирования тромбинемии при назначении антикоагулянтов нами используется и ортофенантролиновый тест, позволяющий проводить определения РФМК в плазме, в эквиваленте фибрин-мономера, доступные для всего многообразия клинических лабораторий [5].

При правильном дозировании антикоагулянтов, как правило, удается избежать осложнений. В некоторых случаях все же возможна передозировка препаратов, приводящая к микро- и макрогематурии. При лечении желательно регулярное наблюдение за свертываемостью крови и исследование мочи на эритроциты [6, 7]. В конце 2002 года фирмой «Никомед» (Дания) зарегистрирован препарат варфарин (мареван), являющийся лидером в современной терапии антикоагулянтами непрямого действия. В детской практике разрешен с 2004 года в России.

Лечение тромботических осложнений у детей с помощью оральных антикоагулянтов является предметом активного изучения и обсуждения в течение последнего десятилетия, однако рекомендации по применению АНД у детей разного возраста еще находятся в стадии разработки. Между тем недавно исследователи установили, что лечение варфарином в относительно низкой дозе (МНО в пределах 1,5-2,5) столь же эффективно для профилактики рецидивирования тромбозов и тромботических осложнений. Данные метаанализа свидетельствуют о том, что низкомолекулярные гепарины столь же эффективны, как и варфарин, в предотвращении рецидива венозного тромбоза, однако более дороги [8, 9].

Резистентность к варфарину связывают с генетически обусловленной аномалией рецептора гепатоцита, что требует для достижения терапевтического эффекта увеличения привычной дозы.

У детей, получающих варфарин, генерация тромбина замедлена, а концентрация маркеров активации свертывания и тромбинемии, в частности F1+2 протромбина, статистически значимо уменьшена по сравнению со взрослыми с анало-

гичным значением МНО. Последнее обстоятельство делает закономерным вопрос: не должен ли терапевтический интервал МНО у детей поддерживаться на более низком уровне? Метаболизация варфарина происходит в печени с учетом цитохрома 2C9 семейства P450 – CYP2C9, активность этого цитохрома детерминирована генетически. Вместе с тем рядом исследователей, в том числе отечественных [10], сообщается о высокой частоте встречаемости (около 27%) полиморфизма гена цитохрома 2C9 семейства P-450. Данные пациенты быстрее достигают терапевтического уровня гипокоагуляции и нуждаются в значительно меньшей дозе препарата.

Дети с наследственными тромбофилиями реализуют тромбообразование при воспалительных заболеваниях и иммунной патологии, в том числе при заболеваниях почек, в связи с чем антикоагулянтная терапия гепаринами используется в течение продолжительного времени [11, 12, 13]. История применения АНД в детской нефрологии значительно короче. Одной из наиболее встречаемых форм генетически обусловленных тромбофилий является мутация гена, кодирующего синтез ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), у таких больных нарушается процесс фибринолиза. Гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска тромботических инсультов, инфаркта миокарда, облитерации периферических сосудов, в том числе и сосудов почек. Одной из наиболее частых причин наследственной гипергомоцистеинемии является дефект реметелирования – появление мутантной формы метилентетрагидрофолатредуктазы [14].

Целью нашего исследования было изучение особенностей фармакогенетики не прямых антикоагулянтов у детей с нефритами.

Под нашим наблюдением находились 44 ребенка в возрасте 6-13 лет с заболеваниями почек. Из них с хроническим гломерулонефритом 14 детей, с острым – 10 и 2 – с посткапилляротоксическим нефритом. У 18 детей был установлен интерстициальный нефрит.

Обследования на тромбогенные мутации, такие как протромбин, фактор V Лейдена, PAI-1, МТГФР, были проведены всем больным. И у 19 больных были проведены исследования – для определения чувствительности к варфарину – полиморфизм гена цитохрома P450 по двум мутациям 1 и 2 (с достаточной чувствительностью

и с повышенной чувствительностью к варфарину соответственно). Сочетанные мутации с высоким риском реализации тромбофилии найдены у 19 больных из 44 (43,1%). Преобладало сочетание гетерозиготы МТГФР и гетерозиготы PAI-1. У одного ребенка было выявлено сочетание PAI-1 гомозиготы с гетерозиготой по МТГФР и патологической гомозиготы по протромбину, т. е. сочетание 3 генетических полиморфизмов.

Из 19 обследованных на мутацию по цитохрому P450 выявлены у 10: мутация 1 типа у 6 больных детей и у 3 – мутации по 2-му типу, у одного больного отмечалось сочетание мутаций 1 и 2-го типов.

Определение этих генетических полиморфизмов существенно облегчало подбор дозы варфарина и прогнозирование кумулятивной активности препарата и возможной максимальной дозы препарата для достижения необходимого

антикоагулянтного эффекта. Так, у детей со 2-м типом мутации по цитохрому P450 первоначальная доза варфарина изначально составляла 2,5 мг и поддерживающая доза была значительно ниже. У этой категории больных значительно быстрее достигался гипокоагуляционный эффект и анти-тромботический эффект (по снижению тромбинемии по ОФТ) в сравнении с детьми с мутацией по цитохрому P450 1-го типа. МНО поддерживалось на уровне 1,3-1,5; геморрагических осложнений не было ни у одного ребенка.

Заключение

Определение мутаций цитохрома P450 значительно облегчает подбор доз варфарина и прогноз антикоагулянтной терапии у детей с заболеваниями почек, особенно на фоне наследственных тромбофилий.

Список литературы

1. Вавилова Т.В., Сироткина О.В., Мергябян М.Ф., Подчерняева Н.С. Клинико-лабораторные проблемы анти тромботической профилактики при системной красной волчанке с антифосфолипидным синдромом у детей. Научно-практический журнал «Клинико-лабораторный консилиум». 2006; 9: 37–40.
2. Managle P., Chan A., Massicotte P., Chalmers E., Michelson A. D. Antithrombotic Therapy in Children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004; 126: 645–687.
3. Дугин Т.Н. МНО протромбинового теста: клиническое значение и применение. Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. - № 2. - С. 42–45.
4. Момот А.П., Баркаган З.С. К методике индивидуального контроля за достаточностью антикоагулянтной профилактики и терапии. Клиническая лабораторная диагностика. - № 10. - 1999. - С. 46–47.
5. Момот А.П., Елыкомов В.А., Баркаган З.С. Методика и клиническое значение паракоагуляционного фенантролинового теста. Клин. лаб. диагностика. 1996. - № 4. - С. 17–20.
6. Момот А.П., Тараненко И.А. Антикоагулянты непрямого действия и новые возможности лабораторного контроля за их применением. Тромбоз, гемостаз и реология. 2002. № 3. - С. 14–19.
7. Лакин К.М. Исследование действия Варфарина-натрия на свертывание крови. - «Фармакология и токсикология», 1964, 5, с. 575.
8. Hirsh J., Fuster V., Ansell J., Halperin J. L. American Heart Association. American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. Circulation, 2003. - P. 1692–1711.
9. Подчерняева Н.С., Мергябян М.Ф., Вашакмадзе Н.Д., Нестерова С.Г. Принципы анти тромботической терапии у детей. Лечащий врач 2006; 7: 52–56.
10. Сироткина О.В., Столярова А.Н., Улитина А.С., Вавилова Т.В. Фармакогенетика анти тромботических препаратов. Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. «Альфа Виста» Новосибирск. 2006. - Вып. 9. - С. 67–83.
11. Yoyer P. F., Gonda S., Bartbels M. et al. Thromboembolic complication in children with nephritic syndrome, risk and incidence. Acta Paediatr Scand 1986; 75: 804–810.
12. Abella E. M. Hemostatic problems associated with renal disease. Int J. Pediatr Hematol Oncol 1994; 1: 43–51.
13. Игнатова М.С., Коровина Н.А. Диагностика и лечение нефропатий у детей: Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - С. - 91–142.
14. Капустин С.И., Шмелева В.М., Салтыкова Н.Б., Паншина А.М. Роль генодиагностики при венозном тромбозе. Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии (материалы научно-практической конференции). - СПб, 2000. - С. 191.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Применение целекоксиба в послеоперационном периоде остеосинтеза суставов у больного гемофилией А

А. Н. Мамаев¹, А. П. Момот¹, Е. А. Распопова², Д. Е. Белозеров³, А. А. Коломиец², А. В. Чанцев²

¹ - Алтайский филиал ФГБУ «Гематологический научный центр Минздравсоцразвития РФ», Барнаул

² - ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Росздрава»

³ - КГУЗ «Алтайская краевая клиническая больница», г. Барнаул

У больных гемофилией с деформирующими поражениями крупных суставов в течение многих лет применяется метод остеосинтеза с помощью аппарата Елизарова, основанный на перфорации костей спицами с закреплением их к металлической основе, что позволяет распрямить деформированную конечность и раскрыть суставную щель. Остеосинтез аппаратом Елизарова является эффективным методом лечения гемофилической артропатии, однако в связи с необходимостью пролонгированной перфорации костей и мягких тканей спицами в ряде клинических ситуаций развиваются выраженный болевой синдром, отечность и воспаление. В этой связи остро стоит вопрос об использовании препаратов, способных уменьшить боль и воспаление, у больных гемофилией, поскольку большая часть нестероидных противовоспалительных препаратов потенциально способна провоцировать геморрагии у таких больных за счет нарушения функции тромбоцитов.

В последнее время в широкой клинической практике стали доступны специфические инги-

биторы циклооксигеназы (ЦОГ) 2-го типа [1-10]. Целекоксиб является одним из таких препаратов, который способен уменьшить воспаление и боль, за счет угнетения синтеза простагландинов, в частности, простагландина E₂ [1, 2]. При исследовании фармакодинамики этого препарата было установлено, что этот нестероидный препарат не препятствует нормальным физиологическим процессам в желудке, кишечнике, тромбоцитах, поскольку в терапевтических концентрациях у человека целекоксиб не ингибирует ЦОГ-1 [1-3]. Редуцирование побочных эффектов у этого препарата позволяет использовать его у пациентов, страдающих геморрагическими заболеваниями.

Авторами ниже представлено клиническое наблюдение, которое демонстрирует эффективность применения целекоксиба («Целебрекс», «Pfizer») у больного гемофилией.

Пациент М. И., 1985 года рождения, проживает в Казахстане, обследован в Алтайском филиале Гематологического научного центра РАМН. Из анамнеза заболевания установлено,

Коагил - VII

ЭПТАКОГ АЛЬФА (АКТИВИРОВАННЫЙ)
рекомбинированный фактор свертывания крови VII



**Первый отечественный фактор
свертывания крови, полученный
с помощью технологии
рекомбинантных ДНК**

*От новых технологий -
к высоким стандартам!*

ТЕХНОЛОГИЯ СТАНДАРТ

Производство и реализация широкого спектра
диагностических наборов для оценки гемостаза



Новинки 2011 года



В 2009 году система менеджмента качества ООО фирмы
«Технология-Стандарт» сертифицирована на соответствие
требованиям ISO 9001:2008 и ГОСТ ИСО 9001-2008.

Почтовый адрес: 656055, Россия, Барнаул, а/я 3603. Адрес производства: 656037, Россия, Барнаул,
пр-кт Калинина, 116/95. Тел./факс: (3852) 229-937, 229-938, 229-939, 271-300, 271-101.
E-mail: mail@tehnologia-standart.ru, www.tehnologia-standart.ru.

Представительство в Москве: М. «Текстильщики», ул. Шоссейная, д. 1, корп. 2. Тел./факс: (495)
730-41-69, 974-64-14, 730-18-19, 974-64-00, (499) 179-88-14. E-mail: tech-standart@yandex.ru

что больной состоит на диспансерном учете по поводу гемофилии А с детского возраста. Заболевание проявляется частыми гемартрозами, грубой гемофилической артропатией и гемorragиями другой локализации. На момент осмотра не способен к самостоятельному передвижению. Неоднократно находился на стационарном лечении в различных гематологических отделениях Казахстана. Режим применения концентратов фактора VIII был всегда по требованию (применял криопреципитат, плазменные и рекомбинантные концентраты), профилактическая терапия концентратами не проводилась. Инфицирование вирусом гепатита В регистрируется с 2005 года. По данным амбулаторной карты, в 2005 году в Павлодаре был выявлен эпизод циркуляции ингибитора к коагуляционному фактору VIII. По результатам обследования, выполненного в Алтайском филиале ГНЦ РАМН, у больного имеется глубокое снижение концентрации фактора VIII, ингибитор к антигемофильному глобулину не определяется, результаты гесовейтесты удовлетворительные. На основе жалоб, анамнестических, физикальных и лабораторных данных был сформулирован диагноз: гемофилия А, тяжелое течение, гемофилическая артропатия обоих коленных суставов тяжелой степени.

Больному был выполнен остеосинтез обо-

их коленных суставов на фоне применения концентратов коагуляционного фактора VIII. Операция прошла без каких-либо осложнений. Однако в послеоперационном периоде сохранялись выраженный болевой синдром, отечность обеих конечностей в области послеоперационной раны. С целью обезболивания уже в раннем послеоперационном периоде у больного гемофилией М. И. был применен целекоксиб per os. Для изучения влияния этого препарата на параметры гемостаза пациенту исходно было проведено исследование коагуляции с определением индуцированной агрегации тромбоцитов АДФ, адреналином, результаты которого представлены в таблице 1. Как следует из представленной таблицы, агрегация тромбоцитов у больного М. И. до применения препарата была нормальной. В течение 3 недель ежедневного применения целекоксиба продолжалось динамическое исследование системы гемостаза с исследованием агрегации тромбоцитов. По данным исследования системы гемостаза, в течение времени лечения изучаемым препаратом не было выявлено значительных изменений изучаемых параметров агрегации тромбоцитов, что демонстрирует отсутствие значимого влияния препарата на тромбоцитарный гемостаз.

Таблица 1.

Исследование системы гемостаза у больного М. И.

Дата обследования	Уровень коагуляционного VIII фактора, %	Агрегация тромбоцитов		АПТВ, с	ПВ, с	ТВ, с	Фибриноген, г/л
		АДФ, %	Адреналин, %				
Контроль	50-150%	70-80%	70-80%	32 сек.	12 сек.	15 сек.	2-4 г/л
4.04.2009	5,5	–	–	49	13	16	2,5
9.04.2009	–	70	71	–	–	–	–
14.04.2009	15	–	–	45	12	15	2,4
16.04.2009	15	–	–	41	14	17	3,9
18.04.2009	8	–	–	44	12	16	4,1
24.04.2009	1,5	–	–	53	13	15	2,9
28.04.2009	3,0	–	–	59	12	17	2,7
29.04.2009	2,0	80	90	61	13	16	2,8

Таким образом, после применения препарата у пациента М. И. отмечалось снижение болевого синдрома, увеличение двигательной активности, а также улучшилось общее самочувствие. Кроме того, применяемый целекоксиб

не вызвал нежелательных побочных эффектов, в том числе кровоточивость, что свидетельствует о возможности безопасного применения изучаемого препарата для подобных проблемных пациентов.

Список литературы

1. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. // Москва, ЭКО-ПРЕСС, 2009. – 178 с.
2. Camu F. The role of COX-2 inhibitors in pain modulation. // Drug. – 2003. – 63 (suppl.). – P. 1–7.
3. Chen L., Elliott R., Ascroft D. Systematic review of the analgesic efficacy and tolerability of COX-2 inhibitors in post-operative pain. // J. Clin. Pharm. Ther. – 2004. – 29. – P. 215–229.
4. Geba G.P., Weaver A.L., Polis A.B., Dixon M.E., Schnitzer T.J. Vioxx, Acetaminophen, Celecoxib Trial (VACT) Group. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee: a randomized trial. // JAMA. – 2002. – 287. – P. 64–71.
5. Gimbel J., Brugger A., Zhao W., Verburg K., Geis G. Efficacy and tolerability of celecoxib versus hydrocodone/acetaminophen in the treatment of pain after ambulatory orthopedic surgery in adults. // Clin. Ther. – 2001. – 23(2). – P. 228–241.
6. McKenna F., Borenstein D., Wendt H., Wallemark C., Lefkowitz J.B., Geis G.S. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee. // Scand. J. Rheumatol. – 2001. – 30. – P. 11–18.
7. Romsing J., Moiniche S. A systematic review of COX-2 inhibitors compared with traditional NSAIDs, or different-2 inhibitors for post-operative pain. // Acta Anaesthesiol. Scand. – 2004. – 48. – P. 525–546.
8. Schug S., Manopas A. Update on the role of non-opioids for postoperative pain treatment. // Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. – 2007. – 21(1). – P. 15–30.
9. Singh G., Fort J.G., Goldstein J.L., et al.; SUCCESS-I Investigators. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. // Am. J. Med. – 2006. – 119. – P. 255–266.
10. Straube S., Derry S., McQuay H., Moore R. Effect of preoperative Cox-II-selective NSAIDs (coxibs) on postoperative outcomes: a systematic review of randomized studies. // Acta Anaesthesiol. Scand. – 2005. – 49. – P. 601–613.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Научно-практический журнал «Гемостазиология» – печатное издание для гематологов, врачей-лаборантов и других специалистов, занимающихся проблемами системы гемостаза. Журнал публикует оригинальные статьи по фундаментальным, прикладным, клиническим и экспериментальным исследованиям, а также клинические наблюдения, лекции, дискуссии, обзоры литературы и другие информационные материалы, посвященные актуальным проблемам системы гемостаза. Основные разделы журнала: «Передовая статья», «Оригинальные исследования», «Новые медицинские технологии», «Лекции», «Современные лекарственные препараты», «Случай из практики».

Решение о публикации статей принимается редакционной коллегией на основании мнения независимых рецензентов. Редакция оставляет за собой право редактировать статьи. **Авторам публикаций будет обеспечена бесплатная подписка в течение года за счет издателя (подписка будет оформлена на учреждение, из которого исходит рукопись).**

Общие правила оформления рукописи

Рукопись публикации необходимо предоставить в редакцию в двух экземплярах. На первой странице первого экземпляра должна быть виза руководителя учреждения, заверенная печатью. Кроме того, в рукописи следует предоставить информацию о месте работы, должностях, научных званиях авторов, а также все их подписи. Важно также отдельно указать фамилию, имя, отчество, телефон, почтовый адрес и e-mail автора, ответственного за переписку с редакцией.

К работе прилагается письмо-сопровождение, подтверждающее передачу прав на публикацию, с указанием того, что данный ма-

териал соответствует этическим стандартам биоэтического комитета учреждения. В сопроводительных письмах публикаций, описывающих эксперименты на животных, важно указать, что они проводились в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. № 755).

Копии всех материалов должны храниться у авторов публикации.

Разделы публикации

Оригинальная публикация должна включать следующие разделы: введение, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение (выводы), литература. В обзорах, лекциях, передовых статьях, описаниях клинических случаев возможна другая структура.

Особенности печати экземпляра рукописи

Печатать текст и остальные компоненты статьи следует на бумаге формата А4 с размером полей не менее 2 см справа, слева, сверху и внизу, на одной стороне листа через 1 междустрочный интервал, используя шрифт Times New Roman, размер 12 пунктов. Страницы должны быть пронумерованы арабскими цифрами, начиная с титульной. Общий объем оригинальной статьи не должен превышать 12, обзорной работы – 15, кратких сообщений – 4 страниц машинописного текста.

Иллюстрации

Рисунки, графики, схемы, фотографии представляются в двух экземплярах, нумеруют-

ся. При необходимости следует указать ориентацию рисунка, подписав «верх». Подписи к иллюстрациям прилагаются на отдельном листе с указанием номера рисунка. Для ранее опубликованных иллюстраций необходимо указать оригинальный источник и представить письменное разрешение на воспроизведение от их автора.

Таблицы

Таблицы нумеруются, если их число более одной, и последовательно цитируются в тексте. Каждый столбец должен иметь краткий заголовок, пропуски в строках (за отсутствием данных) обозначаются знаком тире. На данные из других публикаций необходима ссылка. Дублирование одних и тех же сведений в тексте, графиках, таблице недопустимо.

Сокращения

Следует ограничиться общепринятыми сокращениями (ГОСТ 7.12-93 для русского и ГОСТ 7.11-78 для иностранных европейских языков), избегая новых без достаточных на то оснований. Аббревиатуры расшифровываются при первом использовании терминов и остаются неизменными по всему тексту. Сокращения, аббревиатуры в таблице разъясняются в примечании.

Библиографические ссылки

Ссылки должны быть четко сверены с оригиналами и приведены под заголовком «Литература» на отдельном листе в порядке цитирования либо в алфавитном порядке для обзоров литературы. В тексте ссылки нумеруются в квадратных скобках: [1], [3-6], [8, 9]. Библиографическое описание выполняется на основе ГОСТ 7.1-2003 («Библиографическая запись. Библиографическое описание»).

Авторство

Данные об авторах указываются в последовательности, которая определяется их совместным решением и подтверждается подписями. Иные лица, внесшие вклад в выполнение работы, недостаточный для признания авторства, но оказавшие техническую, финансовую, интеллек-

туальную помощь, должны быть перечислены (с их письменного согласия) в разделе «Выражение признательности» после текста статьи.

Электронная версия

К рукописи, принятой для публикации, должен быть приложен окончательный электронный вариант статьи и иллюстративного материала на CD-диске. Публикация предоставляется в текстовом редакторе Word for Windows (RTF); таблицы и графики – в Microsoft Excel (XLS); фотографии и рисунки – в формате TIF с разрешением не менее 300 точек, векторные изображения – в EPS, EMF, CDR. Размер изображения должен быть не менее 4,5х4,5 см, а по площади занимать не более 100 см². Диск должен быть четко подписан (автор, название статьи).

Адрес редакции

656024, Россия, Алтайский край,
г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1,
ГУЗ «Краевая клиническая больница».
E-mail: amamaev@yandex.ru

Рукопись публикации и ее электронный вариант следует направлять главному редактору или заместителю главного редактора: Главный редактор – д. м. н., профессор А. П. Момот, тел./факс: (3852) 689-800; Заместитель главного редактора – д. м. н., А.Н. Мамаев, тел./факс: (3852) 689-880.

