

Научно-практический журнал

«ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ»

№1 - 2012



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. Л. П. Папаян (Санкт-Петербург);

д.м.н., проф. О. П. Плющ (Москва);

д.м.н., проф. Т. И. Поспелова (Новосибирск);

д.б.н., проф. Е. В. Ройтман (Москва);

член-корр. РАМН, д.м.н., проф. А. Г. Румянцев (Москва);

д.м.н., проф. В. М. Чернов (Москва);

член-корр. РАМН, д.м.н., проф. Я. Н. Шойхет (Барнаул).

Корректор:

А. В. Жукова.

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: +7 (3852) 689-880, e-mail: amamaev@yandex.ru

Тираж: 750 экземпляров.



Передовая статья

Кузник Б. И., Витковский Ю. А., Гвоздева О. В.,
Солпов А. В., Роднина О. С.

Состояние иммунитета, гемостаза и лимфоцитарно-тромбоцитарно-эритроцитарных взаимоотношений при диффузном токсическом зобе. 3

Оригинальные исследования

Кузник Б. И., Порушничак Д. Е., Порушничак Е. Б.,
Солпов А. В., Роднина О. С., Витковский Ю. А.

Состояние лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии у больных ишемической болезнью сердца 15

Момот А. П., Григорьева Е. В., Цывкина Л. П.,
Панов М. Ю., Меркулов И. В.

Лабораторное мониторирование эффектов дабигатрана этексилата при профилактике венозных тромбозов после эндопротезирования тазобедренного сустава 19

Смирнова Ю. В., Суворова А. В., Зорькина А. В., Смирнов К. В.

Состояние сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза при патологической извитости внутренних сонных артерий у детей 24

Петриков А. С., Шойхет Я. Н., Белых В. И., Котовщикова Е. Ф.,
Перегудова И. Г., Костюченко Г. И.

Роль генетических полиморфизмов в развитии тромбозов глубоких вен 30

Ольховский И. А., Субботина Т. Н., Петухова А. В., Ковалев А. В.

Группы крови АВО и генетические полиморфизмы склонности к тромбофилии по данным красноярского регистра 34

Современные медицинские технологии

Евстафьева И. И., Поддубный И. В., Исаев А. А.,
Свирин П. В., Донюш Е. К.

Преимущества и результаты лапароскопической спленэктомии у детей с хронической иммунной тромбоцитопенической пурпурой 41

Чанцев А. В., Распопова Е. А., Мамаев А. Н., Момот А. П.

Опыт ортопедо-хирургической реабилитации больных гемофилией 48

Современные лекарственные препараты

Зенин С. А., Перегудов И. С.

Роль антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий 57

Обзоры / Лекции

Воробьев Р. И., Шумахер Г. И., Хорева М. А., Казызаева А. С.

Атеросклероз и дисфункция эндотелия 63

Информация для авторов 74

Коагулометры для современных лабораторий



Destiny Plus
до 180 тестов ПВ/час

Производительность и универсальность

Автоматические анализаторы Tsoag

- оптические и механические детекторы
- объем реакционной смеси 75 мкл
- любые клоттинговые, хромогенные и турбидиметрические тесты



Destiny Max
до 350 тестов ПВ/час



Humacot Junior
1 канал



Humacot Duo Plus
2 канала



Простота и надежность

Механические коагулометры Tsoag

- гемолиз, иктеричность и липемия проб не влияют на результат
- любые клоттинговые тесты (в т.ч. факторы свертывания и другие)

Гибкость и экономичность

Оптические коагулометры Huma

- объем реакционной смеси 75 мкл
- любые клоттинговые, хромогенные и турбидиметрические тесты (в т.ч. Д-димер, факторы свертывания, протеины С и S, антитромбин III и другие)

KC 1 Delta
1 канал



KC 4 Delta
4 канала



АНАЛИТИКА
в ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ С 1989 ГОДА

ЗАО «АНАЛИТИКА», Москва
тел./факс (495) 737 0363, 748 1168
www.analytica.ru, info@analytica.ru

ЗАО «Аналитика» — эксклюзивный представитель
компаний Tsoag (Ирландия) и Huma (Германия) в РФ

**От новых технологий –
к Высоким стандартам!**

а/я 1351, 656037,
Алтайский край, Россия, Барнаул,
пр-кт Калинина, 116/95.
Тел./факс: (3852) 22-99-37, 22-99-
38, 22-99-39, 27-11-01, 27-13-00.
E-mail: mail@tehnologia-standart.ru,
www.tehnologia-standart.ru.

ТЕХНОЛОГИЯ  СТАНДАРТ

ТЕХНОЛОГИЯ  СТАНДАРТ





ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Состояние иммунитета, гемостаза и лейкоцитарно-тромбоцитарно-эритроцитарных взаимоотношений при диффузном токсическом зобе

Б. И. Кузник, Ю. А. Витковский, О. В. Гвоздева, А. В. Солпов, О. С. Роднина

ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия»

Резюме

Установлено, что при диффузном токсическом зобе (ДТЗ) изменения в состоянии клеточного и гуморального иммунитета, агрегационной активности тромбоцитов на действие АДФ, адреналина, коллагена и ристомидина, свертывающей системы крови и фибринолиза, а также лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) носят двухфазный характер: наряду с повышением наблюдается значительное снижение изучаемых тестов.

Тест ЛТА является объективным показателем, отражающим состояние как иммунитета, так и гемостаза. Снижение ЛТА при ДТЗ служит неблагоприятным признаком, свидетельствующим об усилении аутоагрессии.

При ДТЗ резко возрастает содержание лейкоцитарно-эритроцитарных и эритроцитарно-тромбоцитарных агрегатов.

Summary

It was established that changes in patients with hyperthyroidism the cellular and humoral immunity, ADP-, epinephrine-, collagen-, ristocetin-induced platelet aggregations, blood coagulation, fibrinolysis, lymphocyte-platelet adhesion are characterized by two phases: the increase and decrease of these parameters. Observed that lymphocyte-platelet test is an objective index of immunity and haemostasis. Decrease of lymphocyte-platelet adhesion is a bad sign that testifying the autoaggression.

Graves' Disease is characterized by sharp increase in the content of leukocyte-erythrocyte and erythrocyte-platelet aggregates.

В настоящее время не подлежит сомнению, что многие заболевания щитовидной железы являются по своему патогенезу аутоиммунными. Эксперты ВОЗ относят к ним диффузный токсический зоб и аутоиммунный тиреоидит. Диффузный токсический зоб (ДТЗ), иначе болезнь Грейвса, служит примером классического аутоиммунного заболевания щитовидной железы [4, 17]. В результате нарушения иммунной толерантности аутореактивные лимфоциты инфильтрируют паренхиму щитовидной железы, распознавая ряд антигенов, представляемых антиген-презентирующими клетками — АПК [17, 42, 51, 52, 53]. В конечном итоге происходит антиген-специфичная стимуляция В-лимфоцитов, в результате чего начинается продукция стимулирующих щитовидную железу антител, повышенный синтез и высвобождение тиреоидных гормонов, а также пролиферация тиреоцитов.

Известно, что нарушения иммунного статуса при ДТЗ касаются в основном Т-клеточного звена иммунитета. Рядом исследований [4, 17, 19] обнаружено, что при ДТЗ снижается абсолютное и относительное количество $CD3^+$ и $CD4^+$ и незначительно $CD8^+$ -лимфоцитов при повышении $CD16^+$ и $CD19^+$. Одновременно падает активность Т-регуляторных клеток ($CD4^+CD25^+$), что является показателем генетического дефекта у лиц, предрасположенных к развитию болезни Грейвса [28, 36, 52]. В недавнем исследовании S. B. Solerte et al. [53] выявлено, что у больных ДТЗ существует дефект NK-клеток. В то же время данные о сдвигах в клеточном и гуморальном иммунитете при ДТЗ весьма противоречивы и нуждаются в детализации и уточнении.

Известно, что система иммунитета тесно связана с системой гемостаза и образует единую гуморальную защитную систему организма [14, 21, 23, 24, 25, 26]. Изучению системы гемостаза при ДТЗ посвящено значительное число работ. В настоящее время установлено, что при ДТЗ кровоточивость при оперативном лечении тиреотоксического зоба, вне связи с анатомическими особенностями щитовидной железы, обусловлена сдвигами в гемостазе [31, 48, 54]. Есть и обратная связь: гемокоагуляционные сдвиги разного происхождения сопровождаются изменением функции щитовидной железы [16, 22].

Гемокоагуляционные сдвиги, не связанные

с дистиреозом, также могут сопровождаться изменениями функции щитовидной железы [20]. Гипокоагулемию при экспериментальном тиреотоксикозе связывают со снижением активности прокоагулянтов [50]. Однако четкого представления о механизме гемостатических сдвигов при гипертиреозе нет: несмотря на признание гипокоагулемии как причины кровоточивости при гипертиреозе, не исключается вторичное ее происхождение [6].

Вместе с тем, за последние годы интенсивно изучается феномен, получивший наименование лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА). Оказалось, что ЛТА — объективный показатель, характеризующий состояние как иммунитета, так и системы гемостаза [13, 14, 15, 21, 24, 25, 26]. В литературе появились первые сообщения о том, что при аутоиммунных заболеваниях увеличивается содержание как ЛЭА, так и ЭТА. Между тем исследование ЛТА при ДТЗ до последних дней не проводилось.

Важным показателем, отражающим состояние системы гемостаза, является количество образующихся агрегатов между лейкоцитами и эритроцитами (ЛЭА), а также эритроцитами и тромбоцитами (ЭТА) [3, 21]. Вместе с тем мы не нашли ни одной работы, в которой бы изучались лейкоцитарно-эритроцитарно-тромбоцитарные взаимоотношения при ДТЗ.

Изучению всех перечисленных выше процессов и посвящено настоящее исследование.

Характеристика больных

Нами обследованы больные, госпитализированные для операции: 101 женщина и 49 мужчин от 17 лет до 61 года с диагнозом ДТЗ. Учитывали данные пациентов с зобом II–IV степени с показаниями к оперативному вмешательству (тяжелая форма заболевания, рецидивирующее течение на фоне длительной тиреостатической терапии и лекарственная непереносимость мерказолила). У 73 из них диагностирован ДТЗ средней степени тяжести (ССТ), у 25 — тяжелая форма (ТФ). Размеры зоба оценивали пальпаторно, объем — с помощью УЗИ и компьютерной томографии. Пациенты получали обычное лечение: 1% раствор Люголя (30 капель 3 раза в день в течение 7 дней перед операцией); кардиоमे-таболики (рибоксин 2%, 5 мл внутривенно, раствор KCl 4%, 20 мл + 5% раствор глюкозы, 400 мл

внутривенно капельно); нозепам 0,01 — 1 табл. на ночь; мерказолил (прекращали за 3 суток до операции и не назначали при непереносимости); преднизолон (только пациентам с тяжелой формой тиреотоксикоза перед операцией).

Методы лабораторного обследования

Основные показатели иммунограммы изучались на проточном цитометре EpicsXL-MCL фирмы Beckman Coulter, США (реактивы Immunotech, Франция, поставка компании «Биохиммак»), сопределиением двухпараметрическом анализе поверхностных маркеров лейкоцитов CD3⁺, 4⁺, 8⁺, 16⁺, 56⁺, 19⁺, HLA-DR⁺. Концентрация иммуноглобулинов классов G, A, M определялась методом турбодиметрии с использованием поликлональных антииммуноглобулиновых антител (реактивы Sentinel Diagnostics, Италия) на биохимическом анализаторе Pronto, Италия. Исследовали общую свертываемость крови, скорость взаимодействия тромбин-фибриноген (ВТФ), число тромбоцитов, их агрегацию и реакцию высвобождения; активированное время рекальцификации (ABP); активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); протромбиновое и тромбиновое время, содержание антитромбина III (А-III) и протеина С, уровень РФМК и D-димеров. Количество тромбоцитов определяли в периферической крови с помощью гемоанализатора — сдвиги их потребления позволяют судить о скорости ВТФ. Агрегацию тромбоцитов исследовали на агрегометре «Биола». Записывалась спонтанная агрегация тромбоцитов, а также агрегация, индуцируемая АДФ (конечная концентрация 10 мкг/мл), коллагена (10 мг/мл); адреналина (10 мкг/мл) и ристомиици- на (10 мг/мл).

При анализе агрегатограмм учитывались следующие параметры:

1. По кривой среднего размера агрегатов.
 - Степень агрегации определялась как максимальное значение среднего размера агрегатов после добавления индуктора и измерялась в относительных единицах (ЕД).
 - Скорость агрегации определялась как максимальный наклон кривой среднего размера и измерялась в относительных единицах в минуту (ЕД/мин).

2. По кривой светопропускания.

- Степень агрегации вычислялась как максимальное приращение светопропускания после добавления индуктора и измерялась в процентах.
- Скорость агрегации определялась как максимальный наклон кривой светопропускания и измерялась в процентах в минуту (%/мин).

Все перечисленные методы изучения коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза изложены в современных руководствах [1, 2] и не нуждаются в детальном описании.

Определение показателя лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии проводили по методу, предложенному Ю. А. Витковским и соавт. [11], а число образуемых лейкоцитарно-эритроцитарных и эритроцитарно-тромбоцитарных агрегатов — по способу Д. И. Бельченко и соавт. [3]

Трийодтиронин (Т3), тетрайодтиронин (Т4) и тиреотропный гормон (ТТГ) определяли радиоиммунным методом (набор рию-Т3-ПГ и рию-Т4-ПГ).

Статистическая обработка данных проведена с использованием критерия Стьюдента, результаты представлены в виде М (среднее значение), m (средняя ошибка средней), SD (стандартное отклонение). С этой целью использована программа MS Excel.

Результаты и их обсуждение

Как показывают наши исследования, у больных ДТЗ снижено число лимфоцитов, а также клеток, несущих маркеры CD4⁺, CD8⁺. Одновременно у них снижалось относительное содержание Т-независимых (CD16⁺CD56⁺), Т-зависимых (CD3⁺CD16⁺CD56⁺), NK-клеток, Т-клеток и активных Т-лимфоцитов (CD3⁺HLA-DR⁺). Вместе с тем у таких больных было повышено соотношение CD4⁺/CD8⁺, что характерно для заболеваний, сопровождающихся иммуноагрессией [17, 34]. Кроме того, у этой категории больных значительно возрастало как абсолютное, так и относительное содержание В-лимфоцитов и уменьшалось соотношение Т/В (CD3⁺/CD19⁺) лимфоцитов. Уровень IgA и IgM у обследуемых больных снижался, тогда как концентрация IgG не претерпевала существенных изменений (таблица 1).

Таблица 1.

**Состояние клеточного и гуморального иммунитета
у больных диффузным токсическим зобом (M±SD)**

Показатель	Контроль (здоровые)	Больные
Лейкоциты	5922±925,2	6041,2±1463,3
Лимфоциты, % абс./мкл	35,1±9,3 2255,1±713,3	35,9±11,5 2087,9±782,6***
CD3 ⁺ , % абс./мкл	79,1±5,3 1662,3±468,6	74,9±7,5* 1546,6±600,5
CD4 ⁺ , % абс./мкл	49,2±7,8 973,1±377,5	49,5±6,9 975,6±373,0
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , % абс./мкл	27,3±6,5 561,2±214,7	22,8±5,3* 508,4±289,9
(CD4 ⁺ /CD8 ⁺)	1,9±0,8	2,3±0,7*
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , % абс./мкл	4,2±2,1 88,5±56,8	3,4±2,4 61,1±37,9*
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , % абс./мкл	9,3±5,7 211,6±139,5	7,8±4,2 156,2±86,2*
CD3 ⁺ CD19 ⁺ , % абс./мкл	9,3±2,5 194,2±70,6	15,2±8,3** 327,4±216,4*
Т-кл/В-кл (CD3 ⁺ /CD19 ⁺)	9,1±2,3	6,1±4,2**
CD3 ⁺ HLA-DR, % абс./мкл	4,3±3,7 79,4±57,0	2,0±1,3***26,7±21,3***
IgA, г/л	2,1±0,8	1,9±0,9
IgM, г/л	1,6±0,6	0,9±0,6***
IgG, г/л	12,7±2,8	12,9±4,8

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,005$, *** — $p < 0,001$.

В процессе анализа полученных результатов мы обратили внимание на чрезвычайный разброс у больных средних отклонений. В связи со сказанным все данные иммунограммы мы решили разделить на две подгруппы: 1) показатели выше нормы; 2) показатели ниже нормы (табл. 2).

Полученные данные свидетельствуют о том, что изменения иммунограммы у больных ДТЗ носят не однотипный характер. Нет никакого сомнения, что при ДТЗ имеется аутоагрессия. Об этом свидетельствуют многочисленные данные литературы [4, 17, 19, 37, 40, 49, 53], а также наши исследования. В то же время по мере прогрессирования заболевания наступает истощение отдельных пулов лимфоцитов. Скорее всего, уменьшение в крови числа лимфоцитов, несущих маркеры CD4⁺, CD19⁺ и особенно CD8⁺, может быть связано с уходом их в ткани, в результате чего должны усиливаться процессы ау-

тоагрессии и образования аутоантител к структурам щитовидной железы. Однако этот вопрос нуждается в дальнейшем тщательном изучении.

На 1–2-й день госпитализации (таблица 3) у больных с ДТЗ удлинены АВР, АЧТВ, не изменено протромбиновое время (МНО), укорочено тромбиновое время, снижено содержание А-III и намечается тенденция к уменьшению протеина С (хотя концентрация обоих антикоагулянтов не выходит за пределы нормы), но повышен уровень маркеров внутрисосудистого взаимодействия тромбина и фибриногена (ВТФ): РФМК, ПДФ и D-димера. Кроме того, у больных в сравнении со здоровыми увеличена в плазме концентрация факторов Р3 и Р4. Все это, вне всякого сомнения, свидетельствует о том, что гипокоагуляция при ДТЗ носит вторичный характер и связана с усилением непрерывного внутрисосудистого свертывания крови.

Таблица 2.

**Показатели системы иммунитета у больных ДТЗ в зависимости от исходного уровня
(повышение или понижение) в сопоставлении со здоровыми (M±SD)**

Изучаемые показатели	Здоровые	Больные	
		Повышенные показатели	Пониженные показатели
Лейкоциты	5922±925,2	7050,4±920,3***	5495,8±1049,4
Лимфоциты, % абс./мкл	35,1±9,3 2255,1±713,3	44,7±9,5*** 2957,2±762,2***	27,3±4,5*** 1610,5±407,1***
CD3+, % абс./мкл	79,1±5,3 1662,3±468,6	83,2±4,1 2260±387,9***	70,3±5,9*** 1244,2±327,2***
CD4+, % абс./мкл	49,2±7,8 973,1±377,5	59,7±6,5** 1426,4±199,7***	40,9±5,4*** 744,8±165,9***
CD3+CD8+, % абс./мкл	27,3±6,5 561,2±214,7	29,7±1,7** 950,5±124,8**	22,2±5,2** 361±102,3***
(CD4+/CD8+)	1,9±0,8	2,3±0,8***	1,7±0,2**
CD3+CD16+CD56+, % абс./мкл	4,2±2,1 88,5±56,8	7,7±4,9*** 186,8±58,9***	2,3±1,9*** 36,6±23,5***
CD3–CD16+CD56+, % абс./мкл	9,3±5,7 211,6±112,	13,3±1,4 320,2±134,8	6,4±2,8 122,1±49,5
CD3–CD19+, % абс./мкл	9,3±2,5 194,2±70,6	16,8±7,9*** 428,9±206,7***	6,0±2,2*** 137,8±38,6***
Т-кл/В-кл (CD3/CD19+)	9,1±2,0	16,8±7,9**	6,0±2,2***
CD3+ HLA-DR, % абс./мкл	4,3±2,7 97,4±63,6	4,9±1,1 208±75,0***	1,3±1,0*** 27,2±19,8***
IgA, г/л	2,1±0,8	3,0±0,6***	1,4±0,4***
IgM, г/л	1,6±0,6	—	1,0±0,6***
IgG, г/л	12,7±2,8	15,5±3,6**	9,7±2,0**

Примечание: * — $p<0,05$, ** — $p<0,005$, *** — $p=0,001$ — достоверность отличия между здоровыми и больными;
между группами больных $p=0,001$

Таблица 3.

Состояние системы гемостаза при ДТЗ (M±m)

Показатели	Здоровые	Больные
ABP, с	69,3±1,0	76,1±1,6*
АЧТВ, с	24,8±0,8	30,4±2,6*
Протромбиновое время, с	12,3±0,2	13,8±0,7
МНО	0,93±0,01	1,0±0,09
Тромбиновое время, с	16,9±0,4	13,5±1,3*
А-III, %	123,6±3,0	104,8±8,3*
РС, %	108±6,2	97,95±6,9
РФМК, мкг/мл	22,0±0,5	27,9±0,5*
D-D, мкг/мл	0,21±0,013	0,29±0,013*
Фибриноген, г/л	3,25±0,08	3,93±0,4*
Тромбоциты 10 ⁹ /л	258±11	225±21*

Обозначения: АВР — активированное время рекальцификации, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время плазмы, ПДФ — продукты деградации фибрина, РФМК — растворимые фибринмономерные комплексы, D-D — D-димеры, * — значимые отличия от здоровых.

При анализе исследований коагуляционного гемостаза у больных ДТЗ бросается в глаза значительный разброс полученных данных. Представленные сведения говорят о том, что большинство тестов у различных больных изменяется в разных направлениях: если у одних пациентов, судя по отдельным показателям, развивается гипер-, то у других — гипокоагуляция.

В частности, АЧТВ было укорочено у 11 и удлинено у 30, тромбиновое время было сокращено у 40 и удлинено у 1, фибриноген был повышен у 24 и понижен у 17 больных. В то же время увеличение в крови маркеров тромбинемии — концентрации РФМК и D-димера — свидетельствует о наличии у таких больных усиления постоянного внутрисосудистого свертывания крови.

Следующей нашей задачей явилось исследование агрегационной активности тромбоцитов. Эти данные представлены в таблице 4.

Статистическая обработка по средним данным позволяет сделать вывод, что у больных

ДТЗ имеется тенденция к повышению спонтанной агрегации тромбоцитов и значительно увеличена их способность к образованию агрегатов при внесении в качестве индукторов АДФ, коллагена, адреналина и ристомидина. Однако и в этих исследованиях можно видеть, что у одних больных агрегация могла быть повышенной, тогда как у других она оказалась сниженной. Как правило, у одного и того же больного имелось или повышение, или снижение агрегирующей способности тромбоцитов на все агрегирующие агенты. Однако из этого правила были и исключения: у одного и того же больного агрегация на один из агрегирующих агентов могла быть усиленной, тогда как на другой — ослабленной. Так, из 30 обследованных агрегация на АДФ была повышенной у 26 больных, а пониженной — у 4, на адреналин — повышенной у 25 человек, пониженной — у 5, на коллаген — повышенной у 28 пациентов, пониженной — у 2, на ристомидин — повышенной у 23 и пониженной — у 7.

Одной из задач наших исследований явилось изучение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии у больных с ДТЗ. Известно, что степень лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии зависит от функционального состояния лимфоцитов и кровяных пластинок. В связи с тем, что клетками, способными к адгезивному взаимодействию с тромбоцитами, являются Т-хелперы

Таблица 4.

**Агрегационная активность тромбоцитов
у больных диффузным токсическим зобом (M±SD)**

Виды агрегации	Средний радиус агрегатов				Светопропускание			
	Степень агрегации, ЕД		Скорость агрегации, ЕД/мин		Степень агрегации, %		Скорость агрегации, %/мин.	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Спонтанная	1,23±0,6	1,58±0,7*	0,2±0,04	0,33±0,2**	1,2±0,15	2,7±1,95***	1,43±0,9	3,93±5,5*
Стимулированная АДФ	5,9±2,9	8,7±3,3***	11,0±9,4	27,3±8,1***	25,69±17,6	80,5±22,8***	38,5±24,2	116,7±35,1***
Стимулированная коллагеном	5,34±2,1	8,15±2,5***	8,82±8,1	24,59±9,9***	42,63±30,7	113,3±24,3***	40,12±41,0	161,1±34,9***
Стимулированная адреналином	4,16±2,1	7,8±3,0***	3,55±2,9	9,4±7,7***	27,25±34,4	114,6±17,9***	19,23±16,6	84,9±19,5***
Стимулированная ристомидином	5,62±2,3	7,8±2,1***	6,35±4,0	21,28±8,5***	53,9±17,9	153,0±87,1***	31,9±11,6	174,2±71,4***

Примечание: 1 — контроль (здоровые); 2 — больные ДТЗ; * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,005$, *** — $p < 0,001$ — достоверность отличия между 1 и 2.

(CD4⁺) и натуральные киллеры (CD16⁺), расчеты велись следующим образом: нами определялось не только процентное и абсолютное содержание ЛТА, но и лимфоцитарно-тромбоцитарный индекс (ЛТИ — среднее число тромбоцитов, присоединившихся к одному лимфоциту), а также общее количество тромбоцитов, связанных с лимфоцитами. Кроме того, вычислялось процентное и абсолютное содержание клеток CD4⁺ и CD16⁺, способных взаимодействовать с тромбоцитами (таблица 5).

Из представленных данных следует, что при ДТЗ наблюдается значительное снижение абсолютного и относительного числа ЛТА и лимфоцитарно-тромбоцитарного индекса (ЛТИ). Одновременно отмечается резкое уменьшение процента и абсолютного количества Т-хелперов (CD4⁺), а также суммы Т-хелперов и NK-лимфоцитов, способных присоединять к себе тромбоциты. Все это свидетельствует о том, что при ДТЗ существуют более серьезные изменения со стороны иммунитета и гемостаза, чем это может показаться на первый взгляд при изучении иммунограммы, коагулограммы, а также агрегационной активности тромбоцитов. Более того, оказалось, что чем тяжелее протекает заболевание и чем выше содержание гормонов щитовидной железы, тем меньшее число лимфоцитов способно присоединять к себе тромбоциты.

Более тщательный анализ показал, что изменения ЛТА при ДТЗ носят неоднородный характер. Так, у 7 больных тест ЛТА оказался резко повышенным и составил $22,7 \pm 3,8$, тогда как у 24 человек он был снижен и равнялся $3,3 \pm 2,9$. Разумеется, такие же изменения касались и других показателей ЛТА.

Как же могут быть расценены эти данные?

Известно, что ДТЗ является аутоиммунным процессом, и все основные реакции клеточного и гуморального иммунитета в основном протекают в тканях. Из полученных нами данных невольно возникает предположение, что при ДТЗ изменения ЛТА носят двухфазный характер: вначале число агрегатов повышается, как это имеет место у больных с легкой степенью заболевания, а затем (преимущественно у больных с тяжелым и осложненным течением болезни) снижается.

Не вызывает никакого сомнения, что при ДТЗ непосредственно в щитовидной железе возникает нарушение целостности и функциональной активности эндотелия, из-за затрудняется экспрессия большинства адгезивных молекул. В результате этого нарушается кооперация и миграция клеток в зоне повреждения.

Между тем тромбоциты с одной стороны способны прилипать к субэндотелию, а с другой — к лимфоцитам. Прикрепление кровяных

Таблица 5.

Состояние лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии у больных ДТЗ (M±SD)

Исследуемые показатели	Контроль (здоровые)	Больные
Лимфоциты, мкл	2348±77	2084±492
ЛТА, %	14,11±1,1	5,7±4,2*
ЛТА/мкл	331,8±21,2	103,7±48,6*
ЛТИ	5,4±0,5	2,8±1,3*
Число тромбоцитов, принявших участие в ЛТА, в 1 мкл	1792,8±22,6	283,05±88,3*
Абсолютное содержание CD4 ⁺ /мкл	1028±93	894,6±313,3
% ЛТА по отношению к клеткам CD4 ⁺	32,2±3,3	11,35±3,5*
Абсолютное содержание CD4 ⁺ и CD16 ⁺ /мкл	1255,6±123,4	1070±351,5
% ЛТА по отношению к Тх+NK (CD4 ⁺ и CD16 ⁺)	26,5±1,6	10,1±2,8*

Примечание: ЛТА — лимфоцитарно-тромбоцитарные агрегаты, ЛТИ — лимфоцитарно-тромбоцитарный индекс,

* — $P < 0,05$.

пластинок к поврежденной поверхности снижает реакцию лимфоцитов на коллаген как антиген. Одновременно с этим тромбоцит отчасти компенсирует недостающую антигенпрезентирующую функцию, утраченную в связи с повреждением эндотелия. Из тромбоцитов высвобождается IL-1, благодаря чему усиливается их контакт с лимфоцитами. Под воздействием IL-1 повышается продукция IL-2, стимулирующего функцию Т-хелперов второго клона (Th2), и натуральных киллеров (CD16⁺). Следует заметить, что IL-2 является специфическим индуктором адгезивной молекулы ICAM-1, рецептор которой находится на мембране лимфоцита. Таким образом, активированные лимфоциты, усиленно адгезирующие тромбоциты, благодаря ретракции последних, продвигаются дальше через поврежденную сосудистую стенку вглубь к месту развития аутоиммунных реакций [13, 14, 15].

Но тромбоциты обладают и иными свойствами. Они не только усиливают миграцию Th (CD4⁺) и NK-лимфоцитов, но и способствуют проникновению в ткани Т-киллеров (CD8⁺) и В-лимфоцитов. При этом они могут уменьшать иммуносупрессивный ответ Th и увеличивать клеточную пролиферацию Тс и их цитотоксич-

ность. Кровяные пластинки стимулируют изотипирование и продукцию антител В-клетками, а также повышают эффективность цитолитической активности NK-лимфоцитов [46].

Следовательно, уменьшение числа ЛТА, связанное с их уходом из кровотока в ткани при ДТЗ, является явно неблагоприятной реакцией, усиливающей аутоиммунные процессы. Вот почему одной из задач при лечении ДТЗ является нормализация функций иммунной системы, в том числе воздействие на процессы, направленные на нормализацию лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии.

Полученные данные свидетельствуют о том, что исследование ЛТА становится особенно ценным при одновременном определении показателей клеточного иммунитета. В подобных ситуациях ЛТА помогает более точно оценить те сдвиги, которые возникают в иммунитете, и сделать заключение о необходимости применения иммуномодулирующей терапии.

В заключительной серии исследований мы проследили, как у больных ДТЗ изменяется содержание лейкоцитарно-эритроцитарных (ЛЭА) и эритроцитарно-тромбоцитарных (ЭТА) агрегатов (таблица 6).

Таблица 6.

Взаимодействие лейкоцитов с эритроцитами и эритроцитов с тромбоцитами у больных диффузным токсическим зобом (M±SD)

Контингент обследованных	Эритроцитарно-тромбоцитарные агрегаты	Лейкоцитарно-эритроцитарные агрегаты					
		2	3	4	5	6	сумма
Здоровые	0	0,19±0,3	0,5±0,6	0,25±0,5	0,44±0,8	0,13±0,3	1,51±0,5
Больные	0,11±0,3	0,78±0,8*	2,1±1,3**	3,2±1,6***	1,67±0,9**	0,3±0,7	8,05±1,06*

Примечание: 2, 3, 4, 5, 6 — число эритроцитов, присоединенных к 1 лейкоциту; * — $p < 0,05$, *** — $p = 0,001$

Наши наблюдения показали, что у здоровых людей практически не встречается образование агрегатов эритроцитов с тромбоцитами. В то же время у больных можно было обнаружить соединение эритроцитов с одним, двумя и даже тремя тромбоцитами.

Число лейкоцитов, образующих агрегаты с эритроцитами, у здоровых людей не велико и в сумме немногим больше 1%. У больных же количество таких агрегатов возрастает в 5,3 раза. Особенно следует указать, что у больных ДТЗ значительно увеличивается количество лейкоци-

тов, способных присоединять 4, 5, 6 и более эритроцитов. Среди лейкоцитов преимущественно взаимодействуют с эритроцитами нейтрофилы, далее следуют моноциты, хотя встречаются лимфоциты и даже эозинофилы. Безусловно, увеличение числа таких агрегатов является явно неблагоприятным фактором, способствующим нарушению реологических свойств крови.

Нет никакого сомнения, что образовывать ЛЭА способны активированные лейкоциты, экспрессирующие в отдельных случаях (моноциты, нейтрофилы?) TF [20, 21, 26]. Кроме того, лей-

коциты экспрессируют адгезивные молекулы и выделяют протеолитические ферменты, что способствует разрушению окружающих тканей и усилению процессов коагуляции. Неблагоприятным фактором является наличие экзоцитарного лизиса эритроцитов, встречающегося довольно часто в ЭЛА и ведущего к отрыву клеточных мембран с образованием микровезикул, несущих отрицательно заряженные фосфолипиды, на которых разворачиваются процессы образования фибриновых сгустков [20, 21].

Неблагоприятное действие активированных лейкоцитов на ткани щитовидной железы может осуществляться благодаря усилению нейтрофильными гранулоцитами и моноцитами свободно-радикальных процессов. В частности, установлено, что высвобождение миелопероксидазы из азурофильных гранул нейтрофилов ведет к перераспределению активных форм кислорода, благодаря чему возрастает цитотоксическая активность клеток. Кроме того, миелопероксидаза участвует в образовании в нейтрофилах мощного окислителя — хлорноватовой кислоты, при взаимодействии которой с липидными радикалами могут образовываться активные галоидные радикалы. Все это в конечном итоге может сопровождаться не только подавлением гликолиза и разобщением окислительного фосфорилирования, но и угнетением основных мембрансвязанных ферментов. Наконец, снижение активности глутатионредуктазы в нейтрофилах может быть обусловлено торможением гликолиза и ферментов пентозофосфатного пути соединениями альдегидной природы, что сопровождается накоплением лактата в клетках и снижением уровня НАДФ.Н, необходимого для восстановления окисленного глутатиона. В то же время падение уровня глутатиона приводит к окислению сульфгидрильных групп белков эритроцитарных мембран и внутрисосудистому разрушению эритроцитов [5–8]. Не менее сильное повреждающее действие непосредственно на ткань мозга оказывают протеиназы (в том числе и металлопротеиназы) лейкоцитов.

Следует напомнить, что при ДТЗ отмечается резкое усиление процессов ПОЛ в эритроцитах, тромбоцитах и плазме, а также снижение антиоксидантной защиты [9, 22, 32, 33].

Кроме того, высвобождение из разрушающихся эритроцитов АДФ и появление оскол-

ков клеточных мембран (микровезикуляция), обладающих свойствами парциальной тромбопластина [20, 21], замыкает порочный круг, способствующий агрегации тромбоцитов, формированию фибриновых сгустков и, как следствие, ухудшению течения патологического процесса.

При сравнении показателей иммунограммы, коагулограммы, сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, а также ЛТА нетрудно увидеть их принципиальное сходство — все они при развитии патологического процесса протекают в две фазы. Усиление иммунитета может сменяться его депрессией, ускорение свертываемости крови — коагулопатией потребления, увеличение спонтанной агрегации тромбоцитов приводит к потреблению кровяных пластинок и возникновению вторичной гипоагрегации на действие различных лигандов, активация фибринолиза сопровождается истощением фибринолитических агентов и последующим его торможением, усиление ЛТА приводит в конечном итоге к миграции агрегатов в ткани. Что же касается образования ЛЭА и ЭТА, то их содержание при диффузном токсическом зобе всегда возрастает.

Выводы

1. При диффузном токсическом зобе изменения в клеточном иммунитете, определяемом в крови, носят двухфазный характер: вслед за усилением аутоагрессии отмечается ее снижение, что может быть обусловлено уходом лимфоцитов в ткани, где они осуществляют свои основные функции.

2. При диффузном токсическом зобе отмечается усиление спонтанной агрегации тромбоцитов, в то время как агрегация кровяных пластинок на АДФ, коллаген, адреналин и ристомин может быть как повышенной, так и вторично пониженной.

3. У больных диффузным токсическим зобом наблюдается развитие вторичной гипокоагуляции, сопровождаемой увеличением в крови маркеров тромбинемии, повышением концентрации растворимых фибринмономерных комплексов и D-димера.

4. Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия (ЛТА) и лимфоцитарно-тромбоцитарный индекс (ЛТИ) при диффузном токсическом зобе снижается, что обусловлено уходом коагратов

в ткани и усилением аутоагрессии. Тест ЛТА является важным дополнением к иммунограмме и коагулограмме, позволяющим более объективно оценить состояние клеточного иммунитета и адгезивной функции лимфоцитов.

5. При диффузном токсическом

зобе отмечается значительное увеличение числа лейкоцитарно-эритроцитарных и эритроцитарно-тромбоцитарных агрегатов, что не только отражается на состоянии микроциркуляции, но и способствует усилению гиперкоагуляции и аутоагрессии.

Список литературы

1. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. – Томск. – 1980. – 310 с.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – Москва: Из-во «Ньюдиамед». – 2001. – 285 с.
3. Бельченко Д.И., Есипов А.В., Кривошеина Е.Л. Активация межклеточных взаимодействий в циркулирующей крови и микроциркуляция // Региональное кровообращение и микроциркуляция. – 2005. – № 4. – С. 53–57.
4. Бубнова Л.Н., Глазанова Т.В. Сравнительная характеристика иммунных нарушений у больных с диффузным токсическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом // Тезисы научно-практической конференции «Клиническая эндокринология — достижения и перспективы», посвященной 80-летию со дня рождения проф. Д.Я. Шурыгина. – 2003. – С. 169–170.
5. Бышевский А.Ш., Галян С.Л., Ральченко И.А. и др. Гипертиреоз и гемостаз (обзор литературы) // Научный вестник Тюменской медицинской академии. – 1999. – № 2. – С. 3–7.
6. Бышевский А.Ш., Галян С.Л., Алборов Р.Г. и др. Коррекция гемостатических сдвигов в акушерстве, хирургии и эндокринологии антиоксидантами // Матер. Международного симпозиума «Молекулярные механизмы регуляции функции клетки». – Тюмень. – 2005. – С. 249–253.
7. Бышевский А.Ш., Галян С.Л., Дементьева И.А. и др. Тромбоциты (состав, функции, биомедицинское значение) // Тюмень: МАИ (Тюменское отделение), Объединение биохимиков Урала и Западной Сибири, 1996. – 250 с.
8. Бышевский А.Ш., Галян С.Л., Сулкарнаева Г.А. и др. Коррекция гемостатических сдвигов в акушерстве, хирургии и эндокринологии антиоксидантами // Матер. Международного симпозиума «Молекулярные механизмы регуляции функции клетки». – Тюмень. – 2005. – С. 249–253.
9. Бышевский А.Ш., Галян С.Л., Шаповалов П.Я. Витамины, внутрисосудистое свертывание крови и липидпероксидация // Москва: Медицина. – 2006. – 77 с.
10. Винокурова Е.А. Гемостаз при оперативных вмешательствах в гинекологической практике // М.: Медицина. – 2006. – 102 с.
11. Витковский Ю.А., Ильиных Л.В., Кузник Б.И., Солпов А.В. Состояние иммунитета и лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при раке гортани // Медицинская иммунология. – 2007. – № 6. – С. 633–639.
12. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования // Иммунология. – 1999. – № 4-6. – С. 37.
13. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Взаимодействие лейкоцитов и тромбоцитов с эндотелием и ДВС-синдромом // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2006. – № 1. – С. 15–28.
14. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии // Медицинская иммунология. – 2006. – № 6. – С. 745–752.
15. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В., Шенкман Б.З. Влияние интерлейкинов 1 β , 2, 10 и 16 на взаимодействие лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов с экстрацеллюлярным матриксом // Иммунология. – 2006. – № 3. – С. 141–143.
16. Георгиева С.А. Гормоны, тканевые и клеточные механизмы системы гемостаза // Система свертывания крови и фибринолиз. – Саратов, 1975. – С. 35–39.
17. Дедов И.И., Трошина Е.А., Антонова С.С. и др. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы // Пробл. эндокринологии. – 2002. – № 2. – С. 6–13.
18. Детинкина Г.Н., Дынкина И.М., Тюрин Ж.Н., Шумабатина Л.Ф. Предложения по унификации методов исследования системы гемостаза // Лаб. дело. – 1984. – № 4. – С. 225–232.
19. Жигжитова Е.Б. Патогенетическая иммуннокоррекция тималином у больных диффузным токсическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – Чита. – 2002. – 22 с.

20. Зубаиров Д.М., Зубаирова Л.Д. Микровезикулы в крови, функция и их роль в тромбообразовании. – М.: Геотар-Медиа, – 2009. – 168 с.
21. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита. – «Экспресс-издательство». – 2010. – 832 с.
22. Кузник Б.И., Бышевский А.Ш., Витковский Ю.А., Гвоздева О.В. Состояние иммунитета, гемостаза, процессов ПОЛ и лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при диффузном токсическом зобе // Тромбоз, гемостаз, реология. – 2008. – № 2. – С. 27–35.
23. Кузник Б.И., Васильев В.Н., Цыбилов Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. – М.: Медицина. – 1999. – 320 с.
24. Кузник Б.И., Витковский Ю.А., Ключерева Н.Н. и др. Влияние вилона на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию при сахарном диабете I типа // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2007. – № 3. – С. 19–26.
25. Кузник Б.И., Ключерева Н.Н., Исакова Н.В. Влияние вилона на состояние иммунитета и гемостаза у больных сахарным диабетом разного возраста // Успехи геронтологии. – 2007. – № 2. – С. 106–115.
26. Кузник Б.И., Цыбилов Н.Н., Витковский Ю.А. Единая клеточно-гуморальная система защиты организма // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2005. – № 2. – С. 3–16.
27. Мецлер Д. Биохимия. Химические реакции в живой клетке. – М.: Мир, 1980. – Т. 1. – 407 с.
28. Петунина Н. Факторы прогноза консервативной терапии диффузного токсического зоба // Врач. – 2005. – № 3. – С. 62–63.
29. Рудницкая Т.А. Частота, значимость и коррекция гипергомоцистеинемии при сахарном диабете 2 типа: Автореферат дисс. ... к.м.н. – Барнаул. – 2003. – 22 с.
30. Самаль А.Б., Черенкевич С.Н., Хмара Н.Ф. рН среды как фактор регуляции функциональных свойств тромбоцитов // Гематол. и трансфузиол. – 1989. – № 2. – С. 35–38.
31. Сулкарнаева Г.А., Рудзевич А.Ю., Шаповалова Е.М., Шидин А.В. Гемостатические сдвиги при разных тиреоидных состояниях в зависимости от интенсивности процессов перекисного окисления липидов // Сб. «Теория и методология современного научного исследования Тюменского региона». – Тюмень: ТОГИРРО. – 2003. – С. 119–120.
32. Ушкалова В.Н., Иоанидис Н.В., Деева З.М. и др. Комплексный анализ липидов крови спектрофотометрическим, флуориметрическим и кинетическим методами // Лаб. дело. – 1987. – № 6. – С. 446–460.
33. Ушкалова В.Н. Свободнорадикальное окисление липидов в эксперименте и клинике. – Изд-во ТГУ. – Тюмень. – 1997. – С. 5–21.
34. Фадеев В.В. Болезнь Грейвса // РМЖ. Метаболический синдром. – № 27. – 2002. – С. 1262–1265.
35. Фадеев В.В., Бузиашили И.И., Абрамова Н.А. и др. Отдаленные результаты консервативного и хирургического лечения токсического зоба // Пробл. эндокринологии. – 2004. – Т. 50. – № 6. – С. 3–9.
36. Фадеев В.В., Абрамова Н.А. Консервативное лечение болезни Грейвса: маркеры рецидива и ремиссии // Пробл. эндокринологии. – 2005. – Т. 51. – № 6. – С. 44–49.
37. Фадеев В.В., Бузиашили И.И., Мельниченко Г.А. Лечение токсического зоба; состояние и перспективы изучения проблемы // Врач. – 2005. – № 3. – С. 32–36.
38. Шаповалов П.Я., Сулкарнаева Г.А. Гемостаз, взаимодействие тромбин-фибриноген и липопероксидация при гипотиреозе // Фундаментальные исследования. – 2005. – № 2. – С. 38–39.
39. Шаповалов П.Я., Аптекарь И.А., Бродер А.И. Активность тромбоцитов при угнетении и активации липопероксидации // Научный вестник ТГМА, 2002. – № 7–8. – С. 157.
40. Шарипова З.Ф., Фархутдинова Л.М. Зависимость функции щитовидной железы от степени выраженности аутоиммунного компонента // Мед. иммунология. – 2006. – № 2–3. – С. 239.
41. Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз. Санкт-Петербург. – 2000. – 222 с.
42. Bozhko A.P., Gorodeckaia I.V. Importance of thyroid hormones in the realization of the protective effects of cold adaptation // Patol. Fisiol. Eksp. Ter. – 1994. – Vol. 4. – P. 29–32.
43. Burk R.F., Hill K.E., Motley A.K. Selenoprotein metabolism and function: evidence for more than one function for selenoprotein P // Nutr. – 2003. – V. 133 (5 Suppl 1). – P. 1517–1520.
44. Constantini F., Pierominico S.D., De Cesare et al. Effect of thyroid function on LDL oxidation // Arteriosclerosis Thromb. Vasc. Biol. – 1998. – Vol. 18. – P. 732–737.
45. Folsom A.R. Hemostatic Risk Factors for Thrombotic Disease // Thromb. and haemost. – 2001. – Vol. 86. – P. 365–373.

46. Li N. Platelet-lymphocyte cross-talk // *J. of leukocyte Biol.* – 2008. – V. 83. In Print.
47. Lonigro R., Donnini D., Fabbro D. et al. Thyroid-specific gene expression is differentially influenced by intracellular glutathione level in FRTL-5 cells // *Endocrinology.* – 2000. – Vol. 141. – P. 901.
48. Morishita E., Hashimoto T., Asakura H. et al. Increased plasma levels of free tissue factor pathway inhibitor in patients with Graves' disease // *Thromb Haemost.* – 1998. – V. 79. – N 5. – P. 919–23.
49. O'Garra A., Robinson D. Development and function of T helper 1 cells // *Adv. Immunol.* – 2004. – Vol. 83. – P. 133–162.
50. Seymen H.O., Civelek S., Seven A. et al. Iron supplementation in experimental hyperthyroidism: effects on oxidative stress in skeletal muscle tissue // *Yonsei Med. J.* – 2004. – Vol. 45(3). – P. 413–418.
51. Shevach E.M. Suppressor T cells: Rebirth. function and homeostasis // *Curr. Biol.* – 2000. – Vol. – 10. – P. 572–575.
52. Shevach E.M. CD4⁺ CD25⁺ suppressor T cells: more questions than answers // *Nat. Vol. Immunol.* – 2002. – Vol. 10. – P. 389–400.
53. Solerte B., Prezerutti S., Garzaruso G. et al. Defect of subpopulation of natural killer immune cells in Graves disease and Hashimoto's thyroiditis normalizing effect of dehydroepiandrosterone sulfates // *European journal of Endocrinology.* – 2005. – Vol. 152. – P. 703–712.
54. Suttner J., Vanickova M., Dyr J.E. et al. The adhesion of blood platelets on fibrinogen surface: comparison of two biochemical microplate assays // *Platelets.* – 2006. – Vol. 17(7). – P. 470–476.

Состояние лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии у больных ишемической болезнью сердца

Б. И. Кузник, Д. Е. Порушничак, Е. Б. Порушничак, А. В. Солпов, О. С. Роднина, Ю. А. Витковский

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия»

Резюме

Установлено, что у больных ишемической болезнью сердца число лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов (ЛТА) по сравнению с венозной кровью увеличено в периферической артериальной крови и еще в большей степени в крови, взятой из коронарных артерий. Вместе с тем в крови, полученной из коронарных артерий, снижен лимфоцитарно-тромбоцитарный индекс (ЛТИ). Полученные данные свидетельствуют о том, что по показателям ЛТА и ЛТИ венозной крови нельзя судить о том, как изменяются эти тесты в крови, полученной из коронарных артерий.

Summary

It was observed that in patients with coronary heart disease the number of lymphocyte-platelet aggregates (LTA), as compared with venous blood, is increased in peripheral arterial blood and an even greater extent in the blood taken from the coronary arteries. However, in blood obtained from the coronary arteries lymphocyte-platelet index (LTI) were decreased. These data suggest that in terms of LTI and LTA venous blood did not show changes in blood tests obtained from the coronary arteries.

Известно, что феномен лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии представляет собой одну из физиологических функций, присущую различным субпопуляциям лимфоцитов и реализуемую посредством адгезивных молекул. Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия регулируется цитокинами и индукторами агрегации тромбоцитов [2, 3, 5, 7]. Сами тромбоциты стимулируют адгезию лимфоцитов к экстрацеллюлярному матриксу в условиях тока жидкости, что позволяет им противостоять силе сдвига и способствовать миграции лимфоцитов [7–9]. Данный феномен может иметь определенное патофизиологическое значение, так как активация тромбоцитов на поврежденной поверхности сосудистой стенки служит важнейшим фактором в миграции лейкоцитов в толщу сосуда и дальнейшему формированию тромба.

В настоящее время установлено, что одним из патогенетических звеньев начальной стадии развития атеросклероза является скопление и последующая миграция моноцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов в область повреждения сосудистого эндотелия. Показано, что взаимодействие моноцитов и лимфоцитов имеет первостепенное значение в инициации про-

цессов повреждения и последующего тромбообразования на поверхности атеросклеротической бляшки [4, 5, 6]. В то же время лимфоцитарно-тромбоцитарные взаимодействия практически не изучались при ишемической болезни сердца (ИБС). Более того, состояние системы гемостаза при ИБС до сих пор исследовалось только в крови, взятой из вены, тогда как формирование тромбоцитарных и фибриновых тромбов происходит непосредственно в коронарных артериях. Безусловно, изучение особенностей формирования ЛТА в различных отделах сосудистого русла может оказаться перспективным для более глубокого понимания патогенеза и терапии развития приступов стенокардии и инфаркта миокарда (ИМ).

Цель

Целью настоящего исследования явилось изучение основных показателей ЛТА в крови,

взятой из периферической артерии, вены и коронарных артерий у больных ИБС.

Материалы и методы

Нами изучено состояние лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии в различных бассейнах сосудистого русла у пациентов с доказанной ИБС. В исследование включено 23 пациента. Забор крови проводился во время коронарографии в рентгенооперационной. По стандартной методике пунктировалась бедренная артерия — забиралась в вакутейнеры («Vacurette», Austria) артериальная кровь, ангиографический катетер («Performa Merit Medical», USA) устанавливался в устье коронарной артерии для получения крови из коронарной артерии, при пункции кубитальной вены забиралась венозная кровь.

Показатели общего анализа крови исследовались с помощью гематологического анализатора ABX Micros 60 OT 8.

Таблица 1.

Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия в крови, взятой из артерии, вены и бассейна коронарных артерий у больных ИБС (M±SD)

Изучаемые показатели	Артерия	Вена	Коронарные артерии
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	8,3±3,36	8,3±3,36	8,4±3,36
Лимфоциты (%)	29,2±10,1	29,7±11,3	29,0±9,6
Лимфоциты абс. в 1 мкл	2423±553,4	2465±844,8	2436±806,4
Тромбоциты в 1 мкл P ₁	234,9±112,9	226,5±114,8	214,4±99,9 <0,2
Средний объем тромбоцита (фл.)	8,91±0,77	8,94±0,77	9,0±0,91
Тромбокрит (%) P ₁	0,2±0,05	0,197±0,06	0,192±0,05 <0,05
ЛТА (%) P ₁ P ₂	10,8±4,7	7,1±3,1 <0,05	13,0±3,6 <0,001
ЛТА в 1 мкл P ₁ P ₂	261±113	175±76 <0,05	316±87 <0,2 <0,01
ЛТИ P ₁ P ₂	4,6±1,8	2,8±1,3 <0,05	3,6±1,1 <0,2 <0,2
Число тромбоцитов, включенных в ЛТА, в 1 мкл P ₁ P ₂	1206±463	490±222 <0,01	1138±344 <0,01

Примечание: p₁ — значимость различий между показателями крови, полученной из периферической артерии и вены или коронарной артерии; p₂ — значимость различий между показателями в крови, взятой из вены и коронарной артерии.

Оценку способности тромбоцитов прилипать (адгезировать) к лимфоцитам оценивали по методу Ю.А. Витковского и др. [1]

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики вычислением показателя значимости полученных результатов (P). С этой целью использовалась программа Microsoft Excel 2000.

Результаты исследований представлены в таблице 1.

Как видно из представленных данных, число лейкоцитов, относительное и абсолютное содержание лимфоцитов в крови, взятой из различных бассейнов сосудистого русла, практически одинаково. Содержание тромбоцитов в периферической артериальной и венозной крови почти не отличается друг от друга, тогда как в артериальной крови, полученной из устья коронарных артерий, намечается явная тенденция к уменьшению числа тромбоцитов. Кроме того, в крови, взятой из коронарных артерий, был снижен тромбокрит.

Относительное и абсолютное число ЛТА было гораздо больше в периферической артериальной, чем в венозной крови. Более того, в венозной крови к одному лейкоциту в среднем присоединялось меньше тромбоцитов, чем в артериальной, благодаря чему лимфоцитарно-тромбоцитарный индекс (ЛТИ) значительно снижен.

В то же время в крови, взятой из бассейна коронарных артерий, абсолютное и относительное число ЛТА по сравнению с венозной кровью оказалось значительно повышенным. Кроме того, намечалась тенденция к относительному увеличению числа ЛТА и уменьшению ЛТИ в коронарных артериях по сравнению с периферической артериальной кровью. Вместе с тем, количество тромбоцитов, присоединившихся к одному лимфоциту, в венозной крови по сравнению с периферической артериальной кровью было снижено приблизительно в 1,5 раза.

Вместе с тем в крови, полученной из коронарных артерий, общее число тромбоцитов, присоединившихся к лимфоцитам в процессе лимфоцитарно-тромбоцитарной агрегации, не отличалось от их содержания в периферической артериальной крови.

Следует особо отметить, что при ИБС ЛТА, определяемая в венозной крови, снижена. В то

же время в крови из бассейна коронарных артерий ЛТА соответствует классической норме, характерной для здоровых людей [1, 4, 7].

Из представленных нами сведений вытекает, что в венозной крови по сравнению с артериальной уменьшены ЛТА и ЛТИ, а также число тромбоцитов, вовлеченных в один агрегат. Полученные данные заставляют предположить, что лимфоциты, присоединившие большое число тромбоцитов (4–6) застревают в капиллярах и не попадают в венозную сеть. Более того, исследование ЛТА в венозной крови при ИБС не отражает истинное состояние лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, протекающей в бассейне коронарных артерий. Более объективное представление об этом процессе, протекающем в коронарных артериях, дает изучение ЛТА в периферической артериальной крови. Однако и эти сведения не достаточно точны и требуют внесения поправочного коэффициента.

Увеличение числа ЛТА в крови, взятой из коронарных сосудов, на наш взгляд, связано с развитием атеросклеротического процесса, приводящего к активации не только тромбоцитов, но и лимфоцитов [4, 5, 6, 8].

Выводы

1. У больных ИБС в крови, взятой из коронарных артерий, по сравнению с артериальной периферической кровью снижен тромбокрит и незначительно увеличено относительное количество лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов (ЛТА). По сравнению с венозной кровью в бассейне коронарных артерий повышено относительное и абсолютное число ЛТА, а также среднее число тромбоцитов, вовлеченных в агрегат (ЛТИ).

2. У больных ИБС в венозной крови по сравнению с периферической артериальной кровью значительно уменьшено относительное и абсолютное число ЛТА и ЛТИ.

3. Исследование венозной крови при ИБС не отражает состояние лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, наблюдаемое в крови из коронарных артерий. В то же время ЛТА и ЛТИ периферической артериальной крови приближается к показателям, выявляемым в крови коронарных артерий.

Список литературы

1. Витковский Ю. А., Кузник Б. И., Солпов А. В. Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования // Иммунология. – 1999. – № 4. – С. 35–37.
2. Витковский Ю. А., Кузник Б. И., Солпов А. В. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии // Медицинская иммунология. – 2006. – Т 8. – № 5–6. – С. 745–753.
3. Витковский Ю. А., Солпов А. В., Шенкман Б. З., Кузник Б. И. Влияние интерлейкинов 1, 2, 10 и 16 на взаимодействие лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов с экстрацеллюлярным матриксом // Иммунология. – 2006. – № 3. – С. 141–144.
4. Кузник Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита. – «Экспресс-издательство». – 2010. – 828 с.
5. Кузник Б. И., Цыбиков Н. Н., Витковский Ю. А. Неспецифическая резистентность, иммунитет и гемостаз-единая защитная гуморальная система. // Тромбозы, кровоточивость и болезни сосудов. – Приложение № 1. – 2002. – С. 81–83.
6. Shenkman B., Brill G, Solpov A. et al. Platelets enhance CD4⁺ lymphocyte adhesion to extracellular matrix under flow conditions: role of platelet aggregation, integrins, and non-integrin receptors // Thrombosis and Haemostasis. – 2006. – vol. 95. – P. 815–821
7. Solpov A., Vitkovsky Yu., Shenkman B. et al. CD4⁺ lymphocytes require platelets for adhesion to immobilized fibronectin in flow: Role of β 1 (CD29)-, β 2 (CD18)-related integrins and non-integrin receptors / Brill G., Koltakov A., Farzam N., Varon D., Bank I., Savion N. // Cellular immunology – 2006. – vol. 242(1). – P. 52–59.
8. Vitkovsky Yu., Kuznik B., Solpov A., Magen Eli. Status of platelet-lymphocyte aggregation in circulating blood of patients with type 1 diabetes with and without diabetic nephropathy/ // IMAJ The Israel Medical Association Journal. – 2008. – vol. 10. – issue 10. – P. 691–694.

Лабораторное мониторирование эффектов дабигатрана этексилата при профилактике венозных тромбозов после эндопротезирования тазобедренного сустава

А. П. Момот¹, Е. В. Григорьева³, Л. П. Цывкина¹, М. Ю. Панов³, И. В. Меркулов²

¹ – Алтайский филиал ГБУ «Гематологический научный центр» Минздравсоцразвития,

² – ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития (г. Барнаул),

³ – КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Барнаул)

Введение

Антикоагулянты входят в число наиболее востребованных лекарственных средств в различных областях клинической медицины. Они влияют на гемостаз и используются для профилактики и терапии артериальных или венозных тромбозов [6].

Базовые задачи лабораторного контроля при использовании антикоагулянтов сводятся к обеспечению безопасности такой терапии путем динамического измерения выраженности гипокоагуляции по показателям активированного парциального тромбопластинового времени — АПТВ/АЧТВ (при гепаринотерапии), оценке анти-Ха-активности (при приеме низкомолекулярных гепаринов) или использованием расчета международного нормализованного отношения — МНО — по данным протромбинового теста (при контроле за приемом варфарина и его аналогов). Эффективность же антикоагулянтной терапии определяется по совершенно другим лабораторным критериям — динамичному снижению уровня маркеров тромбинемии, состоявшегося фибринообразования и фибринолиза [2–4].

Известные недостатки традиционно используемых антикоагулянтов — узкая терапевтическая широта (кумарины), зависимость от активности антитромбина III (гепарины), тромбоцитопения, остеопороз, ряд других побочных эффектов — привели к разработке нового по-

коления лекарственных средств, обладающих более управляемыми терапевтическими эффектами [5]. Одно из них — дабигатрана этексилат, после регистрации в РФ (в сентябре 2009 г.) широко используется в ортопедических клиниках страны. Он обладает способностью при приеме *per os* прямо и с высокой специфичностью связывать тромбин и, как считается, не требует рутинного лабораторного контроля в отличие от варфарина и его аналогов [7]. Пока зарегистрированным в Европейском сообществе и РФ показанием для использования дабигатрана является тромбопрофилактика после замены крупных суставов, на очереди – разрешение в РФ к применению для предупреждения системных тромбоэмболий при фибрилляции предсердий, имеются сообщения и о перспективности его использования при лечении венозных тромбозов и тромбоэмболий в общеклинической практике [9]. Между тем отрицание необходимости рутинного лабораторного контроля за приемом этого нового и перспективного антикоагулянта не означает общее отрицание контроля системы гемостаза при наблюдении за состоянием больных, проходящих тромбопрофилактику. Прежде всего это касается оценки эффективности применения данного фармакологического препарата, являющейся гарантом снижения вероятности тромбоэмболических осложнений в каждом конкретном случае.

Цель

Целью работы явился анализ спектра изменений показателей системы гемостаза при профилактическом применении дабигатрана после артропластики тазобедренного сустава.

Материалы и методы

Обследовано 122 больных (51 мужского и 71 женского пола, средний возраст $53,9 \pm 1,0$ года), прошедших ортопедическое вмешательство. Контрольная группа была представлена 50 практически здоровыми донорами обоего пола сходного возраста. Дабигатран назначался per os в дозе 220 мг 1 раз в сутки (начиная с 110 мг через 1–4 часа после операции) на протяжении 4 недель послеоперационного периода. Больным накануне операции, на 5-е, 10-е и 30-е сутки после оперативного вмешательства проводилось лабораторное исследование системы гемостаза. Последнее включало в себя оценку количества тромбоцитов в крови на гематологическом анализаторе Drew D3 (США), измерение активированного парциального тромбoplastинового времени (АПТВ), протромбинового, тромбинового, лебетоксового и эхитоксового времени свертывания, активности антитромбина III (тест-системы фирмы «Технология-Стандарт», Россия). Эти измерения проводились на коагулометре Sysmex CA-1500 (Япония) в соответствии с имеющимися рекомендациями [1].

Учет отклонений показателей коагуляционных тестов оценивался в «ratio» — отношении времени свертывания в секундах в опытном (у больного) и контрольном (у практически здорового человека) образцах плазмы крови. Дополнительно определялся уровень маркеров тромбинемии — растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК) по орто-фенантролиновому тесту и свидетелей фибринолиза — D-димеров (твердофазным иммунометрическим методом на оборудовании Nycocard Rider, Норвегия).

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Microsoft Office Excel 2003. Результаты исследования оценивались методом вариационной статистики с применением критерия Стьюдента (t) и непараметрического корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования выявили неодинаковые сдвиги показаний известных коагуляционных тестов в ответ на прием дабигатрана (таблица 1).

Из числа исследованных показателей коагуляции тромбиновый и эхитоксовый тесты, а также АПТВ имели на фоне приема дабигатрана пролонгированное время свертывания (по средним данным, в 1,17–2,86 раза от контрольных величин). В наибольшей мере этот эффект был

Таблица 1.

Показатели коагуляционного гемостаза у больных при артропластике до и после приема дабигатрана

Сроки обследования	Методы исследования гемостаза				
	Тромбиновый тест, ratio	Эхитоксовый тест, ratio	АПТВ, ratio	Протромбиновый тест, ratio	Лебетоксовый тест, ratio
До операции* (1)	$1,16 \pm 0,02$	$1,15 \pm 0,04$	$1,07 \pm 0,01$	$1,05 \pm 0,02$	$1,04 \pm 0,02$
Через 5 дней (2)	$2,86 \pm 0,22$ $P_{1-2} < 0,001$	$2,04 \pm 0,13$ $P_{1-2} < 0,001$	$1,22 \pm 0,04$ $P_{1-2} < 0,01$	$1,05 \pm 0,01$ $P_{1-2} > 0,5$	$1,04 \pm 0,04$ $P_{1-2} > 0,5$
Через 10 дней (3)	$2,70 \pm 0,22$ $P_{1-3} < 0,001$	$1,66 \pm 0,14$ $P_{1-3} < 0,01$	$1,17 \pm 0,03$ $P_{1-3} < 0,01$	$1,04 \pm 0,02$ $P_{1-3} > 0,5$	$0,95 \pm 0,04$ $P_{1-3} < 0,05$
Через 30 дней (4)**	$1,12 \pm 0,07$ $P_{1-4} > 0,2$	$1,10 \pm 0,03$ $P_{1-4} > 0,2$	$1,07 \pm 0,03$ $P_{1-4} > 0,5$	$0,99 \pm 0,03$ $P_{1-4} > 0,1$	$1,06 \pm 0,04$ $P_{1-4} > 0,5$

Примечание: * — здесь и в таблице 2 показатели до приема дабигатрана, ** — здесь и в таблице 2 приведены результаты после отмены антикоагулянта.

присущ методам, предусматривающим применение обычного тромбина или эхитокса. По механизму действия эхитокс активирует фактор II (протромбин), в результате чего образуется мейзотромбин (тромбин *Em*). Последний, в отличие от обычного α -тромбина, не блокируется гепарином и комплексом «гепарин-антитромбин III» и способен свертывать не только обычный фибриноген, но и высокомолекулярные тромбин-резистентные его производные, так называемый, остаточный или «сывороточный» фибриноген [1].

Времена свертывания в протромбиновом и лебетоксовом тестах (с ядом гюрзы среднеазиатской — *Vipera lebetina turanica*), напротив, при приеме дабигатрана практически не менялись, что соответствовало имеющимся литературным данным о действии данного антикоагулянта на параметры гемокоагуляции [10].

Определение других ведущих показателей системы гемостаза обозначило известную их реакцию на травму, не приводящую к венозному тромбозу или развитию ДВС-синдрома, поскольку выраженность снижения числа тромбоцитов и активности антитромбина III была минимальной (таблица 2), а увеличение концентрации фибриногена и РФМК в подавляющем числе случаев (96,3%) при дуплексном ангиосканировании не сопровождалось визуальной регистрацией тромбоза вен нижних конечностей.

Тем не менее наличие внутрисосудистого свертывания крови документировалось у больных увеличением в послеоперационном периоде уровня D-димеров — маркеров состоявшегося фибринообразования и последующего фибринолиза. По средним полученным нами данным, количество D-димеров резко (в 2,56 раза) нарастало в первые дни после операции и постепенно снижалось в дальнейшем, оставаясь выше нормальных значений спустя месяц после оперативного вмешательства.

По результатам проведенного анализа оказалось, что показатели некоторых коагуляционных тестов зависели не столько от приема дабигатрана, сколько от содержания в плазме крови больных D-димеров (табл. 3). В частности, гипокоагуляция по тромбиновому тесту соответствовала степени увеличения концентрации D-димеров как на 5-е, так и на 10-е сутки наблюдений на фоне приема одной и той же дозы дабигатрана (220 мг/сут) с коэффициентом корреляции Спирмена (r) 0,43 ($P < 0,05$). О влиянии продуктов деградации фибриногена и фибрина, D-димеров на тромбиновое время известно давно. Это объясняется ингибирующим действием продуктов фибринолиза на самосборку фибрин-мономеров [8].

В отличие от этого показателя эхитоксового теста в значительно меньшей степени зависели от содержания D-димеров и в большей степе-

Таблица 2.

Аналитические показатели гемостаза у больных при артропластике до и после начала тромбопрофилактики дабигатраном

Сроки обследования	Методы исследования				
	Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	Концентрация фибриногена, г/л	Активность антитромбина III, %	Количество РФМК, мг/100 мл	Уровень D-димеров, нг/мл
До операции (1)	230,3 $\pm$ 4,6	3,26 $\pm$ 0,07	110,8 $\pm$ 1,8	6,01 $\pm$ 0,4	200,9 $\pm$ 21,8
Через 5 дней (2)	206,3 $\pm$ 4,3* $P_{1-2} < 0,001$	4,72 $\pm$ 0,12* $P_{1-2} < 0,001$	108,7 $\pm$ 1,71 $P_{1-2} > 0,2$	12,6 $\pm$ 0,67* $P_{1-2} < 0,001$	515,4 $\pm$ 75,3* $P_{1-2} < 0,001$
Через 10 дней (3)	309,5 $\pm$ 11,8* $P_{1-3} < 0,001$	4,46 $\pm$ 0,12* $P_{1-3} < 0,001$	106,5 $\pm$ 2,1 $P_{1-3} > 0,1$	9,94 $\pm$ 0,6* $P_{1-3} < 0,001$	497,7 $\pm$ 47,2* $P_{1-3} < 0,001$
Через 30 дней (4)	—	3,8 $\pm$ 0,13* $P_{1-4} < 0,001$	107,4 $\pm$ 1,71 $P_{1-4} > 0,1$	9,44 $\pm$ 0,83* $P_{1-4} < 0,001$	395,6 $\pm$ 57,5* $P_{1-4} < 0,01$

Примечание: * — достоверность различий (P_k) по сравнению с контролем не менее $< 0,05$. Средние значения уровня D-димеров в группе практически здоровых людей из 50 доноров составили 108,9 $\pm$ 11,5 нг/мл.

Таблица 3.

Влияние различного уровня D-димеров на показания коагуляционных тестов на 5-е и 10-е сутки послеоперационного периода при профилактическом применении дабигатрана

Методы исследования	Уровень D-димеров в плазме крови больных (диапазон концентрации, средние значения для диапазона — $X \pm m$)		
	5-е сутки после операции		
	до 300 нг/мл, 205,9 $\pm$ 21,8 нг/мл	300-600 нг/мл, 426,1 $\pm$ 15,6 нг/мл	>600 нг/мл 883,3 $\pm$ 74,9 нг/мл
Тромбиновый тест, г	2,37 $\pm$ 0,44	2,97 $\pm$ 0,55	4,61 $\pm$ 0,82*
Эхитоксовый тест, г	1,84 $\pm$ 0,19	2,02 $\pm$ 0,17	2,29 $\pm$ 0,26
АПТВ, г	1,20 $\pm$ 0,04	1,16 $\pm$ 0,04	1,22 $\pm$ 0,07
Протромбиновый тест, г	1,03 $\pm$ 0,03	0,99 $\pm$ 0,02	0,98 $\pm$ 0,06
Лебетоксовый тест, г	1,04 $\pm$ 0,05	1,03 $\pm$ 0,08	1,10 $\pm$ 0,07
	10-е сутки после операции		
	до 300 нг/мл, 209,1 $\pm$ 21,1 нг/мл	300-600 нг/мл, 475,0 $\pm$ 25,0 нг/мл	>600 нг/мл 900,0 $\pm$ 96,3 нг/мл
Тромбиновый тест, г	2,28 $\pm$ 0,43	2,94 $\pm$ 0,48	3,53 $\pm$ 0,45**
Эхитоксовый тест, г	1,79 $\pm$ 0,28	1,6 $\pm$ 0,15	1,47 $\pm$ 0,22
АПТВ, г	1,14 $\pm$ 0,04	1,19 $\pm$ 0,04	1,23 $\pm$ 0,06
Протромбиновый тест, г	1,02 $\pm$ 0,03	0,99 $\pm$ 0,03	1,01 $\pm$ 0,05
Лебетоксовый тест, г	0,86 $\pm$ 0,08	0,97 $\pm$ 0,06	1,05 $\pm$ 0,06

Примечание: * — достоверность различий $P < 0,02$ по сравнению с группой больных на 5-е сутки после операции, уровень D-димеров у которых не превышал 300 нг/мл; ** — $P < 0,05$ по сравнению с группой больных на 10-е сутки после операции, содержание D-димеров у которых не превышало 300 нг/мл.

ни были связаны с антитромбиновым эффектом дабигатрана. Последнее может явиться основанием для выделения теста с использованием коагулазы яда эфы (эхитокса) как метода выбора для лабораторного мониторинга дабигатрана в условиях травмы и операции.

С целью иллюстрации сказанного ниже приводятся результаты лабораторного обследования двух больных, у которых на 5-е сутки после операции был выявлен неокклюзионный тромбоз глубоких вен нижних конечностей (табл. 4).

Таблица 4.

Показатели коагуляционных тестов и D-димеров
у больных с тромбозами вен нижних конечностей (5-е сутки)

Показатели гемостаза	Больной 1	Больной 2
Тромбиновый тест	18,9 с (контроль 17,3 с), $r = 1,09$	52,1 с (контроль 17,1 с), $r = 3,05$
Эхитоксовый тест	33,2 с (контроль 30,4 с), $r = 1,10$	32,5 с (контроль 28,2 с), $r = 1,18$
D-димеры	600 нг/мл	3500 нг/мл

Из этих данных можно заключить, что сравниваемые коагуляционные тесты имели диаметрально противоположные результаты, которые, как выяснилось, были обусловлены

низкой комплаентностью пациентов, негласно отказавшихся от приема дабигатрана. Эти больные немедленно были переведены на лечебные дозы эноксапарина, вводимые подкожно, что

предотвратило более серьезные тромботические осложнения.

Выводы

Из числа имеющихся в лабораторном арсенале методов исследования тромбиновое время свертывания бедной тромбоцитами плазмы крови имеет максимальную чувствительность к эффектам дабигатрана, но оно в значительной

мере зависит от активности фибринолитических реакций. Для отслеживания антикоагулянтной активности дабигатрана оптимальным является эхитоксовый тест, прежде всего в клинических ситуациях с вероятным повышением уровня D-димеров, а также для выявления случаев негласного отказа пациентов от приема данного препарата.

Список литературы

1. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Изд-во «Ньюдиамед», 2008. – 292 с.
2. Вавилова Т. В., Воробьева Ю. К., Крупоткина И. Г. и др. Клиническое значение и особенности определения D-димера у амбулаторных больных. Клиническая лабораторная диагностика, 2009. – № 11. – С. 42–46.
3. Момот А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинко-лабораторной диагностики. – С.-Пб., Изд-во «Форма Т», 2006. – 208 с.
4. Момот А. П., Баркаган З. С. Исследование системы гемостаза у лиц пожилого возраста: основные цели и методы // Клиническая геронтология, 2007. – № 4. – С. 44–49.
5. Хорев Н. Г., Момот А. П., Залозный Д. А. Новые оральные антикоагулянты (обзор литературы) // Фарматека, 2010. – № 18/19. – С. 20–26.
6. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit H.A., et al. Prevention of venous thromboembolism // Chest. – 2008. – V. 133. – P. 381–453.
7. Russell D., Roger D., Bergqvist D. Assessing the profiles of new anticoagulants for major orthopedic surgery thromboprophylaxis. // Clinical and Applied Thrombosis Hemostasis, 2009. – V. 15. – № 4. – P. 377–388.
8. Scheraga H.A. Interaction of thrombin and fibrinogen and the polymerization of fibrin monomer. // Molecular biology of fibrinogen a fibrin. – New-York, 1983. – P. 330–343.
9. Schulman S., Kearon C., Kakkar A. et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. // N. Engl. J. Med., 2009. – V. 361. – P. 2342–2352.
10. van Ryn J., Stangier J., Haertter S., Liesenfeld K.-H., Wienen W., Feuring M., Clemens A. Dabigatran etexilate — a novel, reversible, oral direct thrombininhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. // Thrombosis and Haemostasis, 2010. – V. 103. – № 6. – P. 1116–1127.

Состояние сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза при патологической извитости внутренних сонных артерий у детей

Ю. В. Смирнова¹, А. В. Суворова², А. В. Зорькина¹, К. В. Смирнов³

¹ – КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края», г. Барнаул

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

³ – КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая детская больница», г. Барнаул

С развитием неинвазивных ультразвуковых технологий диагностики заболеваний сосудов возрос интерес к проблеме патологической извитости внутренних сонных артерий (ПИ ВСА) у детей, как одной из причин нарушений мозгового кровообращения [1–3], в том числе ишемического инсульта в детском возрасте [4, 5]. По современным представлениям известно, что в генезе инсультов у детей достаточно важны доказательства поражения не только самих сосудов, но и нарушений коагулирующих и антикоагулирующих свойств крови [6, 7]. Проводится попытка идентифицировать роль различных идиопатических тромбоцитопений и тромбоцитопатий в возникновении инфарктов мозга в детском возрасте [8, 9]. Описанные в литературе сочетания ПИ ВСА с генерализованными дисплазиями соединительной ткани [10, 11] имеют важное медико-социальное значение, так как цереброваскулярные заболевания при этой системной патологии являются наиболее опасными в прогнозе для жизни и здоровья пациентов. Это связано не только с поражением незрелого мозга при сосудистой патологии ЦНС, а с уже доказанным атипичным течением патологических процессов, высоким удельным весом побочных эффектов проводимой терапии у детей с дисплазиями, нарушением адаптационных возможностей организма, при котором любые агрессивные факторы могут приводить к срыву механизмов адаптации и повышать риск развития кровотечений [12, 13].

ПИ ВСА характеризуется патологическим нарушением хода артерии в виде S-, C- и петле-

образной деформации с наличием в месте изгиба высокоскоростных потоков крови [14, 15], способствующих спонтанной агрегации тромбоцитов, что, как следствие, увеличивает риск тромбообразования [16, 17]. Имеются определенные различия в реакции тромбоцитов на высокую скорость сдвига у детей, кроме спонтанной агрегации возможно спонтанное высвобождение биологически активных веществ с дальнейшей циркуляцией неполноценных ослабленных тромбоцитов [18]. Широкое распространение на фармацевтическом рынке церебральных спазмолитиков, дезагрегантов и применение их в лечении цереброваскулярной недостаточности, обусловленной ПИ ВСА [19], делает необходимым изучение состояния сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у таких больных. Особое медико-социальное значение диагностики тромбоцитарных дисфункций возникает в связи с появившимися сведениями об оперативной коррекции этой врожденной аномалии в детском возрасте [20]. Все вышеизложенное и определило цель настоящего исследования – оценить состояние сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у детей при ПИ ВСА.

Материалы и методы

Было обследовано 352 ребенка в возрасте от 5 до 15 лет (средний возраст $10,8 \pm 3,5$ года) с наличием патологической извитости внутренних сонных артерий. Для диагностики ПИ ВСА (рис. 1) у детей применили метод цветового дуплексного сканирования сосудов шеи на ультра-

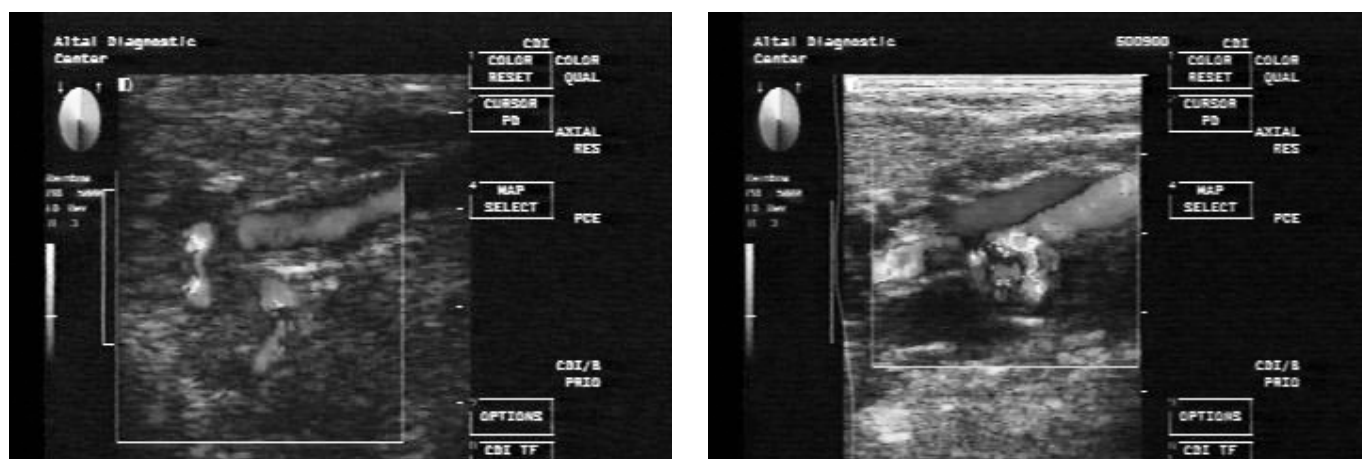


Рис. 1. А — S-образная патологическая извитость внутренней сонной артерии;
Б — Петлеобразная патологическая извитость внутренней сонной артерии.

тразвуковом сканере Spectra Masters (Diasonics, США) с использованием критериев диагностики В. П. Куликова (1997) [21]. Основным клиническим проявлением ПИ ВСА в детском возрасте были симптомы цереброваскулярной недостаточности. В 4,3% случаев у пациентов с петлеобразной ПИ ВСА имело место наличие переходящих нарушений мозгового кровообращения. Ишемический инсульт с развитием выраженного неврологического дефицита перенесли 2,1% пациентов с этой аномалией. Все дети основной группы имели признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

В проведенном исследовании было 2 группы контроля. Первую составили 320 детей без признаков патологии со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем и ультразвуковых признаков патологии со стороны сосудов брахиоцефальной зоны (средний возраст $10,60 \pm 3,4$ года). Вторую — 120 детей (средний возраст $10,8 \pm 2,98$ года) с гемодинамически незначимой деформацией (ГНД) ВСА, у которых нарушение хода ВСА не сопровождалось локальными нарушениями гемодинамики и нарушением мозговой циркуляции. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Всем детям (всего 792 человека) был проведен анализ морфометрических характеристик тромбоцитов при помощи гематологических анализаторов «MD-18» и «Maxm» (Coulter, США). Учитывались следующие показатели: количество тромбоцитов ($10^3/\text{ml}$), средний объем тромбоцитов (fl, фемтолитр), тромбокрит (%), ширина распределения (%) тромбоцитов.

Исследование функции гемостаза было

проведено 37 пациентам с ПИ ВСА, 27 здоровым детям и 17 с гемодинамически незначимой деформацией ВСА. Исследования сосудистотромбоцитарного и коагуляционного гемостаза проводились согласно методическим рекомендациям З. С. Баркагана, А. П. Момота (1998) [22]. Определяли адгезию, агрегацию с аденозиндифосфорной кислотой (АДФ), ристоминном, адреналином, агрескрин-тест, активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), фибринолиз XII зависимый, фибриноген по Clauss, протромбиновое и тромбиновое время. В программу лабораторного обследования входило также количественное определение С-реактивного белка методом латекс-теста в крови у 111 пациентов с ПИ ВСА на аппарате Bioson (Германия) в качестве маркера асептического воспаления [23], так как известно, что при ПИ ВСА высокоскоростной кровоток в месте изгиба травмирует сосудистую стенку, что ведет к асептическому травматическому воспалению артерии [24].

Для объективной оценки и заключения о степени достоверности различий полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с применением методов медицинской статистики при помощи пакета прикладных программ STATISTICA. При сравнении групп был принят допустимый уровень значимости заключений о достоверности различий $p=0,05$.

Для описания количественных признаков нормального распределения использовался формат $M \pm \sigma$, где M — среднее значение, σ — стандартное отклонение. При распределении отличного от нормального использовались диа-

граммы диапазонов.

При сравнении количественных признаков применялись такие статистические методы, как: t-критерий Стьюдента для нормального распределения, критерий Вилкоксона для распределений, отличных от нормального. Характер распределения устанавливали при помощи построения гистограмм распределения, графика функции и критерия Шапиро-Уилка.

Для качественных признаков использовали критерий χ^2 с поправкой на правдоподобие.

Результаты и их обсуждение

Клинически у 10,5% детей с ПИ ВСА отмечалась склонность к спонтанным носовым кровотечениям. Этот симптом дебютировал в возрасте 5–7 лет и продолжался в течение школьного периода. В раннем детском возрасте у детей с ПИ ВСА имели место петехии и экхимозы. Такая эволюция геморрагического синдрома описана и другими авторами при мезенхимальных дисплазиях [25]. В группах контроля вышеописанные клинические признаки встречались значительно реже, что составляло 0,6% и 1,6% соответственно ($p < 0,01$ и $p < 0,05$). В 63% случаев у детей с этой аномалией была положительна проба «щипка». В группе контроля у пациентов с гемодинамически незначимой деформацией проба была положительной только у каждого десятого ребенка ($p < 0,05$). В литературе мы не встретили данных о геморрагиях при ПИ ВСА, но имеются сведения о носовых кровотечениях при стенозировании ВСА [26], что имеет место и при ПИ ВСА.

В 2 случаях у мальчиков 5 и 7 лет имел место тромбоз яремных вен в сочетании с ПИ ВСА, антифосфолипидный синдром у этих больных был исключен.

Количественные показатели тромбоцитов в периферической крови у детей с ПИ ВСА и в группах контроля представлены в таблице 1.

В целом по группе у пациентов с ПИ ВСА, средний объем тромбоцитов был снижен на $24 \pm 3,5\%$. Также отмечалось значимое снижение тромбокрита на $19 \pm 2,5\%$.

Уменьшение среднего объема тромбоцитов было характерно для 100% детей с ПИ ВСА и для 5% детей с гемодинамически незначимыми деформациями (ГНД) ВСА, хотя в целом по группе у детей с ГНД ВСА этот показатель не отличался от здоровых ($p > 0,5$). Единство происхождения клеток крови и соединительной ткани позволяет расценивать выявленную тромбоцитопатию в рамках единого синдрома гематомезенхимальной дисплазии у детей с ПИ ВСА [27].

При исследовании гемостаза у детей с ПИ ВСА отмечались следующие изменения. При сочетании ПИ ВСА с тромбозом яремных вен отмечалась повышенная способность тромбоцитов к адгезии, агрегации с АДФ и адреналином, недостаточность фибринолиза.

Исследование адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов выявило угнетение агрегации тромбоцитов с АДФ и ристомидином у каждого пятого пациента с ПИ ВСА в среднем на $25,0 \pm 4,1\%$ и $16,0 \pm 2,2\%$ ($p < 0,05$), с адреналином у каждого третьего пациента в среднем на $19,0 \pm 1,9\%$ ($p < 0,05$). Адгезия была снижена толь-

Таблица 1.

Количественные и качественные показатели тромбоцитов в периферической крови при исследовании на гематологическом анализаторе ($M \pm \sigma$)

Показатели	ПИ ВСА (n=352)	ГНД ВСА (n=120)	Здоровые (n=320)	Достоверность различий
Количество, ($10^3/\text{ml}$)	$291,18 \pm 37,52$	$297,2 \pm 38,54$	$301,4 \pm 41,32$	$p > 0,5$
Средний объем, (fl)	$7,26 \pm 0,71^*$	$9,3 \pm 0,72^{**}$	$9,49 \pm 0,79^{**}$	
Тромбокрит, (%)	$0,22 \pm 0,04^*$	$0,27 \pm 0,04^{**}$	$0,28 \pm 0,03^{**}$	
Ширина распределения, (%)	$15,75 \pm 1,2$	$15,54 \pm 1,2$	$15,53 \pm 1,12$	$p > 0,5$

Примечание: ПИ ВСА — патологическая извитость внутренней сонной артерии; ГНД ВСА — гемодинамически незначимая деформация внутренней сонной артерии; n — количество наблюдений; p — достоверность различий; * — различия статистически значимы ($p < 0,01$) с обеими группами контроля; ** — статистически значимых различий между группами контроля нет ($p > 0,5$).

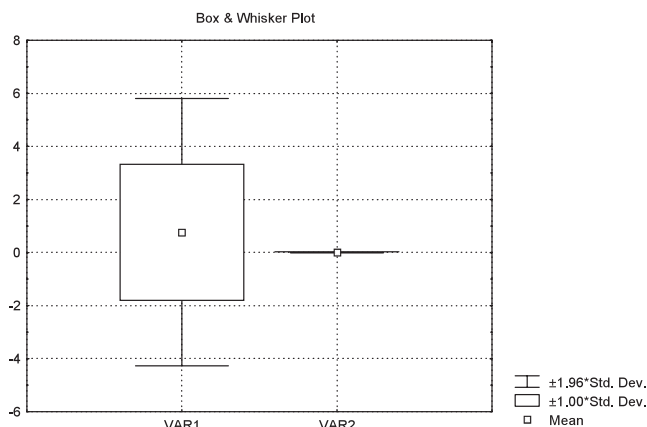


Рис. 2. Распределение количественных показателей С-реактивного белка в группах

Примечание: группа 1 — пациенты с патологической извитостью внутренней сонной артерии; группа 2 — пациенты с гемодинамически незначимой деформацией.

ко у 3 детей. Вышеописанные изменения, выявленные нами у детей с ПИ ВСА, отмечали другие авторы при дисплазиях соединительной ткани [28, 29].

В 30% случаев у детей с ПИ ВСА отмечалось удлинение времени агрегскрин-теста до 21 с (в группах сравнения и контроля $16,6 \pm 2,0$ с и $16,5 \pm 1,9$ с соответственно). При хронической цереброваскулярной недостаточности у взрослых также отмечается нарушение тромбоцитарного гемостаза [30].

У 16% детей с ПИ ВСА отмечалось повышение фактора Виллебранда, что подтверждает повреждение эндотелия высокоскоростным потоком крови у данной категории пациентов [31]. Также имело место у 20% обследуемых детей с ПИ ВСА увеличение показателя С-реактивного белка. При анализе амбулаторных карт у этих детей мы не выявили признаков воспалительного процесса. В группе контроля СРБ был отрицательный у всех обследуемых. На рис. 2 представлено количественное распределение уровня СРБ в двух исследуемых группах с использованием диаграмм диапазонов. График демонстрирует параметры распределения: центральные тенденции (медиана) и характеристики рассеяния объектов исследования (25 и 75%, 10 и 90%). Во всех случаях обнаружения СРБ у обследуемых с патологической извитостью ВСА уровень его колебался от 6 до 12 мг/л, в среднем 8,4 мг/л. Следует отметить, что уровень С-реактивного белка более 3 мг/л приравнивается к высокому риску

развития сердечно-сосудистой патологии [23], и чем больше скорость кровотока, тем выше СРБ [32]. Наши наблюдения показывают реализацию этого риска у обследованных пациентов.

Показатель фибриногена в исследуемой группе в среднем не отличался от групп контроля ($p > 0,5$).

При оценке состояния коагуляционного гемостаза были получены следующие результаты. АПТВ было укорочено у каждого третьего пациента с ПИ ВСА в среднем на $30 \pm 2,2\%$ ($p < 0,05$), что отличалось от групп сравнения и составляло $21,4 \pm 2,2$ с, тогда как в группе здоровых — $35,5 \pm 1,2$ с, в группе детей с ГНД ВСА — $34,9 \pm 2,1$ с. У всех пациентов основной группы тромбиновое время было укорочено в среднем на $20 \pm 1,6\%$ ($p < 0,01$). Протромбиновое время было укорочено только у 7 детей с ПИ ВСА в среднем на $22 \pm 1,8\%$. Известно, что при хронической цереброваскулярной недостаточности по мере утяжеления неврологического дефицита отмечается нарастание тромбогенного риска [33].

Выводы

1. Клинические изменения в системе гемостаза у детей при ПИ ВСА носят следующий характер: преобладают геморрагические проявления над тромбозами.

2. У детей с ПИ ВСА в 100% случаев выявлено снижение среднего объема тромбоцитов при нормальном их количестве.

3. В системе коагуляционного гемостаза по АПТВ определяется тенденция к гиперкоагуляции.

4. У части пациентов детского возраста отмечается снижение адгезивной и агрегационной функции тромбоцитов.

5. Повышение фактора Виллебранда и С-реактивного белка можно рассматривать как маркеры повреждения эндотелия высокоскоростным потоком крови у детей с ПИ ВСА.

6. Выявленные нарушения в системе сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у детей при ПИ ВСА необходимо учитывать при терапии цереброваскулярной недостаточности и хирургической коррекции основного заболевания для предотвращения возможных осложнений.

Список литературы

1. Смирнова, Ю. В. Нарушения мозгового кровообращения при патологической извитости внутренних сонных артерий у детей / Ю. В. Смирнова, Т. Э. Шульц // Неврологический журнал. – 2007. – Т. 12. – № 2. – С. 8–11.
2. Лобов, М. А. Врожденные патологические извитости внутренних сонных артерий / М. А. Лобов, Т. Ю. Тараканова, Н. Е. Щербакова // Российский педиатрический журнал. – 2006. – № 3. – С. 50–54.
3. Лисовский, Е. В. Ультразвуковая доплерография в диагностике патологической извитости брахиоцефальных артерий при врожденной слабости соединительной ткани у детей / Е. В. Лисовский, О. С. Евтушенко, О. Л. Яворская, М. А. Москаленко, С. К. Евтушенко // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2005. – Т. 11. – С. 31.
4. Евтушенко, С. К. Инсульты у детей и их причины / С. К. Евтушенко, О. С. Евтушенко, Ю. М. Перепечаенко, М. А. Москаленко // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 2003. – Т. 8. – С. 30–35.
5. Huemer, M. Kinking and stenosis of the carotid artery associated with homolateral ischaemic brain infarction in a patient treated with cyclosporin A / M. Huemer, W. Emminger, S. Trattinig, M. Freilinger, Wandl-Vergesslich // Eur. J. Pediatr. – 1998. – Vol. 157. – № 7/. P. 599–601.
6. Riala, A. Etiology of stroke in children / A. Riala, S. Roach // Journal of Child. neurology. – 1993. – № 8. – P. 201–220.
7. Schoning, M. Antiphospholipid antibodies in cerebrovascular ischemic and stroke in childhood / M. Schoning, R. Klein, J. Krgeloh Mann, M. Falck // Neuropediatrics. – 1993. – Vol. 25. – P. 8–14.
8. Kirkham, F. Stroke in childhood / F. Kirkham // Current Pediatric. – 1994. – № 4. – P. 208–215.
9. Simioni, P. Childhood stroke associated with familial protein S deficiency / P. Simioni, P. Battistella, P. Drigo // Brain and Development. – 1994. – Vol. 16. – P. 241–245.
10. Смирнова, Ю. В. Патологическая извитость внутренних сонных артерий у детей как проявление недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Ю. В. Смирнова, В. П. Куликов, А. В. Суворова, К. В. Смирнов // Педиатрия. – 2007. – Т. 86. – № 2. – С. 39–43.
11. Лисовский, Е. В. Нейровазальная форма врожденной слабости соединительной ткани у детей / Е. В. Лисовский, О. С. Евтушенко, О. Л. Яворская, С. К. Евтушенко // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2005. – Т. 11. – С. 26–27.
12. Грошев, В. Н. Нейроциркуляторные дистонии в подростковом возрасте / В. Н. Грошев, Н. А. Кривошапов, Н. В. Попова // Педиатрия. – 1995. – № 5. – С. 33–35.
13. Мазурин, А. В. Метеопатология у детей / А. В. Мазурин, К. И. Григорьев. – М.: Медицина. – 1990. – С. 85–110.
14. Куликов, В. П. Цветовое дуплексное сканирование в диагностике патологической извитости внутренних сонных артерий / В. П. Куликов, Н. Г. Хорев, Ю. В. Смирнова // В кн.: Ультразвуковая доплеровская диагностика в клинике. Под ред. Никитина Ю. М., Труханова А. И. – Иваново: Изд-во «МИК». – 2004. – С. 196–214.
15. Румянцева, И. В. Патологическая извитость магистральных артерий головы у детей / И. В. Румянцева, Т. Н. Трофимова, В. А. Клименко, И. А. Шадова // Проблемы и перспективы Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине: сб. науч. тр. – Москва. – 2003. – С. 252–253.
16. Nakamura, H. Fenestration of the internal carotid artery associated with an ischemic attack-case report / H. Nakamura, H. Yamada, T. Nagao, K. Fujita, N. Tamaki // Neurol. Med. Chir. – 1993. – Vol. 33. – № 5. – P. 306–308.
17. Koskas, F. Loops and folds of the carotid and vertebral arteries: indications for surgery / F. Koskas, E. Kieffer, A. Kieffer, A. Bahnini // J. Mal. Vasc. – 1994. – Vol. 19. – P. 51–54.
18. Макаров, В. А. Диагностика патологии гемостаза / В. А. Макаров, Г. Г. Белозерская, Н. Н. Дрозд, Т. А. Лабинская, Г. Н. Петрухина // В кн.: Исследование системы крови в клинической практике. Под ред. Козинца Г. И., Макарова В. А. – М.: Триада-Х. – 1997. – С. 343–373.
19. Смирнова, Ю. В. Сравнительный анализ результативности хирургического и медикаментозного лечения нарушений мозгового кровообращения, обусловленных патологической извитостью внутренних сонных артерий, у детей / Ю. В. Смирнова, Т. Э. Шульц // Неврологический журнал. – 2006. – Т. 11. – № 6. – С. 12–15.
20. Хорев, Н. Г. Хирургическое лечение патологической извитости внутренней сонной артерии у детей / Н. Г. Хорев, А. В. Беллер, Я. Н. Шойхет, В. П. Ку-

ликов. – Барнаул, АГМУ. – 2004. – 147 с.

21. Куликов, В. П. Цветное дуплексное сканирование в диагностике сосудистых заболеваний / В. П. Куликов. – Новосибирск, 1997. – 204 с.

22. Баркаган, З. С. Основные методы лабораторной диагностики системы гемостаза: Методические рекомендации / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – Барнаул, 1998. – 127 с.

23. Jialal, I. C-Reactive Protein: Risk Marker or Mediator in Atherothrombosis? / I. Jialal, S. Devaraj, S. K. Venugopal // Hypertension. – 2004. – № 5. – P. 17.

24. Паулюкас, П. А. Изменение внутренней сонной артерии при ее петлеобразных изгибах и их клиническое значение / П. А. Паулюкас, З. К. Мацкевичус, Э. М. Баркаускас // Хирургия. – 1989. – № 9. – С. 47–51.

25. Суворова, А. В. Возрастная эволюция клинических проявлений первичных соединительнотканых синдромов / А. В. Суворова, А. М. Никонов, В. Н. Сероклинов, Н. В. Шахова, О. И. Колесникова // Наследственные заболевания скелета: сб. науч. тр. – М., 1998. – С. 63–65.

26. Hochmuth, A. Moyamoya disease complicated by life-threatening epistaxis first report of a case / A. Hochmuth, G. J. Ridder, U. Gollner, C. C. Boedeker, J. Klisch // Acta Otolaryngol. – 2004. – Vol. 124, № 2. – P. 206–209.

27. Баркаган, З. С. Геморрагические заболевания и синдромы / З. С. Баркаган. – М.: Медицина, 1988. – 527 с.

28. Баркаган, Л. З. Нарушение гемостаза у детей / Л. З. Баркаган. – М.: Медицина, 1993. – 176 с.

29. Aoyama, T. Fibrillin abnormalities and prognosis in Marfan syndrome and related disorders / T. Aoyama, U. Francke, C. Gasner // Am. J. Med. Genet. – 1995. – Vol. 58. – № 2. – P. 169–176.

30. Мартынов, М. Ю. Тромбоцитарный гемостаз при хронической мозговой недостаточности / М. Ю. Мартынов, А. Н. Ясаманова, А. Х. Козаева // Журнал неврологии и психиатрии. Инсульт. – № 9. – 2003. – С. 150.

31. Ваизова, О. Е. Эффективность пентоксифиллина при эндотелиальной дисфункции у больных атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией / О. Е. Ваизова, А. И. Венгеровский, В. М. Алиферова // Неврологический журнал. – 2005. – Т. 10. – № 2. – С. 41–44.

32. Pirro, M. Low-grade systemic inflammation impairs arterial stiffness in newly diagnosed hypercholesterolaemia / M. Pirro, G. Schillaci, G. Savarese, F. Gemelli, G. Vaudo, D. Siepi, F. Bagaglia, E. Mannarini // Eur. J. Invest. – 2004. – Vol. 34, № 5. – P. 335–341.

33. Королева, В. В. Церебральная микроэмболия и патология гемостаза у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью / В. В. Королева, Ю. А. Блинова, Д. Ш. Альтман // Клинические нейронауки: нейрофизиология, неврология, нейрохирургия: сб. науч. тр. – Украина, Крым, Ялта-Гурзуф, 2003. – С. 112–114.

Роль генетических полиморфизмов в развитии тромбозов глубоких вен

А. С. Петриков¹, Я. Н. Шойхет¹, В. И. Белых², Е. Ф. Котовщикова², И. Г. Перегудова², Г. И. Костюченко³

¹ – Кафедра факультетской хирургии с курсом хирургии ФПК и ППС им. проф. И. И. Неймарка

² – Кафедра пропедевтики внутренних болезней им. проф. З. С. Баркагана

³ – Научно-исследовательский институт терапии Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск

Резюме

В проспективном исследовании у 107 больных (53 мужчины и 54 женщины) с верифицированными и документально подтвержденными тромбозами глубоких вен (ТГВ) было проведено изучение 9 генетических ДНК-полиморфизмов: фактора I — фибриногена (FG β 455G/A), фактора II — протромбина (FII 20210 G/A), фактора VLeiden (FV 1691G/A), фактора VII (FVII 10976 G/A), ингибитора активатора плазминогена типа I — (PAI-I 675 4G/5G), метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR 677 C/T), метионинсинтетазы (MTR 2756 A/G), метионинсинтетазаредуктазы (MTRR 66 A/G), гликопротеина IIb/IIIa (ITGB3 1565 T/C) для определения прогностической значимости молекулярно-генетических изменений и проведения сравнительного анализа результатов генотипирования у пациентов с ТГВ и группой контроля. Изучение частот встречаемости мутаций ДНК-полиморфизмов генов MTHFR 677 C/T; MTR 2756 A/G; MTRR 66 A/G, фактора VII 10976 G/A и ITGB3 1565 T/C у больных с ТГВ по сравнению с группой контроля статистически значимых различий не выявило. В исследовании установлено, что носительство мутаций ДНК-полиморфизмов генов фактора VLeiden 1691 G/A, протромбина 20210 G/A, фибриногена 455 G/A и PAI-I 675 4G/5G повышает риск развития ТГВ. При этом общий риск (common OR) развития ТГВ при носительстве мутаций фактора VLeiden увеличивается до 12,3 раза, фибриногена (455 G/A) — до 6,6 раза, протромбина (20210 G/A) — до 3,2 раза, PAI-I (675 4G/5G) — до 1,7 раза, что позволяет включать в генетическую панель тестирования при ТГВ исследование этих ДНК-полиморфизмов.

There were studied 9 genetic DNK-polymorphism: a factor of I — fibrinogen (FG β 455G/A), a factor of II — prothrombin (FII of 20210 G/A), a factor of VLeiden (FV 1691G/A), a factor of VII (FVII of 10976 G/A), activator of plasminogen inhibitor type I — (PAI-I 675 4G/5G), lentetragidrofolatreduktasa (MTHFR 677 C/T), metionin sintetasa (MTR 2756 A/G), metionin sintetasa-reductases (MTRR 66 A/G), IIb/IIIa glycoprotein (ITGB3 1565 T / C) at 107 patients (53 men and 54 women) with the verified and documentary confirmed of deep vein thromboses (DVT) to determine the prognostic importance of molecular and genetic changes and to carry out the comparative analysis of results of a genotyping at patients with DVT and group of control. Statistically significant distinctions in the studying of frequencies of occurrence of mutations DNK-polymorphism of genes of MTHFR 677 C/T; MTR 2756 A/G; MTRR 66 A/G, ITGB3 1565 T/C, a factor of VII 10976 G/A at patients from DVT in comparison with a group of control were not revealed. In research was established that presence of mutations DNK-polymorphism of genes of a factor of VLeiden 1691 G/A, a prothrombin of 20210 G/A, fibrinogen 455 G/A and PAI-I 675 4G/5G increases risk of development of DVT. The presence of mutations of a factor of VLeiden increases the risk (common OR) of DVT development in 12,3 times, fibrinogen (455 G/A) — in 6,6 times, a prothrombin (20210 G/A) — in 3,2 times, PAI-I (675 4G/5G) — in 1,7 times that allows to include in the genetic panel of testing at DVT research in these DNK-polymorphism.

Введение

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) является актуальной проблемой современной медицины, он приводит к тяжелым формам хронической венозной недостаточности, тромбоэмболии легочной артерии, инвалидизации и летальным исходам. Частота развития ТГВ, несмотря на современные методы диагностики и лечения, не имеет тенденции к уменьшению. В общей популяции ежегодно фиксируют 50–70 новых случаев заболевания на 100 000 населения [1]. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей чаще всего возникает в бедренной, подколенной и берцовых венах (дистальные тромбозы), реже — в подвздошных венах и нижней полой вене (НПВ).

Возникновение и развитие рецидивирующих ТГВ, особенно у лиц в молодом возрасте, часто связаны с генетически детерминированными сдвигами, приводящими к нарушениям в системе гемостаза [2–5]. Понимание наследственных причин возникновения ТГВ позволяет дифференцированно подходить к вопросам диагностики и лечения ТГВ, а также профилактики рецидивов венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО).

Цель исследования

Изучить влияние различных ДНК-полиморфизмов на риск возникновения и развития ТГВ.

Материалы и методы

В исследование были включены 107 пациентов (основная группа) с документально подтвержденным ТГВ в возрасте от 17 до 69 лет (средний возраст $39,2 \pm 1,4$ года), находившиеся на стационарном лечении в отделениях сосудистой хирургии кафедры факультетской хирургии с курсом ФПК и ППС (ОКБ на ст. Барнаул ОАО РЖД и КГБУЗ «Городская больница № 5»). Больные отбирались последовательно, слепым методом. Критерием включения в основную группу служило наличие ТГВ, документально подтвержденного при дуплексном сканировании в В-режиме. Критериями исключения из данной группы были онкологические заболевания, скелетные травмы и переломы, длительная иммобилизация, оперативные вмешательства, острые инфекции, возраст пациентов старше 70 лет.

Диагностика включала в себя исследование 9 генетических ДНК-полиморфизмов: фактора I — фибриногена (FG β 455 G/A), фактора II — протромбина (FII 20210 G/A), фактора V Leiden (FV; 1691 G/A), фактора VII (FVII 10976 G/A), ингибитора активатора плазминогена типа I — (PAI-I 675 4G/5G), метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR 677 C/T), метионинсинтетазы (MTR 2756 A/G), метионинсинтетаза-редуктазы (MTRR 66 A/G), гликопротеина IIb/IIIa (ITGB3 1565 T/C).

Для определения прогностической значимости выбранных молекулярно-генетических изменений проведен анализ результатов генотипирования пациентов основной группы и группы сравнения. В качестве материала для генетических исследований была использована периферическая кровь пациентов основной группы с ТГВ и группы сравнения. Частоты встречаемости аллелей и генотипов определяли прямым подсчетом. Статистическая значимость различий встречаемости генотипов в анализируемых группах оценивалась по критерию χ^2 — для долей. Оценка отклонения распределений генотипов изученных полиморфизмов ДНК от канонического распределения Харди-Вайнберга и анализ ассоциативных связей внутри генотипических сочетаний, а так же оценку степени различий в частоте встречаемости аллелей, генотипов и межгенных комбинаций между исследуемыми группами проводили с помощью точного критерия Фишера. Для расчета коэффициента «отношения шансов» (OR — odds ratio) с 95% доверительным интервалом (CI — confidence interval) и р-значения проводилось с помощью компьютерной программы, доступной в Интернете на сайте: <http://ing2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>.

Результаты исследования

Дизайн исследования составили 107 пациентов (53 мужчины и 54 женщины) с верифицированным и документально подтвержденным тромбозом глубоких вен. Среди них у 72 пациентов ТГВ развился в возрасте 45 лет и младше (67,3%). Подобная тенденция сохранялась как у мужчин (58,5%), так и в большей степени у женщин (75,9%). Средний возраст по группе составил у мужчин — $40,9 \pm 1,5$ года, у женщин — $37,5 \pm 1,8$ года.

Таблица 1.

Частота генов ДНК-полиморфизмов у больных с ТГВ

Полиморфизм	Аллели	Частота встречаемости генотипа				OR	CI	p=
		Основная группа		Группа контроля				
		абс. число	%	абс. число	%			
Фактор I –455 G/A	–455 (G/G)	38	69,1	103	86,6			
	–455 (G/A)	12	21,8	16	13,4	2,0	0,88–4,68	0,042
	–455 (A/A)	5	9,1	0	0,0	29,5	1,59–547,5	0,0004
	(G/A)+(A/A)	17	30,9	16	13,4	2,9	1,32–6,26	0,006
Общее отношение шансов (common oddis ratio) для фактора I 455 G/A						6,6		0,0006
Фактор II 20210 G/A	20210 (G/G)	74	89,2	159	96,4			
	20210 (G/A)	9	10,8	6	3,6	3,2	1,10–9,39	0,024
	20210 (A/A)	0	0,0	0	0,0	–	–	–
	(G/A)+(A/A)	9	10,8	6	3,6	3,2	1,10–9,39	0,024
Общее отношение шансов (common oddis ratio) для фактора II 20210 G/A						3,2		0,024
Фактор V 1691 G/A	1691 (G/G)	69	83,2	161	97,6			
	1691 (G/A)	12	14,4	4	2,4	7,0	2,18–22,46	0,0002
	1691 (A/A)	2	2,4	0	0,0	11,6	0,55–245,1	0,032
	(G/A)+(A/A)	14	16,8	4	2,4	8,1	2,59–25,7	0,00004
Общее отношение шансов (common oddis ratio) для фактора V 1691 G/A						12,3		0,00003
Фактор VII 10976 G/A	10976 (G/G)	70	88,6	140	85,9			
	10976 (G/A)	9	11,4	22	13,5	0,8	0,35–1,87	0,633
	10976 (A/A)	0	0,0	1	0,6	0,6	0,02–16,51	0,480
	(G/A)+(A/A)	9	11,4	23	14,1	0,7	0,34–0,55	0,558
Общее отношение шансов (common oddis ratio) для фактора VII 10976 G/A						0,7		0,493
PAI-I –675 4G/5G	–675(5G/5G)	35	42,6	101	61,2			
	–675(4G/5G)	29	35,4	46	27,9	1,8	1,01–3,32	0,050
	–675(4G/4G)	18	22,0	18	10,9	2,9	1,35–6,15	0,005
	(4G/5G)+(4G/4G)	47	57,4	64	38,8	2,1	1,23–3,63	0,005
Общее отношение шансов (common oddis ratio) для PAI-1 675 4G/5G						1,7		0,002
GpIIa 1565 T/C	1565 (T/T)	45	71,4	91	82,0			
	1565 (T/C)	14	22,3	16	14,4	1,8	0,79–3,94	0,159
	1565 (C/C)	4	6,3	4	3,6	2,0	0,48–8,46	0,326
	(T/C)+(C/C)	18	28,6	20	18,0	1,8	0,87–3,77	0,105
Общее отношение шансов (common oddis ratio) для GpIIa 1565 T/C						1,5		0,115
MTHFR 677 C/T	677 (C/C)	51	62,2	118	64,8			
	677 (C/T)	31	37,8	52	28,6	1,4	0,79–2,39	0,253
	677 (T/T)	0	0,0	12	6,6	0,1	0,005–1,92	0,024
	(C/T)+(T/T)	82	37,8	64	35,2	1,1	0,65–1,92	0,679
Общее отношение шансов (common oddis ratio) для MTHFR 677 C/T						1,0		0,605
MTR 2756 A/G	2756 (A/A)	40	71,4	77	76,2			
	2756 (A/G)	15	26,8	21	20,8	1,3	0,64–2,95	0,413
	2756 (G/G)	1	1,8	3	3,0	0,6	0,06–6,36	0,702
	(A/G)+(G/G)	16	28,6	24	23,8	1,2	0,61–2,68	0,507
Общее отношение шансов (common oddis ratio) для MTR 2756 A/G						1,1		0,665
MTRR 66 A/G	66 (A/A)	34	60,8	57	56,4			
	66 (A/G)	11	19,6	27	26,7	0,7	0,30–1,55	0,360
	66 (G/G)	11	19,6	17	16,8	1,1	0,45–2,58	0,854
	(A/G)+(G/G)	22	39,2	44	43,6	0,8	0,43–1,63	0,602
Общее отношение шансов (common oddis ratio) для MTRR 66 A/G						1,0		0,909

Изучение генов коагуляционного гемостаза выявило статистически значимые различия частот встречаемости аллелей для мутации фактора VLeiden (табл. 1). Установлено, что носительство гетерозиготной мутации фактора VLeiden повышает риск ТГВ в 7 раз ($OR=7,0$; $p=0,0002$), а мутантный гомозиготный аллель увеличивает риск развития ТГВ в 11,6 раза ($OR=11,6$; $p=0,032$). При этом общий риск развития ТГВ для этой мутации возрастает в 12,3 раза ($common\ OR=12,3$; $p=0,00003$).

Различия частот встречаемости полиморфизма протромбина (20210 G/A) в анализируемых группах выявили, что при гетерозиготном носительстве аллеля гена протромбина риск ТГВ увеличивается в 3,2 раза ($OR=3,2$; $p=0,024$), тогда как носительство мутантного гомозиготного аллеля гена протромбина как в популяции здоровых лиц, так и у пациентов с ТГВ не встречалось.

При изучении частот встречаемости для полиморфизма фибриногена 455 G/A установлено, что носительство гетерозиготного аллеля гена фибриногена повышает риск развития ТГВ в 2 раза ($OR=2,0$; $p=0,042$), а гомозиготное носительство мутантного аллеля повышает риск ТГВ в 29,5 раза! ($OR=29,5$; $p=0,0004$). Данное обстоятельство связано с тем, что в контрольной группе носительство мутантного аллеля не встречалось. В целом общий риск развития ТГВ для мутации фибриногена возрастает в 6,6 раза ($common\ OR = 6,6$; $p=0,0006$).

По результатам исследования статистически значимых отличий встречаемости полиморфизма гена тромбоцитарного звена гемостаза GrIIIa 1565 T/C в сравнении с группой контроля установлено не было (табл. 1).

Статистически значимые отличия установлены в отношении частот встречаемости мутантных аллелей гена PAI-I 675 4G/5G у пациентов с ТГВ. Установлено, что носительство гетерозиготного аллеля 4G5G увеличивает риск развития заболевания в 1,8 раза ($OR=1,8$; $p=0,050$), а носительство мутантного гомозиготного аллеля 5G5G — в 2,9 раза ($OR=2,9$; $p=0,005$). Общий риск развития ТГВ для мутации гена PAI-I возрастает в 1,7 раза ($common\ OR=1,7$; $p=0,002$).

Для мутации гена фактора VII 10976 G/A у больных с ТГВ статистически значимых различий частоты встречаемости ДНК-полиморфизмов установлено не было.

При изучении частот встречаемости аллелей генов фолатной группы установлено, что для генов MTHFR 677 C/T; MTR 2756 A/G и MTRR 66 A/G у больных с ТГВ статистически значимых различий частот встречаемости ДНК-полиморфизмов выявлено не было.

Выводы

1. В генетическую панель тестирования ДНК-полиморфизмов при ТГВ необходимо включать исследования полиморфизмов генов фактора VLeiden 1691 G/A, протромбина 20210 G/A, фибриногена 455 G/A и PAI-I 675 4G/5G.

2. Носительство мутаций ДНК-полиморфизмов гена фактора VLeiden увеличивает общий риск возникновения и развития ТГВ до 12,3 раза, фибриногена — до 6,6 раза, протромбина — до 3,2 раза, PAI-I — до 1,7 раза.

Список литературы

1. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // Флебология. – 2010. – 1(4). – 2. – 37 с.
2. Капустин С. И., Блинов М. Н., Папаян Л. П. Генетические детерминанты наследственной тромбофилии в патогенезе венозного тромбоза // Терапевтический архив. – 2003. – № 10. – С. 78–80.
3. Капустин С. И., Шмелева В. М., Паншина А. М., Филановская Л. И., Блинов М. Н., Папаян Л. П. Генетическая предрасположенность к венозному тромбозу: роль полиморфизмов компонентов плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2004. – Т. 11 (№ 3). – С. 10–15.
4. Шевела А. И., Егоров В. А., Севастьянова К. С., Новикова Я. В., Воронина Е. Н. Генетические тромбофилии — независимый фактор риска венозного тромбоза // Баркагановские чтения: труды III Сибирской научно-практической конференции гематологов. Барнаул. – 2010. – С. 122–123.
5. Шевела А. И., Егоров В. А., Севастьянова К. С., Новикова Я. В. Флеботромбоз и врожденная тромбофилия // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2011. – № 5. – С. 95–99.

Группы крови АВО и генетические полиморфизмы склонности к тромбофилии по данным красноярского регистра

И. А. Ольховский¹, Т. Н. Субботина^{1,3}, А. В. Петухова³, А. В. Ковалев²

¹ – Красноярский филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Гематологический научный центр» Минздравсоцразвития России

² – Федеральное государственное учреждение науки «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук

³ – Сибирский федеральный университет, г. Красноярск

Известно, что люди с «не нулевой» группой крови — А(II), В(III) и АВ(IV) — примерно в два раза чаще погибают от сердечно-сосудистых заболеваний, чем лица с группой О(I) [1]. Соответственно, люди с группой крови О(I) в меньшей степени подвержены как атеротромботическим заболеваниям, включая ИБС и поражения периферических сосудов [2, 3, 4], так и венозным тромбозам [2, 5, 6, 7]. Вместе с тем основная причина высокого риска избыточного тромбообразования в этом случае «меньше всего зависит от свойств самих эритроцитов» [8] и многими авторами связывается с более высоким уровнем

активности фактора VIII и Виллебранда [2, 5, 7, 8] выявляемых у людей с «не О» группой крови, а также с более выраженной агрегационной активностью тромбоцитов, вероятно, за счет повышенной экспрессии рецепторов GpIIb/IIIa [8].

В последние десятилетия активно обсуждается патогенетическая роль в развитии тромбозов носительства однонуклеотидных полиморфизмов отдельных генов системы гемостаза [7], в том числе фактора II — протромбина (FII, 20210 G→A), фактора V — генотип Leiden (FV, 1691 G→A), метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR, 677C→T) и ингибитора активато-

ра плазминогена (PAI-1, 5G/4G). Определенный интерес представляет возможное антикоагуляционное влияние полиморфизма гена фактора VII (FVII, 10976 G→A) и обусловленное им протекторное действие на развитие инфаркта миокарда [9]. В ряде работ исследовалось совместное влияние носительства отдельных групп крови и тромбогенных полиморфизмов, в частности FV [6, 10–14], FII [6, 13, 14] и MTHFR [6], на риск развития тромбозов. В настоящей работе мы провели оценку частоты ассоциации отдельных групп крови и полиморфизмов генов у лиц, включенных в протокол формирования регистра тромбофилий [15] на территории Красноярского края.

Материалы и методы

В исследование, которое было поддержано грантом Красноярского краевого фонда науки за 2010–2011 гг. было включено 652 человека, подписавших информированное согласие и заполнивших анкету по согласованной форме протокола межцентрового исследования [15]. Принадлежность каждого обследуемого человека к определенной группе крови по системе АВО выяснялась по результатам анкетирования.

Все участники тестировались на наличие тромбогенных полиморфизмов в генах коагуляционного фактора II — протромбина (FII, 20210 G→A; rs1799963), фактора V — генотип Leiden

(FV, 1691 G→A; rs6025), термолабильного варианта метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR, 677C→T; rs1801133), ингибитора активатора плазминогена (PAI-1, –675 5G/4G; rs1799768), а также полиморфизма в гене коагуляционного фактора VII (FVII, 10976 G→A; rs6046).

Взятие крови производилось из локтевой вены с помощью вакуумной системы Green Vac-Tube, в качестве антикоагулянта использовался цитрат натрия. Выделение ДНК из лейкоцитов цельной крови проводили экспресс-методом с использованием реагента «ДНК-экспресс-кровь», НПО «Литех». Далее, с выделенной ДНК проводили полимеразную цепную реакцию с детекцией результатов амплификации в режиме реального времени (Real-time ПЦР, набор «SNP-экспресс-PB», НПО «Литех»), при помощи системы детекции продуктов ПЦР в режиме реального времени «iCycler iQ5» (BioRad).

Результаты генотипирования верифицировали в лаборатории фармакогеномики Новосибирского института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (руководитель — М. Л. Филипенко).

Для выявления частоты ассоциации групп крови по АВО с носительством отдельных исследуемых нами полиморфизмов из 652 записей текущей базы было отобрано 423 записи с подтвержденной информацией о носительстве

Таблица 1.

Частота встречаемости генетических полиморфизмов коагуляционных факторов в общей группе участников проекта

Ген	Генотип	Частота (абс.)	Частота (%)
FII, 20210 G→A	G/G	605	97,0
	G/A	19	3,0
FV(Leiden) 691 G→A	G/G	591	95,0
	G/A	31	5,0
FVII, 10976 G→A	G/G	480	79,6
	G/A	115	19,1
	A/A	8	1,3
MTHFR, 677C→T	C/C	308	50,0
	C/T	243	39,4
	T/T	65	10,6
PAI-1, -675 5G/4G	5G/5G	121	20,9
	5G/4G	277	47,7
	4G/4G	182	31,4

исследованных генетических полиморфизмов и группы крови. В выбранную группу вошли 96 мужчин и 327 женщин в возрасте от 11 лет до 91 года.

Для проверки гипотезы о наличии связи между группой крови и изучаемыми полиморфизмами для каждого из пяти генов проводилась статистическая оценка таблиц сопряженности методом расчета параметра χ^2 с использованием web-калькулятора на сайте Государственного научного центра РФ «ГосНИИ генетика» (http://gen-expert.ru/calculator_or.php).

Результаты исследования

Результаты тестирования образцов ДНК на наличие тромбогенных полиморфизмов в общей группе участников проекта отображены в таблице 1. Показано, что частота мутантного аллеля для каждого исследуемого гена в общей вы-

борке составила: для гена FII — 1,5%, FV — 2,5%, FVII — 10,9%, MTHFR — 30,3%, PAI-1 — 55,3%. В целом распространенность данных полиморфизмов среди жителей Красноярска соответствует таковой для европейской части России и некоторых других регионов [16–20]. Следует отметить, что среди включенных в исследование участников нами не было выявлено ни одного носителя гомозиготных мутаций в генах FII и FV (Leiden).

Среди участников регистра обладатели O(I) группы составили 35,7%, A(II) — 37,8%, B(III) — 18,9%, AB(IV) — 7,6%. Полученные данные о группах крови также соответствуют сведениям, имеющимся в литературе, для европейской части России [21]. Частота ассоциации групп крови по ABO с носительством отдельных полиморфизмов генов плазменных факторов гемостаза представлена в таблице 2.

Таблица 2.

Частота встречаемости генетических полиморфизмов коагуляционных факторов у лиц с разными группами крови по системе ABO

Полиморфизм		Группа крови ABO			
Ген	Генотип	O(I)	A(II)	B (III)	AB(IV)
FII, 20210 G->A	G/G	142 (97,9%)	143 (96,0%)	74 (96,1%)	29 (96,7%)
	G/A	3 (2,1%)	6 (4,0%)	3 (3,9%)	1 (3,3%)
FV(Leiden) 691 G->A	G/G	137 (94,5%)	143 (96,6%)	71 (92,2%)	28 (96,5%)
	G/A	8 (5,5%)	5 (3,4%)	6 (7,8%)	1 (3,5%)
FVII, 10976 G->A	G/G	102 (72,9%)	121 (84,6%)	62 (80,5%)	25 (86,3%)
	G/A	36 (25,7%)*	19 (13,3%)	15(19,5%)	4 (13,8%)
	A/A	2 (1,4%)	3 (2,1%)	0	0

Примечание: (*) — отличия статистически значимы ($P < 0,02$ для мультипликативной и $P < 0,01$ для доминантной моделей наследования) между группами O(I) и «не O(I)», а также ($P < 0,02$ для доминантной модели наследования) между группами O(I) и A(II).

В соответствии с полученными данными, полиморфизм фактора FVII (10976 G->A) встречается в 1,7–1,9 раза чаще среди лиц с группой крови O(I) (таблицы 3–5). Мультипликативная модель наследования признаков использована

в расчетах статистической значимости ассоциации полиморфизма FVII с O(I) группой в связи с отсутствием отклонений от закона Харди-Вайнберга в распределении частот в обоих сравниваемых выборках (O(I) и «не O(I)»).

Таблица 3.

**Мультипликативная модель наследования для гена FVII
у лиц с O(I) и «не O(I)» группами крови (χ^2 , df=1)**

Аллели	O(I)	не O(I)	χ^2	P	OR	
	n=140	n=249			знач.	95% CI
Аллель G	0,857	0,912	5,53	0,02	0,58	0,37–0,92
Аллель A	0,143	0,088			1,72	1,09–2,71

Таблица 4.

**Общая модель наследования для гена FVII
у лиц с O(I) и «не O(I)» группами крови (χ^2 , df=2)**

Генотипы	O(I)	не O(I)	χ^2	P	OR	
	n=140	n=249			знач.	95% CI
Генотип G/G	0,729	0,835	6,46	0,04	0,53	0,32–0,87
Генотип G/A	0,257	0,153			1,92	1,15–3,21
Генотип A/A	0,014	0,012			1,19	0,20–7,20

Таблица 5.

**Доминантная модель наследования для гена FVII
у лиц с O(I) и «не O(I)» группами крови (χ^2 , df=1)**

Генотипы	O(I)	не O(I)	χ^2	P	OR	
	n=140	n=249			знач.	95% CI
Генотип G/G	0,729	0,835	6,31	0,01	0,53	0,32–0,87
Генотип G/A+A/A	0,271	0,165			1,89	1,15–3,12

Данные о связи частот распределения полиморфизмов генов, участвующих в обмене метио-

нина (MTHFR) и регуляции фибринолиза (PAI-1) с группами крови, представлены в таблице 6.

Таблица 6.

**Частота встречаемости генетических полиморфизмов MTHFR и PAI-1
у лиц с разными группами крови по системе ABO**

Полиморфизм		Группа крови ABO			
Ген	Генотип	O(I)	A(II)	B (III)	AB(IV)
MTHFR, 677C->T	C/C	69 (47,9%)	73 (50,3%)	42 (55,3%)	17 (56,7%)
	C/T	59 (40,7%)	62 (42,8%)	20 (26,3%)	11 (36,7%)
	T/T	17 (11,7%)	10 (6,9%)	14 (18,4%) *	2 (6,7%)
PAI-1, -675 5G/4G	5G/5G	27 (20,0%)	33 (24,6%)	13 (17,8%)	2 (8,0%)
	5G/4G	65 (48,2%)	63 (47,0%)	40 (54,8%)	12 (48,0%)
	4G/4G	43 (31,9%)	38 (28,4%)	20 (27,4%)	11 (44,0%)

Примечание: (*) — отличия статистически значимы ($P<0,01$, общая модель наследования) между группами B(III) и «не B(III)».

Распределение частот исследуемых генотипов для гена MTHFR (C/C, C/T, T/T) в выборке В (III) отличалось ($P=0,02$), а в выборке «не В (III)» соответствовало закону Харди-Вайнберга. В связи с этим для расчета статистической значимости

ассоциации полиморфизма MTHFR с группой В(III) нами была использована общая (таблица 7) и рецессивная (таблица 8) модели наследования признаков.

Таблица 7.

**Общая модель наследования для гена MTHFR
у лиц с группами крови В (III) и «не В(III)» (χ^2 , $df=2$)**

Генотипы	В (III)	не В(III)	χ^2	Р	OR	
	n=76	n=320			знач.	95% CI
Генотип C/C	0,553	0,497	8,90	0,01	1,25	0,76–2,07
Генотип C/T	0,263	0,413			0,51	0,29–0,89
Генотип T/T	0,184	0,091			2,27	1,13–4,54

Таблица 8.

**Рецессивная модель наследования для гена MTHFR
у лиц с группами крови В (III) и «не В(III)» (χ^2 , $df=1$)**

Генотипы	В (III)	не В(III)	χ^2	Р	OR	
	n=76	n=320			знач.	95% CI
Генотип C/C+C/T	0,816	0,909	5,56	0,02	0,44	0,22–0,88
Генотип T/T	0,184	0,091			2,27	1,13–4,54

Использование данных моделей позволило выявить ассоциацию носительства полиморфизма MTHFR с группой крови В (III).

Обсуждение результатов исследования

Поскольку гены, определяющие группу

крови человека по системе АВО, и исследуемые полиморфизмы системы гемостаза располагаются на разных хромосомах (аутосомах), вероятность сцепленности их между собой трудно предполагать. Вместе с тем анализ табличных данных ряда публикаций, посвященных исследованию взаимодействия носительства

Таблица 9.

**Встречаемость гетерозиготного носительства полиморфизма FV (Leiden)
в зависимости от группы крови (по данным литературных источников)**

Авторы (№ сс)	группа О(I) (всего лиц)	из них с FV (Leiden)	группа «не О(I)» (всего лиц)	из них с FV (Leiden)	Р
Lima e.a., 2009 [12]	40	3 (7,5%)	76	18 (23,7%)	< 0,01
Morelli e.a., 2005 [11]	306	31 (10,1%)	530	73 (13,8%)	
Jukic e.a., 2009 [6]	127	12 (9,4%)	225	27 (12,0%)	
Ohira e.a., 2007 [14]	621	30 (4,8%)	789	53 (6,7%)	
Суммарно	1094	76 (6,9%)	1620	171 (10,7%)	< 0,01

Примечание: использованы данные из таблиц, представленных в указанных публикациях. Перегруппировка и пересчет значений проведены нами в соответствии со статистическими методами, указанными в разделе «Материалы и методы». (*) — значимость статистических отличий $P < 0,05$.

полиморфизма FV (Leiden) и «не O(I)» группы крови, демонстрирует, что в определенных выборах может отмечаться статистически значимая высокая частота встречаемости этого сочетания (таблица 9).

Авторы приведенных исследований в рамках поставленных ими задач не находят и не обсуждают это обстоятельство. Вместе с тем более высокий уровень встречаемости полиморфизма FV (Leiden) в «не O(I)» группе крови, очевидно, может влиять на итоговые выводы о степени риска тромбозов, обусловленного наличием той или иной группы крови. С другой стороны, повышенные концентрации фактора VIII и фактора Виллебранда у лиц с «не O(I)» группой крови [5] могут модифицировать фенотипические проявления носительства полиморфизмов генов системы гемостаза [8, 11–13].

В нашей выборке не было обнаружено значимой зависимости распределения полиморфизмов FII и FV (Leiden) от наличия групп крови, вероятно, из-за недостаточного количества вовлеченных в исследование на территории нашего края пациентов, имеющих этот мутантный аллель. Вместе с тем при анализе нашей выборки выявилась ранее не описанная статистически значимая ассоциация мутантного аллеля «А» для гена FVII (OR=1,72 (1,09–2,71)) и генотипов, несущих мутантный аллель (G/A+A/A) (OR=1,89 (1,15–3,12)), с носительством O(I) группы крови.

Учитывая тот факт, что носительство данного полиморфизма сочетается с более низкими концентрациями циркулирующего фактора VII [9] и его защитным влиянием на развитие тромбозов [7, 9], можно предполагать, что более редкая частота тромботических осложнений у лиц с O(I) группой крови может быть частично связана также и с большей частотой встречаемости среди них протективного полиморфизма в гене FVII (10976 G->A).

Также по результатам предварительного анализа среди участников красноярского регистра наблюдается статистически значимая ассоциация между носительством полиморфизма

МТНFR (677C->T) и наличием B(III) групповой принадлежности крови. И хотя распределение этого полиморфизма среди носителей B(III) группы крови отличается от распределения по закону Харди-Вайнберга, значимость ассоциации по общей модели наследования достаточно высока ($P < 0,01$ при $OR = 2,27$ (1,13–4,54)). Известно что мутация в гене МТНFR (677C->T) способствует нарушению обмена метионина и накоплению в крови гомоцистеина. Последний обладает выраженной способностью повреждать эндотелий сосудов, определяя повышенную склонность к тромбообразованию [22]. Выявленная нами ассоциация между носительством полиморфизма в гене МТНFR и наличием B(III) групповой принадлежности крови также может оказывать частичное влияние на более высокий уровень тромбогенного риска у людей с «не O(I)» группой крови.

Причиной выявляемых ассоциаций между генами, определяющими группу крови человека по системе АВО, и генами тромбогенных полиморфизмов, локализованных на разных хромосомах, в отдельных исследованиях может являться недостаточная для популяционных генетических исследований статистическая выборка. Другие теоретически возможные варианты взаимосвязи этих генов, могут определяться так называемым «эффектом основателя», отражающим факт первичной мутации в генах системы гемостаза у носителей одной из групп крови, либо длительной исторической изоляцией отдельных популяций, сочетающих гены отдельной группы крови и изучаемые полиморфизмы. В любом случае с аналитической точки зрения для оценки самостоятельного независимого риска носительства тех или иных групп крови и тромбогенных полиморфизмов необходимо использовать стратификационные методы статистики, а для определения клинического риска развития тромбозов следует учитывать совокупные наследственные факторы, в том числе обусловленные и группой крови, и полиморфизмами генов системы гемостаза.

Список литературы

1. Jager A., van Hinsbergh V. W., Kostense P. J., Emeis J. J. et al. von Willebrand factor, C-reactive protein, and 5-year mortality in diabetic and nondiabetic subjects: the Hoorn Study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1999. – 19(12). – P. 3071–3078.
2. Wu O., Bayoumi N., Vickers M. A., Clark P. ABO(H) blood groups and vascular disease: a systematic review and meta-analysis // *J. Thromb. Haemost.* – 2008. – 6(1). – P. 62–69.
3. Garrison R. J., Havlik R. J., Harris R. B. et al. ABO blood group and cardiovascular disease: the Framingham study // *Atherosclerosis.* – 1976. – 25(2–3). – P. 311–318.
4. Sheikh M. K., Bahari M. B., Yusoff N. M., Knight A. Association of ABO blood group B with myocardial infarction // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* – 2009. – 19(8). – P. 514–517.
5. Franchini M., Capra F., Targher G. et al. Relationship between ABO blood group and von Willebrand factor levels: from biology to clinical implications // *Thrombosis Journal.* – 2007. – 5. – P. 14–18.
6. Jukic I., Bingulac-Popovic J., Dogic V. et al. ABO blood groups and genetic risk factors for thrombosis in Croatian population // *Croat. Med. J.* – 2009. – 50(6). – P. 550–588.
7. Bezemer I. D., Rosendaal F. R. Predictive genetic variants for venous thrombosis: what's new? // *Semin. Hematol.* – 2007. – 44(2). – P. 85–92.
8. Кузник Б. И. Группы крови и система гемостаза // *Гематология и трансфузиология.* – 2010. – Т. 55. – № 1. – С. 32–35.
9. Iacoviello L., Di Castelnuovo A., de Knijff P. et al. Polymorphisms in the coagulation factor VII gene and the risk of myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – 338. – P. 79–85. (<http://medi.ru/DOC/7710101.htm>)
10. Clark P., Wu O. ABO blood groups and thrombosis: a causal association, but is there value in screening? // *Future Cardiol.* – 2011. – 7(2). – P. 191–201.
11. Morelli V. M., De Visser M. C. H., Vos H. L. et al. ABO blood group genotypes and the risk of venous thrombosis: effect of factor V Leiden // *J. Thromb. Haemost.* – 2005. – 3. – P. 183–185.
12. Lima, Magaly B. P. L. V., de Oliveira-Filho A. B., Campos J. F. et al. Increased risk of venous thrombosis by AB alleles of the ABO blood group and Factor V Leiden in a Brazilian population // *Genet. Mol. Biol.* – 2009. – 32(2). P. 264–267.
13. Miñano A., Ordóñez A., España F. et al. ABO blood group and risk of venous or arterial thrombosis in carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A polymorphisms // *Haematologica.* – 2008. – 93(5). – P. 729–734.
14. Ohira T., Cushman M., Tsai M. Y. et al. ABO blood group, other risk factors and incidence of venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE) // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 5. – P. 1455–1461.
15. Момот А. П., Ройтман Е. В., Елыкомов В. А. и др. Протокол ведения Всероссийского регистра «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоэмболических осложнений в онтогенезе» // *Тромбоз, гемостаз и реология.* – 2010. – № 3. – С. 30–78.
16. Севостьянова К. С. Генетические факторы риска тромбоза глубоких вен нижних конечностей у хирургических пациентов: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2012. – С. 10.
17. Калашникова Е. А., Кокаровцева С. Н., Коваленко Т. Ф. и др. Частоты мутаций в генах фактора V (FV Leiden), протромбина (G20210A) и 5, 10-метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) у русских // *Медицинская генетика.* – 2006. – Т. 5. – № 7. – С. 27–29.
18. Голубева А. А. Изучение полиморфных вариантов некоторых генов-кандидатов ИБС у русских мужчин молодого и среднего возраста: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Москва, 2008. – 28 с.
19. Воробьева Н. А., Шемякина Н. Я. Роль генетических полиморфизмов системы гемостаза у пациентов с хирургической реваскуляризацией головного мозга в формировании тромбофилического состояния // *Гемостазиология.* – 2011. – № 2. – С. 65–72.
20. Tatarsky P., Kucherenko A., Livshits L. Allelic polymorphism of F2, F5 and MTHFR genes in population of Ukraine // *Tsitol Genet.* – 2010. – 44(3). – P. 3–8.
21. Жибурт Е. Б. Трансфузиология: учебник. – Санкт-Петербург: Питер, 2002. – 736 с.
22. McCully K. S. Chemical pathology of homocysteine. IV. Excitotoxicity, oxidative stress, endothelial dysfunction, and inflammation // *Ann. Clin. Lab. Sci.* – 2009. – 39(3). P. 219–232.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Преимущества и результаты лапароскопической спленэктомии у детей с хронической иммунной тромбоцитопенической пурпурой

И. И. Евстафьева¹, И. В. Поддубный^{1,2}, А. А. Исаев¹, П. В. Свириг^{1,3}, Е. К. Донюш^{1,3}

¹ – Измайловская детская городская клиническая больница

² – Московский государственный медико-стоматологический университет

³ – Российский государственный медицинский университет

Резюме

В статье мы проанализировали результаты лечения 64 детей в возрасте от 2 до 17 лет с хронической иммунной тромбоцитопенической пурпурой, которым в период с 2000 по 2012 г. была выполнена лапароскопическая спленэктомия. Проведена сравнительная оценка преимуществ и результатов применения лапароскопической методики. Совершенствование и оптимизация техники выполнения оперативного вмешательства позволили добиться отличных функциональных и косметических результатов, сократить длительность операции до 35–70 мин, уменьшить объем кровопотери до 30–110 мл (в среднем $62,91 \pm 14,46$ мл), избежать интраоперационных и послеоперационных осложнений. По мнению авторов, лапароскопия в настоящее время является методом выбора в лечении детей с хронической иммунной тромбоцитопенической пурпурой, требующей проведения спленэктомии, независимо от возраста ребенка и тяжести заболевания.

Введение

Важнейшим механизмом развития тромбоцитопении при иммунной тромбоцитопенической пурпуре является их повышенная секвестрация в селезенке. Поэтому в многочисленных работах отечественных и зарубежных авторов, посвященных лечению детей с хронической иммунной тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), важное место отводится мероприятиям, направленным на снижение этого процесса. При недостаточной эффективности от применения консервативной терапии и значимом снижении качества жизни из-за выраженного геморрагического синдрома широко используются различные хирургические методы. Наиболее распространены спленэктомия и эндоваскулярная окклюзия (ЭО) селезенки.

Современное развитие медицины предполагает использование в практической хирургии высокотехнологичного оборудования и внедрение новых методов оперативного лечения. Одним из перспективных направлений является

разработка усовершенствованных и доступных малоинвазивных вмешательств [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Эффективность эндоваскулярной окклюзии селезенки у детей с хронической формой ИТП, по данным различных авторов, составляет от 45 до 90% [5, 6, 7]. Однако в литературе описан ряд осложнений данной методики — это общие и органные токсико-аллергические реакции; катетеризационно-технические и окклюзионно-ишемические осложнения [8, 9, 10].

Лапароскопическая спленэктомия является наиболее приемлемым хирургическим пособием у детей с хронической ИТП. В связи с минимальным травмирующим воздействием лапароскопический доступ является безусловной альтернативой открытым операциям [1, 2, 3, 4, 8, 11–18]. Эффективность спленэктомии у детей с хронической формой ИТП, по данным разных авторов, составляет от 75 до 98% [8, 19–27].

Целью данной работы явилась оценка преимуществ и результатов лапароскопической спленэктомии у детей с хронической формой ИТП.

Материалы и методы

За период с 2000 по 2012 г. в Измайловской ДГКБ был выполнен 64 лапароскопические спленэктомии у детей с хронической ИТП в возрасте от 2 до 17 лет. Мальчиков было 23 (35,9%), девочек — 41 (64,1%).

В среднем длительность заболевания до момента проведения операции составляла 51,1 месяца.

Проявления ИТП, определявшие тяжесть течения: у 35 пациентов отмечались носовые кровотечения, у 20 — маточные, у 7 — почечные, у 4 — кишечные, у 6 — десневые, в 7 случаях отмечались кровоизлияния в склеру, у 2 детей были внутричерепные кровоизлияния и у 1 ребенка — кровоизлияние в спинной мозг.

Показаниями к операции являлись:

- тяжелая ИТП с наличием жизнеугрожающих кровотечений и отсутствием ответа на медикаментозную терапию;
- длительность заболевания больше 12 месяцев (хроническая ИТП), тромбоцитопения менее $10 \times 10^9/\text{л}$;
- хроническая ИТП с тромбоцитопенией в пределах $30 \times 10^9/\text{л}$ при наличии значимых для жизни кровотечений.

Стандартная схема предоперационного обследования включала ультразвуковое сканирование брюшной полости, при необходимости радиоизотопное исследование. Основной задачей данного обследования являлось определение размеров селезенки, выявление добавочных селезенек с целью профилактики рецидивов заболевания.

Подготовка к спленэктомии при количестве тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$ включала в себя применение кортикостероидов, ВВИГ или анти-D Ig. Кортикостероиды назначались в режиме стандартных доз (преднизолон 2 мг/кг/сутки в течение минимум 7 дней до операции с быстрой отменой после спленэктомии) или в виде пульс-терапии (дексаметазон 0,5 мг/кг/сутки в/в в течение 4 дней до операции) (29 пациентов). У 18 пациентов дополнительно назначалась терапия ВВИГ в дозе 0,5–2 г/кг/курс, у трех — анти-D-резусный иммуноглобулин в дозе 50 мкг/кг/курс.

Предоперационная вакцинация также является важной частью подготовки больного к оперативному вмешательству. Вакцинацию от пневмококка, менингококка проводили не позднее, чем за 3 недели до оперативного вмешательства.

С целью профилактики ранних послеоперационных осложнений, носящих гнойно-септический характер и опасных с точки зрения генерализации процесса у иммунологически компрометированных пациентов, однократно непосредственно перед вмешательством вводили суточную дозу цефалоспоринового первого поколения.

Техника операции

Этапы операции:

- 1) введение троакаров, ревизия брюшной полости, удаление добавочных селезенек (при их наличии);
- 2) мобилизация селезенки;
- 3) пересечение сосудистой ножки;
- 4) удаление органа из брюшной полости;
- 5) выполнение симультанных операций, санация брюшной полости, дренирование брюшной полости в течение 1–2 суток после операции у пациентов с глубокой тромбоцитопенией, ушивание послеоперационных ран.

1. Лапароскопическую спленэктомию на-

чинали в положении больного на спине. Использовали 3 троакара. Первый троакар (12 мм, тупоконечный) устанавливали через пупочное кольцо с применением (с 1995 г.) модифицированного метода открытой лапароскопии, второй (5 мм) — по средней линии на 2–3 см ниже мечевидного отростка грудины, третий (5 мм) — по передней подмышечной линии слева в проекции нижнего полюса селезенки.

При ревизии брюшной полости уточняли размеры селезенки, выраженность спаечного процесса вокруг нее.

Проводили ревизию ножки селезенки, брыжейки толстой кишки, левого латерального канала, выявляли наличие дополнительных селезенок (рис. 1). Всего добавочные селезенки (от 1 до 7 у одного больного) были обнаружены у 6 (9,4%) пациентов, их удаляли сразу после об-

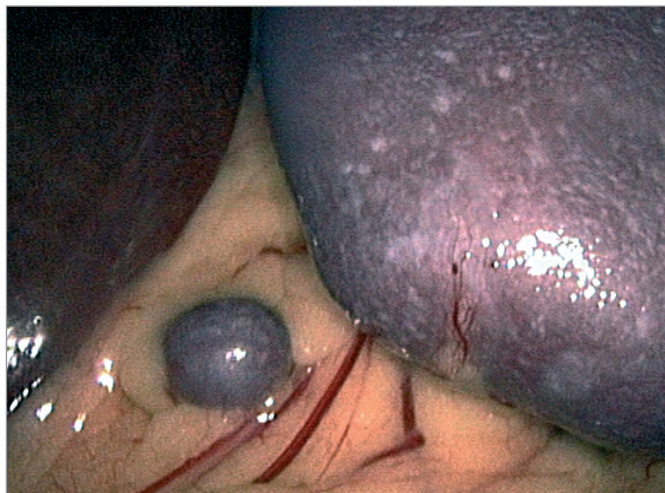


Рис. 1. Дополнительная селезенка

наружения (рис. 2).

Проводили ревизию всей брюшной полости, малого таза. Выявление сопутствующих заболеваний (незаращение вагинального отростка брюшины, патологические изменения придатков матки — гидатиды, небольшие параовариальные кисты и др.) служило показанием к выполнению симультанных лапароскопических манипуляций по окончании основного вмешательства.

2. Мобилизацию селезенки начинали в положении больного на спине с выделения нижнего полюса селезенки, разделения селезеночно-толстокишечной связки. Далее проводили разделение желудочно-селезеночной связки с пересечением коротких сосудов желудка. Выделяли верхний полюс селезенки, сосудистую ножку селезенки скелетировали по передней поверхности. На всех этапах мобилизации селе-

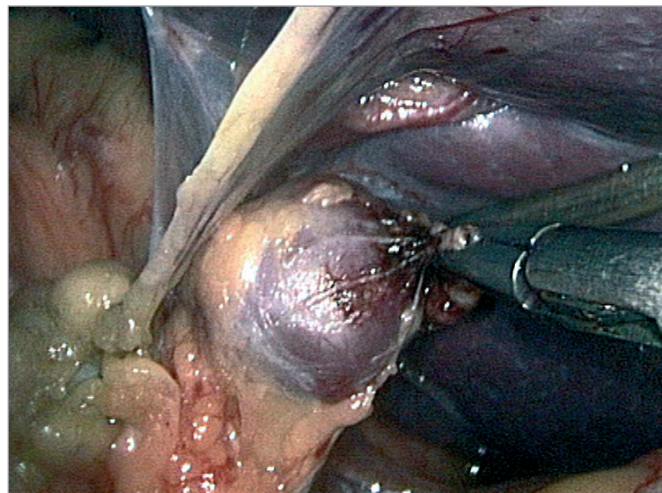


Рис. 2. Удаление дополнительной селезенки

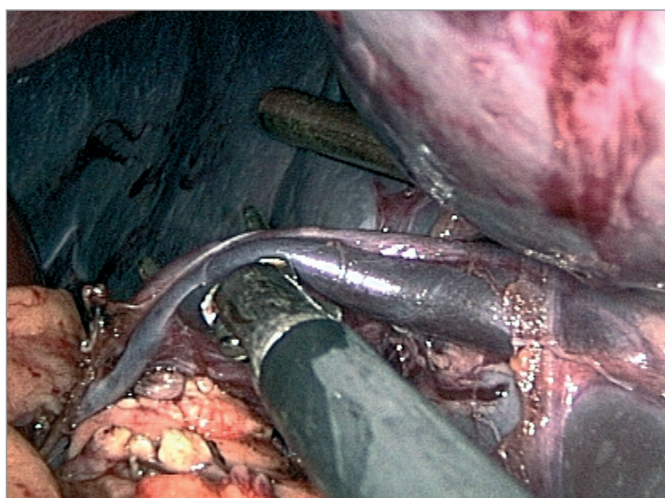


Рис. 3. Скелетирование сосудистой ножки

зенки использовали биполярную коагуляцию с помощью аппарата Ligasure (“Tyco Healthcare”).

После этого больного перемещали и фиксировали на правом боку. В этом положении проводили разделение спаек и связок по задней поверхности селезенки, мобилизацию хвоста поджелудочной железы, идентификацию и скелетирование сосудистой ножки по задней поверхности (рис. 3).

3. Пересечение сосудистой ножки селезенки — один из ответственных этапов операции. На этапе освоения лапароскопических технологий использовали несколько методов пересечения сосудов:

- перевязка всей сосудистой ножки единым

- блоком;
- раздельное выделение и перевязка сосудов ножки;
- раздельное выделение и клипирование артерии и вен;
- пересечение ножки с помощью сшивающего аппарата.

В настоящее время с целью снижения интраоперационных осложнений у детей с глубокой тромбоцитопенией нами используются 2 способа пересечения магистральных сосудов селезенки:

- у детей в возрасте до 3 лет — коагуляция аппаратом Ligasure (“Tyco Healthcare”);
- у детей старше 3 лет — с помощью сшивающих аппаратов (“Johnson & Johnson”) с сосудистыми кассетами длиной 35 или 45 мм. Лапароскоп 10 мм заменяли на 5 мм, который вводили через троакар 3. При этом сшивающий аппарат устанавливали через пупочный троакар 12 мм.

4. Удаление селезенки из брюшной полости также является важным этапом операции, при этом нередко довольно длительным по времени.

Для извлечения селезенки применяли эндоскопические мешки Endo Catch II 15 мм (“Tyco Healthcare”). Расширенного в пределах пупочного кольца до 15 мм разреза бывает достаточно для адекватного разрушения селезенки в полости мешка и быстрого и полного удаления ее по частям (рис. 4, 5).

5. На заключительном этапе операции проводили санацию брюшной полости; контроль гемостаза; выполняли дополнительные лапаро-

скопические манипуляции при наличии сопутствующих заболеваний, выявленных на этапе лапароскопической ревизии (пластика внутреннего пахового кольца, удаление параовариальных кист, гидатид придатков матки и т.д.); дренирование брюшной полости. Операционные раны ушивали внутрικοжными швами.

Результаты

Данные литературы и наш собственный опыт выполнения лапароскопических спленэктомий показывает, что данная операция технически выполнима и легче переносится пациентами.

В наших условиях длительность операции составила от 35 до 70 мин.

Объем кровопотери колебался от 30 до 110 мл (в среднем $62,91 \pm 14,46$ мл).

В последнее время использование продленной эпидуральной анестезии у детей с числом тромбоцитов более $80 \times 10^9/\text{л}$ дало возможность сократить количество вводимых анальгетиков и применять только ненаркотические препараты. Максимальный срок аналгезии в данных группах составил 3 сут (в среднем $1,7 \pm 0,74$ дня).

Конверсий (переход на открытую операцию) и интраоперационных осложнений не было.

Ранние послеоперационные осложнения были отмечены у 1 (1,6%) больного — развившееся кровотечение из культи сосудистой ножки потребовало проведения релапароскопии с дополнительным клипированием культи.

Все пациенты были выписаны из хирургии-

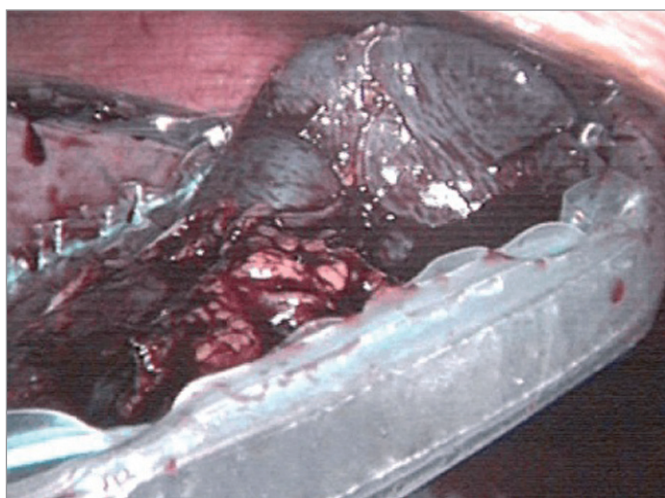


Рис. 4, 5. Извлечение селезенки из брюшной полости в эндомешке.

ческого стационара на 5–7-е сутки. Косметические результаты операции были отличными во всех случаях.

Поздних послеоперационных осложнений не наблюдалось.

После проведения лапароскопической спленэктомии среднее число тромбоцитов было $438,3 \times 10^9/L$ (от 46 до $1008 \times 10^9/L$). У 15 (23,4%) детей гематологической ремиссии после проведения спленэктомии первоначально не было достигнуто (число тромбоцитов менее $30 \times 10^9/L$). В дальнейшем 26 (40,6%) детей нуждались в терапии после проведения спленэктомии (даназол, ВВИГ, кортикостероиды, ромиплостим). В настоящее время у 10 детей (15,6%) с первичной ИТП независимо от предшествующей терапии сохраняется глубокая тромбоцитопения менее $30 \times 10^9/L$.

Обсуждение

Активное развитие лапароскопической хирургии в сочетании с преимуществами, предоставляемыми малоинвазивным доступом, а также необходимостью сократить операционную травму у детей с хронической ИТП обусловили начало выполнения лапароскопической спленэктомии у детей.

В период с 2000 по 2012 г. нами были выполнены 64 лапароскопические спленэктомии у детей с хронической формой ИТП.

Все лапароскопические вмешательства удалось закончить без конверсии.

Многие авторы придают большое значение расположению пациента на операционном столе и доступу к селезенке, считая, что правильный доступ способен облегчить все этапы оперативного вмешательства и сократить время, затраченное на спленэктомию. Мы, как и некоторые другие авторы [1, 2, 15–17, 28–33], использовали комбинированный доступ к селезенке, так как он, по нашему мнению, позволяет суммировать преимущества прямого и бокового доступов и нивелировать их недостатки. При мобилизации селезенки мы в первую очередь выделяли ее переднюю поверхность, двигаясь снизу вверх; далее мобилизовывали заднюю поверхность, полностью скелетировали сосудистую ножку. Такую этапность мобилизации селезенки использовали у всех пациентов, несмотря на рекомендации некоторых авторов выполнять мобилизацию в

обратном порядке [1, 2, 15–17, 30, 34].

Пересечение сосудистой ножки — важный этап лапароскопического вмешательства, именно с ним связано описание наибольшего количества интраоперационных осложнений [1, 2, 15–17, 28, 33]. Пересечение селезеночных сосудов сшивающим аппаратом или с использованием биполярной коагуляции Ligasure, по нашему мнению, является наиболее простым, надежным, безопасным и быстрым способом выполнения этого этапа операции. Использование лигатур или клипс для обработки элементов сосудистой ножки вполне возможно, однако требует более тщательной препаровки отдельных сосудистых стволов, удлиняя этот этап операции, по нашим данным, на 25–45 мин.

Для гематологических больных важно произвести полное извлечение селезеночной ткани из брюшной полости. Это достигается при отсутствии повреждения селезенки в брюшной полости, когда отдельные фрагменты могут быть незамечены при контрольном осмотре. В литературе существуют описания рецидива основного заболевания из-за оставления частей селезенки в брюшной полости в процессе ее извлечения [35]; в своей практике мы также наблюдали распространенный спленоз брюшной полости (парие-тальная, висцеральная брюшина, сальник и др.) у 2 детей, оперированных в других клиниках, которым в процессе вмешательства выполнялось внутрибрюшное морцеллирование селезенки. Таким образом, этот способ извлечения селезенки считаем неоправданным у детей с хронической формой ИТП.

В литературе встречены описания единичных наблюдений мини-лапаротомного завершающего этапа лапароскопической спленэктомии в детской хирургической практике, однако этот способ не нашел широкого применения.

В настоящее время наиболее активно используется эндомешок, состоящий из плотного полимерного материала, который обладает всеми необходимыми свойствами для его использования в гематологической хирургии. В своей работе мы использовали 15 мм эндомешок Endocatch II, произведенный компанией Тусо. В настоящее время нами выполнено 64 спленэктомии у детей с хронической формой ИТП с использованием данного типа мешка. Противопоказаний к его применению нет. Во всех случаях работа кон-

тейнера была оценена как удовлетворительная. По нашему мнению, что полностью совпадает с мнением других авторов [1, 2, 15, 16], эндомешок является оптимальным средством для удаления селезенки из брюшной полости как с точки зрения гематологии, так и в качестве хирургического приспособления, значительно сокращающего время вмешательства. По нашим наблюдениям, от момента ввода эндомешка в брюшную полость до полного извлечения селезенки и ушивания отверстия от эндомешка проходит не более 17 минут. Также, на наш взгляд, важно, что введение мешка осуществляется через расширенный до 15–17 мм пупочный лапаропорт. Не нарушается косметический принцип лапароскопических вмешательств.

Накопление опыта оперирования, использование современных методов препаратов и гемостаза позволяют безопасно, быстро

и надежно выполнить все необходимые этапы операции, в том числе и у детей с тяжелыми нарушениями свертывающей системы. Однако, подобные вмешательства должны проводиться только в специализированных стационарах, где имеются необходимые условия для современного гематологического обследования больных, специфической подготовки к операции и комплексного консервативного лечения в послеоперационном периоде, что позволяет практически полностью исключить интра- и послеоперационные осложнения в этой тяжелой группе пациентов.

Таким образом, лапароскопическая спленэктомия — метод выбора при лечении детей с хронической ИТП вне зависимости от возраста ребенка и тяжести состояния пациента. По нашим данным, сочетание консервативной терапии и хирургического лечения позволяет до-

Список литературы

1. Поддубный И. В., Толстов К. Н., Исаев А. А., Тернавский А. П., Яценко Е. А., Донюш Е. К., Козлов М. Ю., Хамукова О. С. Лапароскопическая спленэктомия у детей. // Хирург. – 2007. – № 6. – С. 69–76.
2. Толстов К. Н. Лапароскопическая спленэктомия у детей. Диссер... канд.мед.наук. – Москва – 2007. С. 129.
3. Хворостов Е. Д., Семененко И. А. Лапароскопическая спленэктомия как метод выбора в хирургическом лечении больных с заболеваниями крови. Вісн. Харк. нац. ун-та. – 2001. – № 523 – С. 113–116.
4. Воробей А. В., Александров С. В., Лурье В. Н., Лобаневский А. А., Карпович Д. И. Новые подходы к минимизации осложнений лапароскопической спленэктомии в хирургической гематологии // Медицина – №1 (60) – 2008. – С. 72–75.
5. Донюш Е. К., Быкова Л. П., Хаспекова С. Г., Никаноров А. Ю., Бабаев Э. С. Использование эндоваскулярной окклюзии селезенки в лечении детей с хронической аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой, резистентных к консервативной терапии // Гематология и трансфузиология. — 2001. — Т. 46, № 4. – С. 39–41.
6. Сметанина Н. С., Мыльников А. А., Голенищев А. И., Щенев С. В., Мосин А. В., Гассан Т. А., Гарбузов Р. В., Поляев Ю. А. Эндоваскулярная окклюзия селезенки у больных наследственной сфероцитарной гемолитической анемией и идиопатической тромбоцитопенической пурпурой. Гематология и трансфузиология. – 2008. – № 1. – С. 5–11.
7. Поляев Ю. А., Гарбузов Р. В., Мыльников А. А., Голенищев А. И., Мосин А. В., Гассан Т. А., Каримов И. В. Малоинвазивные методы лечения патологии селезенки у детей // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2009. – Т. 3. – № 1. – С. 29–41.
8. Поляев Ю. А., Шимановский Н. Л. Новые возможности рентгенодиагностики и рентгенохирургии с контрастным усилением в педиатрической практике // Международный медицинский журнал – 2005. – № 3. – С. 97–105.
9. Поляев Ю. А., Шимановский Н. Л. Преимущества неионного контрастного средства Ультрависта в педиатрической рентгенохирургии и компьютерной томографии // Медицинская визуализация – 2005. – № 5. – С. 114–128.
10. Поляев Ю. А., Шимановский Н. Л. Современные технологии контрастного усиления при лучевой диагностике и эндоваскулярной хирургии у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т. 7. – № 4. – С. 85–92.
11. Cordera F, Long KH, Nagorney DM, et al. Open versus laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura: clinical and economic analysis. Surgery 2003; 134:45–52.

12. Lozano R, Herrera M, Vargas F, Lopez X. Laparoscopic versus open splenectomy for immune thrombocytopenic purpura. *Am J Surg* 1998; 176:366–369
13. Tulman S, Holcomb GW, Karamanoukian HL, et al: *Pediatr Laparoscopic Splenectomy*. *J Pediatr Surg* 28:689–692, 1993
14. Blanchette VS, Price V. Childhood chronic immune thrombocytopenic purpura: unresolved issues. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003 Dec; 25 Suppl 1:S28–33.
15. Поддубный И. В., Толстов К. Н., Козлов М. Ю., Хамукова О. С. Лапароскопическая спленэктомия у детей с гематологическими заболеваниями // Материалы М Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – Москва. – 2006. – С. 400–401.
16. Поддубный И. В., Толстов К. Н., Исаев А. А., Тернавский А. П., Яценко Е. А., Донюш Е. К., Козлов М. Ю., Хамукова О. С. Оптимизация техники лапароскопической спленэктомии у детей // Хирургия им. Н. И. Пирогова. – 2007. – № 8. – С. 60–65.
17. Поддубный И. В., Толстов К. Н., Исаев А. А., Яценко Е. А., Донюш Е. К., Козлов М. Ю. Качество жизни детей с гематологическими заболеваниями после лапароскопической спленэктомии // Хирургия им. Н. И. Пирогова. – 2007. – № 7. – С. 41–44.
18. Донюш Е. К., Масчан А. А., Самочатова Е. В. и др. Дифференциальная диагностика и современная тактика терапии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у детей. Пособие для врачей-гематологов. – М.:НИИДГ, Москва. – 2001. – С. 38.
19. Сухоедова Н. Е., Чупрова А. В., Анмут С. Я. Хроническая идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура у детей: особенности течения, эффективность лечения. // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2004. – № 3. – С. 78–82
20. Zawitkowska-Klaczynska J, Nurzyńska-Flak J, Kattski K, Kowalczyk JR. Outcome of children with idiopathic thrombocytopenic purpura, based on original material. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med*. 2004;59(2):194–7.
21. Bansal D, Bhamare TA, Trehan A, Ahluwalia J, Varma N, Marwaha RK. Outcome of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Mar;54(3):403–7.
22. Aronis S, Platokouki H, Avgeri M, Pergantou H, Keramidas D. Retrospective evaluation of long-term efficacy and safety of splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Acta Paediatr*. 2004 May;93(5):638–42.
23. Wang T, Xu M, Ji L, Yang R. Splenectomy for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a single center study in China. *Acta Haematol*. 2006;115(1–2):39–45.
24. Kühne T, Blanchette V, Buchanan GR, Ramenghi U, Donato H, Tamminga RY, Rischewski J, Berchtold W, Imbach P; Intercontinental Childhood ITP Study Group. Splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: A prospective study of 134 children from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Nov;49(6):829–34.
25. Donato H, Picón A, Rapetti MC, Rosso A, Schwartzman G, Drozdowski C, Di Santo JJ. Splenectomy and spontaneous remission in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer*. 2006 Oct 15;47(5 Suppl):737–9.
26. Ramenghi U, Amendola G, Farinasso L, Giordano P, Loffredo G, Nobili B, Perrotta S, Russo G, Zecca M. Splenectomy in children with chronic ITP: long-term efficacy and relation between its outcome and responses to previous treatments. *Pediatr Blood Cancer*. 2006 Oct 15;47(5 Suppl):742–5.
27. Jayabose S, Levendoglu-Tugal O, Ozkaynak MF, Visintainer P, Sandoval C. Long-term outcome of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004 Nov;26(11):724–6.
28. Esposito C., Schaarschmidt K., Settini A., Montupet P. Experience with laparoscopic splenectomy. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 2: 309–311.
29. Katkhouda N., Hurwitz M.B., Rivera R.T. et al. Laparoscopic Splenectomy Outcome And Efficacy In 103 Consecutive Patients. *Annals of Surgery* 1998; 228; 4.
30. Katkhouda N., Mavor E. Laparoscopic splenectomy. *Surg Clinics N America* 2000; 80; 4.
31. Park A., Gagner M., Pomp A. The lateral approach to laparoscopic splenectomy. *Am J Surg* 1997; 173: 126–130.
32. Park A., Marcaccio M., Sternbach M. et al. Laparoscopic vs open splenectomy. *Arch Surg* 1999; 134: 1263–1269.
33. Rescorla F.J., Engum S.A., West K.W. et al. Laparoscopic splenectomy has become the gold standard in children. *Am Surg* 2002; 68: 3: 297–301.
34. Smith C.D., Meyer T.A., Goretsky M.J. et al. Laparoscopic splenectomy by the lateral approach: a safe and effective alternative to open splenectomy for hematologic disease. *Surgery* 1996; 120: 789–794
35. Flowers J.L., Lefor A.T., Steers J. et al. Laparoscopic splenectomy in patients with hematologic diseases. *Ann Surg* 1996; 224: 19–28.

Опыт ортопедо-хирургической реабилитации больных гемофилией

А. В. Чанцев¹, Е. А. Распопова¹, А. Н. Мамаев², А. П. Момот²

¹ – Кафедра травматологии, ортопедии и ВПХ (зав. — проф. А. А. Коломиец) ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития Российской Федерации», г. Барнаул

² – Алтайский филиал ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздравсоцразвития России, г. Барнаул

В настоящее время гемофилические дефекты отнесены к числу наиболее тяжелых наследственных геморрагических диатезов, являющихся причиной ранней инвалидизации больных, их социальной дезадаптации, требующих больших расходов на лечение и профилактику ортопедических осложнений [1, 6]. Ведение этих больных на разных этапах оказания помощи особенно затруднено в периоды интенсивного роста, формирования скелета, метаболических нагрузок и прогрессирующих функциональных нарушений [2, 7, 9, 11]. Специфической особенностью гемофилий является сочетание рецидивов геморрагий и вторичных поражений опорно-двигательного аппарата [3, 8, 8а, 12]. Из числа последних можно выделить наиболее важные анатомические зоны «риска»: 1) гемофилические остеоартрозы; 2) мягкотканые образования, атрофии мышц, контрактуры ишемического и артрогенного типа с изменениями статики и биомеханики движений; 3) пара- или интраоссальные поражения с формированием псевдоопухолей.

В связи с современными достижениями гематологии в разработке методов заместительной терапии в последние десятилетия увеличилась продолжительность жизни больных гемофилией. В медицинской и социальной их реабилитации на первое место вышли ортопедические проблемы профилактики деформаций, контрактур, терапии хронического синовита, остеоартроза и улучшение функциональных возможностей опорно-двигательного аппарата [14, 16]. Этот период можно считать этапом развития реконструктивной ортопедии и травматологии при гемофилии, внедрения в практику наиболее

прогрессивных высокотехнологичных операций, совершенствования методов консервативного лечения и профилактики гемофилических артропатий. В связи с этим следует напомнить, что профилактические введения антигемофильных препаратов полностью не решают проблем профилактики артропатий [5, 10–13]. Ведущее значение в их прогрессировании принадлежит следующим факторам:

- Частоте и тяжести повторных гемартрозов и интенсивности постгеморрагического реактивного воспаления;
- Аутоенсибилизации;
- Тяжести нарушений микроциркуляции и гипоксии тканей;
- Активизации хондро- и остеолитических ферментов;
- Повреждающему действию депонированного гемосидерина;
- Изменению статики и биомеханики движений.

Множественность поражений крупных суставов, что характерно для гемофилии, сопровождается патологической перестройкой всего опорно-двигательного аппарата в виде эквинусных установок стоп, перекосов таза, сколиотических деформаций позвоночника и др. [3, 5, 8]. Этим не ограничивается многообразие клинических вариантов последствий геморрагий, при которых требуется хирургическая помощь.

Материал и методы исследования

Наша работа основана на анализе 30-летних наблюдений и ортопедического лечения 287 больных гемофилией, имеющих изменения в

костно-мышечной системе. Из них гемофилия А была у 277 больных, гемофилия В — у 10, ингибиторная форма заболевания диагностирована у 13. За период наблюдений средний возраст больных возрос с 15,6 до 29,1 года. В клинике заболевания доминировал суставной синдром с поражениями 1005 суставов, что составило по 3,5 сустава на одного пациента. Патологические изменения выявлены в 33 плечевых суставах, 179 локтевых, 28 лучезапястных, 48 тазобедренных, 507 коленных, 177 голеностопных, вторичный ревматоидный синдром развился у 15 пациентов.

Тяжесть поражения суставов оценивали по международной классификации гемофилических артропатий. Острые и рецидивирующие гемартрозы диагностированы в 194 (19,3%) суставах, хронический постгеморрагический синовит в 198 (19,7%), остеоартроз в 613 (61,0%). Стойкие контрактуры сформировались в 577 суставах (плечевой — 13, локтевой — 169, лучезапястный — 13, тазобедренный — 25, коленный — 318, голеностопный — 39).

Вторичные деформации скелета определяли у 64 больных, из них у 16 — с разгибательной контрактурой коленного сустава. Сохранение вертикальной позы и передвижение пациентов стали возможными после выравнивания длины конечностей, устранения стойких эквинусных установок стоп и последующих искривлений позвоночника, 36 из них постоянно пользовались костылями, четверо — инвалидными колясками.

Функциональное состояние опорно-двигательного аппарата у обследуемых больных оценивали по данным артропометрии, рентгенографии, в том числе с контрастированием синовиальной полости, магнитно-резонансной томографии, а также записям звуков, исходящих из суставов при движениях, с помощью артрофонографа оригинальных конструктивных особенностей [21, 22]. Степень активности воспалительного процесса определяли по клеточному составу синовиальной жидкости, ее вязкости и иммунологическим тестам. Обследования проводили 2 раза в год и при каждом обращении пациента в периоды обострений суставного процесса.

Результаты

Как показал 30-летний опыт работы с больными гемофилией, поражения опорно-

двигательного аппарата по-прежнему занимают одно из ведущих мест в клинической картине заболевания и становятся основной причиной инвалидизации больных [4, 7]. Начинаясь с рецидивирующих гемартрозов и гемосиновитов, гемофилические артропатии трансформируются в тяжелый деформирующий остеоартроз с развитием контрактур, деформаций, подвывихов, мышечных гипотрофий и дисфункций конечностей.

Гемартрозы. В 80-е годы лечение больных гемофилией в периоды рецидивов кровоизлияний в суставы принято было осуществлять в условиях стационара с кратковременной иммобилизацией поврежденной конечности и назначением физиотерапевтических процедур, ЛФК. В те годы продолжительность лечения последствий запущенного гемартроза в стационаре составляла не менее двух недель. После того как было установлено, что пункция суставов при адекватном гемостатическом прикрытии эффективна и безопасна при гемофилии, перешли на локальную инвазивную терапию пораженных суставов с удалением их содержимого и промыванием полости до «чистых вод» [17]. Лабораторные исследования суставного содержимого подтвердили, что кровь, излившаяся в сустав, вызывает локальное асептическое воспаление и сопровождается снижением вязкости суставной жидкости [10, 15].

Таким образом, опорожнение сустава стало основной лечебной манипуляцией при гемартрозе, направленной на его купирование и профилактику. Для усиления противовоспалительного эффекта дополнительно в суставную полость вводили один из кортикостероидных препаратов пролонгированного действия. Учитывая гиповязкость суставного содержимого при гемартрозе, состав лекарственной смеси для внутрисуставных введений дополняли препаратами искусственной синовиальной жидкости (15% поливинилпирролидона по 3–5 мл в зависимости от объемов суставной полости).

По результатам артропневмограмм, выполненных в динамике, установлено, что рецидивирующие гемартрозы и последующие постгеморрагические синовиты у больных гемофилией сопровождаются прогрессированием рубцово-спаечного процесса, который приводит к облитерации синовиальной полости и фи-

бронному анкилозированию. Для профилактики этих осложнений опорожненный сустав заполняли кислородом. В полость коленного сустава вводили 40–60 см³, в более мелкие суставы — в половинных объемах. При этом мы не исключали положительного воздействия кислорода на обменные процессы в тканях пораженного сустава.

Последующие наблюдения показали, что через 2–3 суток после однократных введений гемопрепаратов и локальной инвазивной терапии по описанной схеме наблюдается уменьшение числа эритроцитов в суставной жидкости, что свидетельствовало о прекращении внутрисуставного кровотечения. Эти наблюдения позволили изменить режимы заместительной гемотерапии и ограничиться введениями дефицитных факторов свертывания только в дни пункций малых и средних гемартрозов. Для лечения больших гемартрозов проведение 2–3 пункций с интервалами в 2–3 дня оказалось вполне достаточным.

Такая тактика ведения больных способствовала более быстрому купированию постгеморрагического воспалительного процесса в суставе, раннему восстановлению подвижности и опорных функций конечности в сравнении с больными, не получавшими локальную инвазивную терапию. При этом иммобилизация конечности лишь удлиняла сроки реабилитации. Ранняя активизация больных при отказе от иммобилизации конечности оказалась эффективной мерой профилактики хронического постгеморрагического воспаления в суставе и его контрагирования.

В настоящее время внедрение принципа домашнего лечения снизило число гемартрозов. Лечение сформировавшихся гемартрозов перенесено в амбулаторные условия. У больных, регулярно лечившихся в условиях нашего центра, за последние 10 лет не зарегистрировано ни одного случая формирования контрактур и тяжелых деструктивных остеоартрозов, снизились показатели хронизации воспалительного процесса в суставе. Показаний к хирургическому лечению у пациентов этой группы не было, дети продолжали обучение в общеобразовательных школах.

Хронический постгеморрагический синовит. В первые годы нашей работы при хронических постгеморрагических синовитах мы

апробировали различные методы физиотерапии. Пациентам рекомендовали охранный режим, ношение защитных щитков-надколенников. В таких условиях гипотрофия и слабость мышц способствовали развитию неустойчивости суставов, частота интраартикулярных кровоизлияний увеличилась. Такой подход к лечению ограничивал активную жизнедеятельность пациентов. Длительное время единственно действенной мерой в лечении часто рецидивирующих синовитов общепризнанно считали синовэктомию. Эффективность этой операции как способа профилактики последующих кровоизлияний подтверждена большим количеством публикаций, однако в суставе, лишенном синовиальной оболочки, быстро прогрессировали артрозные изменения и контрактуры. Так, у больных, оперированных в нашем центре в 70–80-е годы прошлого столетия, после синовэктомии на $36,8 \pm 4,1\%$ амплитуда движений в суставе сокращалась. В связи с этим изыскивался альтернативный путь в лечении хронических синовитов [3, 5].

Убедившись в эффективности локальной инвазивной терапии острых гемартрозов, подобную методику стали использовать при лечении хронических синовитов, в том числе на фоне остеоартроза. Для купирования очередного обострения хронического синовита было достаточно 3–5 таких пункций в течение 4–5 дней с введениями препаратов гемостатической терапии в дни пункции. Отмечено, что после такой терапии у больных не только улучшалась подвижность сустава и опороспособность конечности, но и в 2,1 раза сокращалось число последующих гемартрозов. Анализ МР-томограмм и артрофонограмм, выполненных в этот период заболевания, показал, что такое сокращение можно объяснить уменьшением отека синовиальной оболочки и меньшей вероятностью ее ущемлений между суставными поверхностями. Возможность эффективного купирования воспалительного процесса в амбулаторных условиях позволяла пациентам вести более активный образ жизни и не фиксировать внимание на болезненных ощущениях. В связи с этим хирургическую синовэктомию мы планировали только при переходе экссудативного синовита в пролиферативную фазу, в случаях затяжного и тяжелого его течения. Такая травматичная операция у больного гемофилией не могла быть бескровной

даже при достаточном гемостатическом прикрытии. Имбибиция параартикулярных тканей кровью и иммобилизация конечности в послеоперационном периоде способствовали рубцовому перерождению капсулы сустава с формированием контрактур и тугоподвижности.

Через 2 года после удаления синовиальной оболочки у 16 из 34 оперированных больных были выполнены оперативные вмешательства по устранению стойких контрактур. Это послужило основанием для создания комбинированного метода хирургического лечения упорных синовитов. Разработанная нами методика хирургического лечения предусматривала иссечение гипертрофированной синовиальной оболочки с фиксацией сустава не в гипсовой повязке, а в спицевом шарнирно-дистракционном аппарате внешней фиксации [19]. Пассивную, а затем и активную разработку движений в аппарате начинали с 12-го дня после операции. В результате внедрения этих методик частота возникновения послеоперационных контрактур в этой группе пациентов снизилась в 2,5 раза.

Остеоартрозы. Основным направлением в лечении гемофилических остеоартрозов мы считали восстановление опороспособности и двигательных функций конечности путем устранения патологических установок и контрактур. Анализ результатов нашей работы показал, что при лечении легких форм контрактур с дефицитом амплитуды движений не более 25% допустимы консервативные методы коррекции. При этом внутрисуставную инвазивную терапию можно было сочетать с интенсивной физиотерапией и лечебной физкультурой. Наиболее важными элементами локальной инвазивной терапии было увеличение утраченных емкостей синовиальных полостей и мобильности сустава, прогрессирующих в результате рубцово-спаечных изменений. Для разъединения суставных спаек и увеличения емкости сустава мы использовали внутрисуставные введения кислорода в возрастающих дозировках с максимальным давлением газа 150 мм рт. ст. Дозированными введениями кислорода в суставную полость удавалось постепенно увеличить ее вместимость в $2,6 \pm 0,2$ раза, при этом амплитуда движений возрастала на $18,6 \pm 1,0^\circ$. Эффективность такой терапии контролировали по артропневмограммам, выполненным в процессе лечения.

При сформировавшихся патологических установках и стойких ограничениях подвижности сустава более 25% планировали ортопедическую коррекцию контрактур, у 56 больных на 84 суставах использованы этапные гипсовые коррекции. Устранение контрактур наступало после 3-6 гипсовых коррекций, каждый из них прикрывали однократным введением концентратов дефицитного фактора свертывания. У 39 (69,9%) больных ось конечности была восстановлена, но амплитуда движений при этом сократилась в 1,7 раза. У 17 (30,1%) эффект лечения был кратковременным — контрактуры рецидивировали в течение года. Кроме низкой эффективности, к недостаткам метода были отнесены сдавления гипсовой повязкой мягких тканей и ограничение движений в суставах при длительном обездвиживании конечности. Этих недостатков были лишены методы аппаратных коррекций контрактур. В течение длительного времени существовало мнение, что из-за опасности послеоперационных кровотечений, образования гематом и псевдоопухолей, использование методов хирургической коррекции контрактур у больных гемофилией нецелесообразно [11, 12, 15]. Успехи гемостазиологии и широкие функциональные возможности аппаратов внешней фиксации позволили нам впервые в мировой практике использовать их в лечении контрактур у больных гемофилией [20]. При внедрениях этой методики мы столкнулись с тем, что, несмотря на достаточное гемостатическое прикрытие, нередко возникали кровотечения из спицевых ходов. Для предупреждения этих осложнений использовали повязки с местными гемостатиками. При этом образование кровяного сгустка происходило вне спинового хода, на кожно, а мышечное и костное кровотечение продолжалось. Для улучшения локального гемостаза мы применили оригинальную методику: на чрескостно проведенную спицу нанизывали иглу, внутренний диаметр которой был больше диаметра спицы. После того как игла упиралась в кость, в спицевой ход вводили один из гемопрепаратов, нормализующий локальный гемостаз [21]. Такая методика профилактики послеоперационных геморрагий была эффективной у всех оперированных больных.

Коррекцию контрактур в аппаратах Г. А. Илизарова и Волкова-Оганесяна осуществ-

вляли в несколько этапов. Первоначально путем постепенного растяжения суставных концов по 1 мм в сутки увеличивали суставную щель до 1,5–2,0 см и пассивно, на разгруженном суставе начинали сгибательно-разгибательные движения. По описанной методике лечились 34 больных с тяжелыми контрактурами коленных суставов. У всех восстановлена ось и опороспособность конечности, амплитуда движений в среднем достигла $56,8 \pm 4,1^\circ$, в сравнении с методикой этапных гипсовых коррекций результаты лечения в значительной степени улучшились.

У 12 больных с наиболее тяжелыми проявлениями гемофилического остеоартроза в виде рубцовых перерождений суставной капсулы и выраженной ригидности суставов после устранения контрактур и патологических установок движения в суставах не превышали $15\text{--}20^\circ$, из них 11 пациентам перед наложением аппарата на уровне суставной щели наносили послабляющие насечки, что позволило ослабить тонус рубцово-перерожденной капсулы сустава и увеличить амплитуду движений в 1,8 раза [20].

Устранение эквинусных деформаций стоп в спицевых аппаратах внешней фиксации сочетали с полуоткрытой ахиллотомией. Изначально через проколы на коже верхних и нижних отделов сухожилия пересекали $2/3$ толщины во встречных направлениях. Первый этап коррекции выполняли на операционном столе, деформацию уменьшали на $20\text{--}30^\circ$, последующие коррекционные манипуляции продолжали с 7–10-го дня путем дозированных растяжений регенерата, заполняющего пространство между раздвигающимися концами пересеченного сухожилия. Продолжительность аппаратных коррекций в этих ситуациях составила в среднем $21,6 \pm 1,9$ дня, больные осваивали осевые нагрузки на разгруженном суставе. У оперированных по этой методике пациентов объем движений в голеностопном суставе в среднем составил $30 \pm 2,1^\circ$, опорная функция стопы была восстановлена у всех.

С особыми сложностями мы столкнулись в период устранения контрактур у больных с ингибиторной формой гемофилии. Для этой группы пациентов нами разработан гипсово-кольцевой корректор, состоящий из гипсовых гильз для бедра и голени и фиксированных к ним скрепленных стержнями колец от аппарата

Г. А. Илизарова. Методика устранения контрактур отличалась от этапных коррекций необходимостью постепенных дозированных воздействий на ткани сустава. В этих конструкциях возможности distraction суставных концов сочленяющихся костей ограничены, амплитуда движений не превышала $22,4 \pm 2,0^\circ$, что в значительной мере не соответствовало результатам аппаратных коррекций.

Корригирующие артродезы выполнены у 4 больных с фиброзными анкилозами коленных суставов в прочном положении. В этих ситуациях иссекали рубцы, клиновидно резецировали суставные концы сочленяющихся костей и фиксировали их в аппарате Г. А. Илизарова, смонтированном в режимах компрессии, костное сращение наступало спустя 3–4 месяца. У всех оперированных больных опороспособность конечности была восстановлена. По нашему мнению, методику целесообразно использовать при тяжелых формах фиброзного анкилозирования суставов в прочном положении, когда суставная щель не превышает 1 мм, а восстановление утраченных движений в аппаратах внешней фиксации становится невозможным.

Консервативные методы лечения, артрофонография. Индивидуальные комплексные консервативные лечебно-реабилитационные программы позволяют предотвратить переход гемофилии как состояния в болезнь. Одним из наиболее перспективных методов консервативного лечения были названы профилактические введения антигемофильных препаратов, ЛФК, а также общая и местная противовоспалительная и хондропротективная терапия гемофилических артропатий.

Клиническая и социальная значимость домашнего лечения весьма велика. Число госпитализаций при таком методическом подходе сокращается, артропатии прогрессируют медленнее, появляются возможности для гармоничного физического развития и увеличения общей активности пациентов. Современный прогресс в лечении больных гемофилией изменил качество их жизни. Внедрение в лечебный процесс методов коррекции системы гемостаза профилактической направленности позволило сократить число гемартрозов. Пациенты становятся все более активными, адаптируются в выборе профессий, имеют семьи и детей. Однако на фоне про-

филактического лечения у больных с тяжелыми формами заболевания вероятность прогрессирования суставного процесса остается, выявляются сопутствующие изменения в различных органах и системах. Особое внимание в литературе по патогенетическим аспектам гемофилических артропатий обращено на их сходство с ревматоидным артритом [1, 2]. Мы полагаем, что не меньшая аналогия имеется у гемофилических артропатий с посттравматическими осложнениями в суставах. В сравнительных аспектах перспективными могут быть исследования суставов после микротравм и микрокровоизлияний, а также для контроля эффективности лечения гемофилических остеоартрозов. Увеличение ревматоидного фактора и наличие иммунных циркулирующих комплексов свидетельствует об активизации деструктивных процессов на ранних стадиях поражений.

На ранних стадиях заболевания у детей и подростков были предусмотрены развернутые обследования с обязательным осмотром травматолога-ортопеда. Для оценки их тяжести в крупных суставах конечностей в этих ситуациях был создан программно-аппаратный комплекс «Артрофонограф» оригинальных конструктивных особенностей, позволяющий получить в цифровых величинах сведения о тяжести функциональных нарушений в суставах у больных гемофилией [22, 23]. По мере стабилизации суставного процесса в комплексной терапии используем физиопроцедуры и массаж окружающих мышц. С целью сохранности хрящевых покрытий, улучшения функции скольжения и нивелирования суставного трения под контролем артрофонографа строго в суставную полость вводили «Синокром» (1% водный раствор гиалуроната натрия). Препарат, названный искусственной синовиальной жидкостью и обладающий амортизирующими и болеутоляющими качествами, вводили 1 раз в неделю. Курс лечения состоит из 3 инъекций. Контролируемый артрофонографический эффект при таком лечении сохранялся в течение 6 мес. с восстановлением трудоспособности после двух процедур.

Малоинвазивные хирургические вмешательства. Накопленный опыт ортопедохирургического лечения гемофилических артропатий, а также достижения современной гемостазиологии в создании высокоэффектив-

ных препаратов факторов свертывания и внедрение их в клиническую практику позволили нам реализовать избранные малоинвазивные, органосохраняющие артроскопические вмешательства, названные артроскопическим релизом и дебридментом. Для больных гемофилией старших возрастных групп сформированы оригинальные подходы для этих методов лечения, выполняем их под общим обезболиванием с коррекцией гемостаза концентратами дефицитного фактора свертывания в дозировках, повышающих его уровень в крови больного до 80% в течение первых трех дней с постепенным снижением его дозировки. В сравнении с открытыми хирургическими вмешательствами эти методики менее травматичны. Даже в раннем послеоперационном периоде боли отсутствуют, функции в суставах восстанавливаются в течение месяца и требуют меньшие количества антигемофильных препаратов. Артроскопические вмешательства выполняем под общим обезболиванием, после наложения турникета на бедро. С помощью артроскопа и после наполнения сустава жидкостью начинаем диагностическую часть операции с оценкой тяжести повреждений суставных структур. Основной этап операции предусматривал гидравлическое разъединение синовиальных спаек и расправление заворотов. Такой эффект удавалось получить на ранних стадиях поражений путем повышения внутрисуставного давления в пределах 150 мм рт.ст. В период максимального наполнения начинаем редрессацию, чередуя наполнение и опорожнение с промыванием суставной полости. При этом в промывных водах обнаруживаются мелкие фрагменты суставного хряща, нити фибрина и кусочки отслоенного суставного хряща или менисков. После их удаления выравниваем края дефектов суставного хряща, пересекаем грубые суставные спайки, иссекаем патологические складки синовиальной оболочки и разволокненные мениски с последующей механической хондропластикой шейвером или путем формирования сферы и абляции суставных поверхностей. С целью стимуляции регенерации хрящевых покрытий под контролем артроскопа наносим различные виды остеоперфораций субхондральных зон. Независимо от сложности внутрисуставных вмешательств в послеоперационном периоде каждому пациенту назначаем физиопроцедуры, ЛФК, ме-

дикаментозную терапию.

Эндоскопический дебридмент при гемофилическом остеоартрозе также планируем в два этапа. Этап эндоскопической диагностики позволяет оценить тяжесть поражения суставных структурных образований. При распространенном артрофиброзе артроскопическая картина была специфичной для всех оперированных больных. Частично или полностью облитерированная суставная полость оказывалась заполненной рубцовой тканью темно-коричневого или оранжевого цвета. Ее специфичность можно было объяснить предшествующими многократными внутрисуставными кровоизлияниями. Артроскоп с трудом проникал под надколенник, в собственную суставную щель, визуализация суставных структур в этих условиях была затруднена. Для разъединения суставных поверхностей и формирования суставной щели у половины больных использованы методики гидравлических воздействий на рубцово-перерожденные ткани жидкостей, введенных в суставную полость под давлением 150 мм ртутного столба.

Если эффект гидравлических воздействий на более грубые внутрисуставные рубцы оказывался неполным, массивные рубцы и спайки рассекали крючковидным ножом, надколенник отделяли тупым троакаром и одновременно заполняли полость жидкостью, пассивно выполняли 12-15 сгибательно-разгибательных движений. Оставшиеся рубцовые сращения и спайки в параартикулярных тканях подсекали транскутанно. Оперативное лечение у этих больных заканчивали наложением аппарата Илизарова в режимах distraction с восстановлением оси конечности и функции опоры.

У всех оперированных больных послеоперационный период протекал без осложнений, геморрагических эпизодов не наблюдалось. Малая травматичность вмешательств позволяла начать занятия лечебной физкультурой с активным напряжением параартикулярных мышц в раннем послеоперационном периоде. Интраоперационное увеличение амплитуды движений составляло в среднем $38,4 \pm 2,6^\circ$ и объяснялось послеоперационным болевым синдромом. В последующие дни темпы их увеличений превышали исходные на $68,1 \pm 7,1^\circ$. Больные осваивали ходьбу на костылях с дозированными нарастающими нагрузками.

Анализируя результаты работы, мы пришли к выводу о том, что показания к артроскопическим операциям с коррекцией органов опоры и передвижения необходимо усовершенствовать и внедрять в клиническую практику. Они имеют несомненные перспективы, требуют меньшие количества заместительной терапии, при этом сокращаются объемы трансфузионных нагрузок на больного и вероятность инвалидизирующих последствий.

Заключение

Таким образом, накопленный многолетний опыт оказания помощи больным гемофилией в нашем центре и сформированная оригинальная методологическая тактика ортопедо-хирургического лечения гемофилических артропатий включает несколько этапов. В лечебно-реабилитационных программах гемартрозов, синовитов, миогенных и десмогенных контрактур в амбулаторно-поликлинических условиях предусматривали локальную инвазивную терапию, лечебную физкультуру и физиолечение. У больных с пролиферативными формами синовита хирургическая синовэктомия сочетается с последующей коррекцией деформаций в аппаратах внешней фиксации и ранним восстановлением амплитуды движений в оперированном суставе. Контрактуры средней степени тяжести устраняются в аппаратах внешней фиксации, в более тяжелых ситуациях аппаратная методика дополняется нанесением послабляющих насечек на капсуле сустава. В случаях формирования фиброзных анкилозов с грубой деформацией оси конечности у больных гемофилией осуществляется эндопротезирование крупных суставов конечностей с восстановлением функций опоры и самостоятельного передвижения.

Полиорганный патология — гемофилия имеет сложные сочетания патогенетических механизмов, решение которых невозможно без тесной кооперации врачей различных специальностей с тем, чтобы предотвратить переход состояния в болезнь и сохранить или восстановить нормальное качество жизни. В современных условиях на фоне профилактического и домашнего лечения значимость органосохраняющих и малоинвазивных методик ортопедо-хирургической реабилитации больных гемофилией возрастает.

Список литературы

1. Андреев Ю. Н. Особенности патогенеза осложнений гемофилии, их реконструктивно-восстановительная хирургия с регуляцией гомеостаза и репаративных процессов: автореф. дисс...д-ра мед. наук / Ю.Н. Андреев. – М., 1988. – 442 с.
2. Андреев Ю. Н. Новые направления в лечении артропатий у больных гемофилией / Ю. Н. Андреев, А. Г. Чемис, В. Ю. Зоренко // Проблемы гематологии и переливания крови. – 2002. – № 1. – С.4.
3. Баркаган, З. С. Геморрагические заболевания и синдромы / З. С. Баркаган. – М.: Медицина. – 1988. – 528 с.
4. Баркаган З. С. Современные принципы диагностики и лечения гемофилии и ее осложнений / З. С. Баркаган, Е. И. Буевич, В. В. Федоров, А. В. Брюханов, Е. А. Расопова и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2004. – Т. 19. – № 3. – С. 107–111.
5. Баркаган, З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза: Монография / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – Изд. 3-е. – М.: Изд-во Ньюдиамед. – 2008. – 292 с.
6. Блажиевич И. А. / И. А. Блажиевич, Т. И. Поспелова, В. Н. Сибирцева, Е. Ю. Якимова, В. И. Непикелова // Труды III Сибирской НПК гематологов «Баркагановские чтения». – Барнаул, 22–23 апр. 2010. – С. 182–184.
7. Брюханов А. В. Магнитно-резонансная томография в диагностике и оценке эффективности лечения гемофилических артропатий: автореф. дисс... канд. мед. наук / А. В. Брюханов. – Барнаул. – 1996. – 28 с.
8. Воробьев А.И. Протокол ведения больных. Гемофилия / А. И. Воробьев, З. С. Баркаган, Ю. Н. Андреев, Е. И. Буевич и др. // Утвержден зам. министра здравоохранения и социального развития РФ В. И. Стародубовым 30.12.2005. – М.: Изд-во Ньюдиамед. – 2006. – 120 с.
- 8а. Зоренко В. Ю. Реконструктивно-восстановительное лечение больных гемофилией. // Диссертация доктора мед. наук, Барнаул, 2005. – 259 с.
9. Косинова М. В. Сопутствующие заболевания у больных гемофилией / М. В. Косинова, Т. И. Поспелова, А. Н. Грещай // Труды III Сибирской НПК гематологов «Баркагановские чтения». – Барнаул, 22–23 апр. 2010. – С. 179–181.
10. Мамаев А. Н. Коагулопатии: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 264 с.
11. Момот А. П. Совершенствование технологий диагностики и лечения патологии гемостаза / А. П. Момот, Л. П. Цывкина, А. Н. Мамаев, Г. В. Сердюк // По итогам работы Алтайского филиала гематологического центра РАМН. – Барнаул. – 2009.
12. Расопова Е. А. Оптимизация восстановительной терапии и функциональной реабилитации больных гемофилией при снижении трансфузионных нагрузок: автореф. дисс...д-ра мед. наук / Е. А. Расопова. – М., 1991. – 506 с.
13. Федоров Д. В. Проблемы патологии системы гемостаза / Д. В. Федоров, Е. И. Буевич, Е. Е. Климова. – Бийск, 2007. – Изд-во «Алтайвитамины». – С. 240.
14. Чанцев А. В. Дифференцированный подход к выбору способа коррекции контрактур у больных гемофилией / А. В. Чанцев, Е. А. Расопова, А. Б. Рахмилевич, Г. С. Деуленко // Труды III Сибирской НПК гематологов «Баркагановские чтения». – Барнаул, 22–23 апр. 2010. – С. 193–194.
15. Чанцев А. В. Методы контролируемой локальной инвазивной терапии гемофилических артропатий с учетом изменений свойств суставного содержимого: автореф. дисс...канд. мед. наук // А. В. Чанцев. – Барнаул, 1994. – 184 с.
16. Чанцев А. В. Ортопедо-хирургическая и функциональная реабилитация больных гемофилией / А. В. Чанцев, Е. А. Расопова // Книга. – Барнаул. – 2006. – 170 с.
17. Bergentz S. E. Haemophilia. Diagnostic, Therapie, Prophylaxe und Rheabilitation / S.E. Bergentz // II Symposium Mit. Internationale Beteiligung – Potsdam. – 1977. – P. 235–255.
18. Расопова, Е. А. Способ лечения коленного сустава при гемофилии / Е. А. Расопова, А. П. Кузьминых, Баркаган З. С., Чанцев А. В. // АС №1540809 от 08.10.89.
19. Расопова, Е. А. Способ лечения сгибательной контрактуры коленного сустава при гемофилии / Е. А. Расопова, О. Н. Штанаков, А. П. Кузьминых. // АС №1591966 от 15.05.90.
20. Расопова, Е. А. Способ лечения артроза коленного сустава у людей с гемофилией / Е. А. Рас-

Патенты

18. Расопова, Е. А. Способ лечения коленного сустава при гемофилии / Е. А. Расопова, А. П. Кузьминых, Баркаган З. С., Чанцев А. В. // АС №1540809 от 08.10.89.
19. Расопова, Е. А. Способ лечения сгибатель-

попова, А. П. Кузьминых. // АС №1659032 от 01.03.91.

21. Распопова, Е. А. Способ коррекции местного гемостаза при чрескостном проведении спиц у больных с повышенной кровоточивостью / Е. А. Распопова, А. В. Чанцев, А. В. Тырышкин. // Патент №2093098 от 20.10.97.

22. Распопова, Е. А. Устройство для регистра-

ции суставных звуков / Е. А. Распопова, А. В. Чанцев, Д. А. Джухаев, А. Б. Рахмилевич, А. В. Паршин // Патент №60854 от 10.02.07.

23. Габдуллин, В. В. Фрагменты программы для ЭВМ «Артрофонограф» / В. В. Габдуллин, А. В. Чанцев, А. Б. Рахмилевич, Е. А. Распопова // Свид-во о гос. регистрации программ для ЭВМ №2010613213.

СОВРЕМЕННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Роль антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий

С. А. Зенин, И. С. Перегудов

Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее часто диагностируемой тахикардией. Встречаемость данной аритмии в общей популяции — 1–2% [1]. Ее распространенность увеличивается с возрастом. Фибрилляцией предсердий страдает примерно один из 25 человек старше 60 лет и более чем один из 10 людей старше 80 лет. Патологически ФП в отличие от синусового ритма характеризуется высокой (более 600 в 1 мин.) частотой электрической активации предсердий вследствие возникновения множественных волн «микроириэнтри», что приводит к потере их механической насосной функции. Опасность ФП состоит не только и не столько в нарушении самочувствия пациентов, обусловленного ускоренным сердечным ритмом и сниженной насосной функцией сердца, но и в значительном риске развития артериальных тромбоэмболий. Эмболические осложнения чаще всего поражают сосуды головного мозга, приводя к ишемическим инсультам. Причиной данных осложнений у пациентов с ФП в большинстве случаев являются внутрисердечные тромбы, локализующиеся в левом предсердии (ЛП), а чаще (до 90%) — в его ушке (УЛП). УЛП представляет собой узкую клиновидную trabeculарную структуру, что при наличии других тромбогенных факторов способствует форми-

рованию тромбов. Отсутствие полноценной систолы предсердий, нарушение их сократительной функции при ФП приводит к замедлению скорости кровотока в УЛП и стазу крови. Эти факторы, наряду с дисфункцией эндотелия и нарушениями в системе гемостаза и реологии крови, занимают ведущее место в патогенезе образования тромбов и, соответственно, тромбоэмболии. Доказано повышение уровня маркеров повреждения эндотелия: Р-селектина и фактора Виллебранда. Кроме того, повышается уровень маркеров тромбоза (фибриноген, D-димер) и активации тромбоцитов (тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор 4) как отражение системной гиперкоагуляции [2].

Согласно данным Фремингемского исследования, у больных, имеющих фибрилляцию предсердий, риск инсульта в пять раз выше по сравнению с теми пациентами, у которых нет данной аритмии [3]. Инсульт при ФП часто протекает более тяжело, чем у больных без данной аритмии, и существенно чаще приводит к стойкой инвалидизации и смерти. Следует отметить, что риск данного тяжелого осложнения не имеет прямых параллелей с формой ФП. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий в той же степени, что и персистирующая с постоянной, увеличивает риск инсульта [4]. Преобладает

по распространенности неклапанная форма аритмии (более 70% всех ФП), которая повышает риск развития инсульта в 5–6 раз. Наиболее опасной в плане риска развития эмболических осложнений является ФП, обусловленная ревматическим поражением клапанов сердца. Она отмечается в 3,5 раза реже, чем неклапанная форма, но повышает риск развития инсульта в 18 раз. Идиопатическая форма ФП (10% всех случаев) повышает риск развития инсульта в 2–4 раза. Кроме того, при ФП выявляется достоверное увеличение количества асимптомных, «немых» инфарктов мозга. Такие «немые» инсульты часто приводят к развитию сосудистой деменции. У ряда больных с ФП развиваются хронические прогрессирующие нарушения мозгового кровообращения. В исследовании SPINAF (the Stroke Prevention in Non-rheumatic Atrial Fibrillation trial) около 15% неврологически асимптомных пациентов имели хотя бы один доказанный или несколько «немых» мозговых инфарктов. При этом уже раз имевший место инсульт увеличивает риск повторного инсульта на 12% в год [5].

В свете действующих в настоящее время национальных и международных рекомендаций по лечению фибрилляции предсердий основными целями терапии являются купирование симптомов и профилактика эмболических осложнений. Методы профилактики осложнений включают антитромботическую терапию, контроль частоты желудочковых сокращений и лечение сопутствующих заболеваний сердца [6]. Относительно недавно, в 1989 г., исследование AFASAK убедительно показало, что применение антагониста витамина К варфарина у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) может существенно снизить частоту эмболических событий, в первую очередь — ишемических инсультов [7]. С 2001 г. целесообразность применения антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий включена в международные рекомендации по лечению данной аритмии [8]. К настоящему моменту проведено немало рандомизированных клинических исследований по оценке терапии для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий. Мета-анализ результатов этих исследований убедительно доказал необходимость назначения антитромботической терапии в этой группе пациентов [9, 10]. Однако, поста-

вив задачу защиты пациента от ишемического инсульта, целесообразна вероятностная оценка риска его возникновения. С целью стратификации риска тромбоэмболических осложнений с 2001 г. использовалась шкала CHADS₂. Согласно этой шкале, степень риска инсульта у больных с ФП оценивается по балльной оценке. Наличие инсульта или транзиторной ишемической атаки в анамнезе соответствует двум баллам, а наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, сердечной недостаточности, а также возраста 75 лет и старше — одному баллу. Наличие у пациента степени риска в два балла и более является показанием к назначению терапии непрямыми коагулянтами (в случае отсутствия индивидуальных противопоказаний, таких как геморрагии, непереносимость и невозможность осуществления контроля за уровнем международного нормализованного отношения — МНО). Результаты, полученные в исследовании «The Euro Heart Survey for AF», дали основание и возможность добавить к факторам риска шкалы CHADS₂ дополнительно еще ряд факторов — поражение сосудов (инфаркт миокарда в анамнезе, облитерирующий атеросклероз периферических артерий, атеросклероз аорты), женский пол, возраст 65–74 года [11]. Еще одним изменением, на которое следует обратить внимание, является уточнение тяжести дисфункции левого желудочка сердца (фракция выброса $\leq 40\%$), которая также соответствует одному баллу. Если сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc составляет два балла и более, то такому пациенту необходима терапия оральными антикоагулянтами. В случае промежуточного риска (один балл) возможно назначение как антикоагулянтов, так и антиагрегантов, но предпочтение следует отдавать антикоагулянтам. В случае нулевой степени риска на усмотрение врача остается назначение аспирина либо отсутствие антитромботической терапии, причем последнему варианту тактики отдается предпочтение. Шкала CHA₂DS₂-VASc позволяет выявить больных с низким риском, которым не рекомендована антикоагулянтная терапия. Однако нередко встречаются пациенты, имеющие нулевую степень риска по данной шкале, но при этом с перенесенными тромбоэмболическими событиями в анамнезе или диагностированным по данным чреспищеводного ультразвукового исследования внутрисердечным тромбозом.

Данные факты не позволяют на все сто процентов доверять данной схеме стратификации риска и в ряде случаев диктуют необходимость индивидуально определять показания к приему оральных антикоагулянтов у пациентов, имеющих показатель степени риска — ноль баллов. Например, если пациент с фибрилляцией предсердий имеет показатель ноль баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, но ранее у него определялся тромб в ушке левого предсердия, то постоянная терапия оральными антикоагулянтами ему показана [6].

На протяжении десятилетий для антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий в подавляющем большинстве случаев использовались в качестве антиагреганта — ацетилсалициловая кислота (аспирин), а в качестве непрямого антикоагулянта — варфарин (кумадин). Эффективность этих субстанций в профилактике эмболических событий разнится. В клинических исследованиях было показано, что аспирин статистически достоверно эффективнее плацебо в предотвращении ишемического (эмболического) инсульта, связанного с фибрилляцией предсердий [12]. Однако аспирин в качестве монотерапии или его одновременное назначение с клопидогрелем явился достоверно менее эффективным в профилактике ишемических инсультов, чем терапия варфарином в индивидуально подобранной дозе [13].

Мета-анализ исследований показал, что у пациентов, принимавших терапевтическую дозу варфарина, значительно (на 65% в год) снижался риск возникновения ишемического инсульта или иных системных эмболий в сравнении с плацебо [14]. Однако из-за сложностей в лечении большая часть пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий и имеющих показания к приему варфарина, не получают его или получают в недостаточных дозах [15]. Варфарин имеет узкое терапевтическое окно, нуждается в индивидуальном дозировании, что требует достаточно частого лабораторного контроля. Трудности терапии варфарином связаны с взаимодействиями препарата с многими продуктами питания и лекарственными препаратами, необходимостью коррекции дозы при интеркуррентных заболеваниях, медленным разворачиванием антикоагулянтной активности и таким же медленным ее снижением при необходимости отмены пре-

парата. При этом на описанный выше результат по снижению количества ишемических инсультов, полученный в рандомизированных клинических исследованиях, мы можем рассчитывать лишь в случае достижения 65-процентного показателя целевого терапевтического диапазона [16]. Данный показатель отражает количество результатов лабораторных измерений МНО находившихся в терапевтическом диапазоне (как правило, от 2 до 3 относительных единиц). По данным Baker W. L. [17], в практической работе достигается лишь 55-процентное соответствие этому диапазону.

Имеющиеся проблемы в терапии варфарином побудили появление альтернативных антикоагулянтов для профилактики инсультов, связанных с фибрилляцией предсердий, с лучшей эффективностью, безопасностью и удобством применения пациентами. Новые препараты относятся к двум фармакологическим группам: прямые ингибиторы тромбина (гатраны) и ингибиторы Ха-фактора (ксабаны). В 2009 г. были представлены результаты исследования RE-LY (Randomized Evaluation of Long term anticoagulant therapy) по оценке эффективности и безопасности дабигатрана этексилата в профилактике ишемического инсульта и системных эмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий. Целью исследования, включившего в себя 18 113 пациентов с ФП, было сравнение двух фиксированных доз перорального прямого ингибитора тромбина дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в сутки) с открытой группой терапии варфарином под контролем МНО. По клинической эффективности дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки не уступал варфарину (относительный риск = 0,91 [95% ДИ: 0,74–1,11], $P < 0,001$), при этом риск больших кровотечений снижался на 20% по сравнению с варфарином (относительный риск = 0,80 [95% ДИ: 0,70–0,93], $P = 0,003$). В группе пациентов, принимавших дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки, показана достоверно более высокая эффективность в плане профилактики ишемического инсульта по сравнению с варфарином на 35% (относительный риск = 0,66 [95% ДИ: 0,53–0,82], $P < 0,001$), но при этом частота больших кровотечений была такой же, как в группе варфарина. Внутречерепные кровоизлияния, особенно геморрагический инсульт, являются наиболее тяжелым осложнением терапии

варфарином. Обе дозы дабигатрана этексилата статистически значимо снижали частоту геморрагического инсульта по сравнению с варфарином: дабигатрана этексилат 150 мг 2 р/сут = снижение на 60% (относительный риск = 0,40 [95% ДИ: 0,27–0,60], $P < 0,001$); дабигатрана этексилат 110 мг 2 р/сут = снижение на 69% (относительный риск = 0,31 [95% ДИ: 0,20–0,47], $P < 0,001$). Таким образом, дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 р/сут сочетает в себе более эффективную защиту от инсульта со значительным снижением риска внутричерепных кровоизлияний — особенно тяжелого осложнения антикоагулянтной терапии. Дабигатрана этексилат может позволить усовершенствовать профилактику инсульта у пациентов с ФП. Две дозировки дабигатрана обеспечивают разные, но однонаправленные преимущества по сравнению с варфарином. При применении дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/сут можно предотвратить 3 из 4 случаев инсультов, связанных с ФП. При сравнимой с варфарином частоте кровотечений дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 раза в сутки обеспечивает дополнительные преимущества с точки зрения безопасности, снижая риск внутричерепных кровоизлияний на 59% по сравнению с варфарином и риск любых кровотечений. Дабигатрана этексилат в дозе 110 мг 2 р/сут характеризуется сходной с варфарином эффективностью при более благоприятном профиле кровотечений. Такая дозировка может больше подходить пациентам с потенциально более высоким риском больших кровотечений или пожилым пациентам в возрасте старше 80 лет.

Препарат, содержащий дабигатран в дозе 110 и 150 мг (торговое наименование Прадакса), уже одобрен в Российской Федерации для пациентов с ФП и включен в текст принятых в ноябре 2011 г. национальных рекомендаций по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий. С 2012 г. препарат используется в клинической практике.

В исследовании ROCKET AF (Rivaroxaban — once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) было показано, что ривароксабан имеет также не меньшую эффективность в сравнении с варфарином. В группе пациентов, получавших ривароксабан, результаты были лучше, чем у тех, кто принимал варфарин. Отмечалось снижение относительно-

го риска инсульта и системной эмболии на 21%. Также в группе ривароксабана наблюдалось снижение общего числа сердечно-сосудистых событий по сравнению с группой варфарина. Частота осложнений в виде внутричерепного кровоизлияния и фатального кровотечения в группе ривароксабана была достоверно ниже, чем в группе варфарина [19].

В исследовании AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) проводилось сравнение эффективности апиксабана с аспирином у пациентов с фибрилляцией предсердий, которым было невозможно проводить терапию антагонистами витамина К. Исследование было прекращено досрочно, так как было достоверно показано снижение риска инсульта и системных эмболий при лечении апиксабаном в дозе 5 мг два раза в день по сравнению с аспирином в дозе 81–324 мг/сут. Преимущество апиксабана было более выражено у пациентов, имеющих 3 и более балла по шкале CHADS₂. Серьезные нежелательные явления любого рода встречались чаще в группе аспирина [20]. В исследовании ARISTOTLE (Apixaban for Reduction In STroke and Other Thromboembolic Event sin atrial fibrillation) апиксабан сравнивался с варфарином в уменьшении риска инсульта (ишемический или геморрагический) и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий. Был рандомизирован 18 201 пациент с фибрилляцией предсердий в группу апиксабана (5 мг 2 раза в сутки) или варфарина (целевое МНО 2,0–3,0). Апиксабан показал снижение риска инсульта или системной эмболии на 21%, снижение основных кровотечений на 31 и 11%, снижение смертности от всех причин на 11% [21].

Заключение

Профилактика кардиогенных тромбоэмболий является, возможно, основной задачей в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий, так как позволяет избежать развития тяжелых инвалидизирующих осложнений и тем самым увеличить выживаемость этих пациентов. На практике достаточно большой процент пациентов с фибрилляцией предсердий не получает необходимой антитромботической терапии. Многие врачи назначают оральные антикоагу-

лянты только при постоянной форме аритмии и недооценивают риски у пациентов с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий. По-видимому, имеет место нерешительность врачей в назначении непрямых антикоагулянтов, связанная с переоценкой рисков геморрагий и трудностями подбора индивидуализированной дозы препарата. Фактически постоянная антикоагулянтная терапия показана большинству пациентов с данной аритмией.

Можно с уверенностью сказать, что новый разрешенный к применению в нашей стране таблетированный антикоагулянт для профилактики эмболических осложнений при фибрилляции

предсердий, доказавший в клинических исследованиях свое превосходство над варфарином, — дабигатрана этексилат (Прадакса), не требующий постоянного лабораторного контроля и не имеющий взаимодействий с большинством медикаментов и пищей, обеспечит лучшую профилактику инсульта и системной тромбоэмболии при ФП и позволит расширить круг пациентов, получающих качественную антитромботическую терапию, тем самым продлевая их активное долголетие. Также радует тот факт, что теперь и доктора, и пациенты имеют выбор при использовании антикоагулянтной терапии.

Список литературы

1. Stewart, S, Hart, C.L., Hole, D.J., McMurray, J.J. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001; 86: 516–521.
2. Scholten, M.F., Thornton, A.S., Mekel, J.M. et al. Anticoagulation in atrial fibrillation and flutter. *Europace* 2005; 7(5): 492–9.
3. Wolf, P.A., Abbott, R.D., Kannel, W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. // *Stroke*. 1991. Vol. 22. P. 983–988.
4. Friberg, L., Hammar, N., Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 967–975.
5. Ezekowitz, M.D., James, K.E., Nazarian, S.M., et al. Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – P. 2178–2182.
6. ESC 2010 Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* (2010) 31, 2369–2429
7. Petersen, P., Boysen, G., Godfredsen, J. et al. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for the prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 1(8631): 175–179.
8. Fuster, V., Rydén, L.E., Asinger, R.W. et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001; 104 (17): 2118–50.
9. Albers, G.W., Dalen, J., Laupacis, A. et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation // *Chest*. 2001. – Vol. 119. – P. 194S–206S
10. Hart, R.G. Atrial fibrillation and stroke prevention // *New Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 1015–1016.
11. Lip, G., Nieuwlaat, R., Pisters, R. et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor based approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010; 137(2): 263–272
12. Aguilar, M. and Hart, R. (2005) Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev* CD001925
13. Connolly, S., Pogue, J., Hart, R., Pfeffer, M., Hohnloser, S., Chrolavicius, S. et al. (2006) Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *Lancet* 367: 1903–1912.
14. Hart, R.G., Pearce, L.A. and Aguilar, M.I. (2007) Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann*

Intern Med 146: 857–867.

15. Gladstone, D.J., Bui, E., Fang, J., Laupacis, A., Lindsay, M.P., Tu, J.V. et al. (2009) Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke* 40: 235–240.

16. Connolly, S.J., Pogue, J., Eikelboom, J., et al. *Circulation*. 2008; 118:2029–2037

17. Baker, W.L., Cios, D.A., Sander, S.D., Coleman, C.I. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm* 2009; 15(3): 244–52.

18. Connolly, S.J., Ezekowitz, M.D., Yusuf, S., Eikelboom, J., Oldgren, J., Parekh, A., Pogue, J., Reilly, P.A., Themeles, E., Varrone, J., Wang, S., Alings, M., Xavier, D., Zhu, J., Diaz, R., Lewis, B.S., Darius, H., Diener, H.C.,

Joyner, C.D., Wallentin, L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151

19. Patel, M.R., Mahaffey, K.W., Garg, J., Pan, G., Singer, D.E., Hacke, W. et al. (2011) Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365: 883–891.

20. Connolly, S.J., Eikelboom, J., Joyner, C., Diener, H.-C., Hart, R., Golitsyn, S. et al. (2011) Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, in press.

21. Granger, C.B., Alexander, J.H., McMurray, J.J., Lopes, R.D., Hylek, E.M., Hanna, M. et al. (2011) Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365: 981–992.

Атеросклероз и дисфункция эндотелия

Р. И. Воробьев, Г. И. Шумахер, М. А. Хорева, А. С. Казызаева

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития, г. Барнаул, Россия

В России на долю сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в структуре общей смертности населения приходится 56,7%, главным образом за счет потерь в трудоспособном возрасте [1]. Среди ССЗ ведущее место занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) (51%) и инсульт (27%), морфологической основой которых является атеросклероз [2].

С современных позиций ключевым звеном в патогенезе атеросклероза считается эндотелиальная дисфункция, которая проявляется нарушением тонкого баланса между основными функциями эндотелия — вазодилатацией и вазоконстрикцией, ингибированием и содействием пролиферации, антитромботической и протромботической, антиоксидантной и прооксидантной [3, 4].

Известно, что эндотелий — сложный и многофункциональный орган, площадью более 5000 м² и массой около 2–3 кг, который не просто образует барьер между кровью и гладкой мускулатурой сосудов, но и действует в качестве модулятора функций сосудов, вырабатывая ряд вазоактивных веществ.

В частности, оксид азота (NO) — самый мощный из известных эндогенных вазодилататоров — синтезируется из L-аргинина тремя основными изоформами NO-синтазы, в частности, двумя конститутивными — нейрональной

(nNOS), эндотелиальной (eNOS) и индуцибельной (iNOS) [5]. Эндотелиальная NO-синтаза находится в кавеолах (колбообразные образования клеточных мембран). Белок кавеолин-1, связываясь с кальмодулином, ингибирует eNOS, в то время как кальций при соединении с кальмодулином вытесняет кавеолин-1, что приводит к активации eNOS и повышению синтеза NO. Кофакторами при этом выступают восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат (NADPH) и тетрагидриобиптерин (H4B) [3, 5]. Таким образом, eNOS секретирует NO после воздействия любого стимула, вызывающего повышение концентрации кальция в клетке. В число таких стимулов входят ацетилхолин (АХ), брадикинин, тромбин, серотонин, а также физические факторы, включая поток крови и пульсовое давление (рис. 1).

Активность iNOS не зависит от кальция, она не присутствует в клетках постоянно, а синтезируется при патологических состояниях, продуцируя NO в количествах, в тысячи раз превышающих его продукцию в норме. NO может диффундировать в гладкомышечные клетки сосудов, где активирует гуанилатциклазу с образованием цГМФ, что приводит к вазодилатации [5]. Кроме того, NO тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток, предотвращает процесс окисления липопротеидов низкой плот-

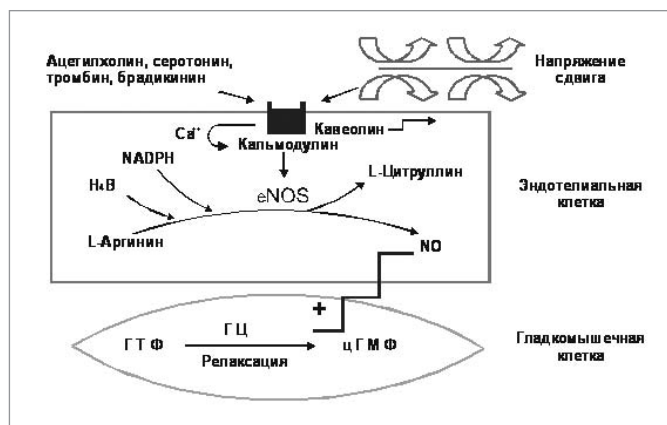


Рис. 1. Образование NO эндотелиальными клетками. NADPH — восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат, H_4B — тетрагидробиоптерин, NO — оксид азота, eNOS — эндотелиальная NO-синтаза, ГТФ — гуанозинтрифосфат, ГЦ — гуанилатциклаза, цГМФ — гуанозинмонофосфат циклический (Behrendt D., Ganz P., 2002)

ности (ЛПНП), тормозит агрегацию и адгезию тромбоцитов и ингибирует адгезию лейкоцитов на эндотелиальных клетках [3, 6].

Различные стимулы, вызывающие выделение NO, также вызывают синтез простагландина — одного из конечных продуктов метаболизма арахидоновой кислоты, который образуется в эндотелиальных клетках, меди, адвентиции сосудов. Он активирует аденилатциклазу, следствием чего является увеличение содержания цАМФ, который вызывает релаксацию сосудов и препятствует агрегации тромбоцитов [4].

Эндотелий также является источником вазоконстрикторных факторов, которые уравновешивают влияние NO и простагландина на сосудистый тонус. Важнейшим из известных ныне вазоконстрикторов считается эндотелин-1 (ET-1). Он способствует атеросклеротическому повреждению сосудов, развитию легочной и системной гипертензии, ишемическим повреждениям мозга, диабету и рассматривается как маркер и предиктор тяжести и исхода этих патологических состояний [7].

ЕТ представляет собой пептид, состоящий из 21 аминокислотного остатка. Помимо ET-1, известны две его изоформы — эндотелин-2 и эндотелин-3, отличающиеся друг от друга некоторыми вариациями в аминокислотной последовательности. ET-1 образуется в результате протеолиза из «большого эндотелина» (“Big endothelin” — B-ET), молекулы, включающей 38 аминокислотных остатков, под влиянием эн-

дотелинпревращающего фермента (endothelin-converting enzyme — ECE) [7]. ET-1 образуется не только в эндотелиальных, но и в гладкомышечных клетках сосудов, а также в нейронах и астроцитах головного и спинного мозга, мезангиальных клетках почек, гепатоцитах, внутриматочных клетках, клетках Сертоли и эпителиоцитах молочных желез. Стимулами для образования и секреции ET-1 являются гипоксия, ангиотензин II (АТ II), тромбин, гиперхолестеринемия, ЛПНП, гипергликемия, кортизол [7].

Эндотелины являются мощными вазоконстрикторами и митогенными факторами для гладкомышечных клеток сосудов, фибробластов и кардиомиоцитов. ET-1 действует на рецепторы гладких мышц сосудов, вызывая их сокращение и рост, и на эндотелиальные клетки, вызывая продукцию NO и простагландина, а также участвуя в регуляции их роста. Большая часть (до 70-75%) ET-1 секретируется эндотелиальными клетками в направлении гладкомышечных клеток сосудов [4, 7].

Эндотелины оказывают свое действие через специфические рецепторы (рис. 2).

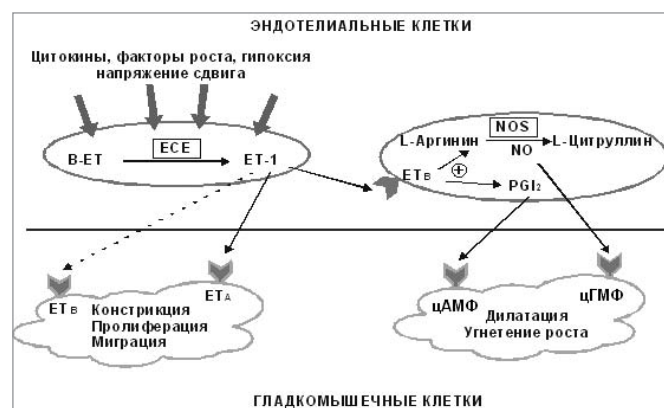


Рис. 2. Специфичность и локализация рецепторов для реализации эффектов эндотелина. ET-1 — эндотелин-1, B-ET — «большой эндотелин», ECE — эндотелинпревращающий фермент, ETA — эндотелиновый рецептор типа A, ETB — эндотелиновый рецептор типа B, PGI₂ — простагландин, цАМФ — циклический аденозинмонофосфат, цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат, NOS — NO-синтаза. (Rich S., McLaughlin V.V., 2003)

В настоящее время точно определена химическая структура эндотелиновых рецепторов типа A и B (ETA и ETB соответственно) [8]. ETA-рецепторы локализованы в гладкой мускулатуре сосудистых клеток и обладают большей аффинностью к ET-1 и ET-2, опосредуя их вазо-

констрикторный эффект. ЕТВ-рецепторы (выделяют подтипы ЕТВ-1 и ЕТВ-2) не имеют предпочтительности к изоформам ЕТ. ЕТВ-1 подтип обнаруживается в эндотелиальных клетках сосудов, участвуя в эндотелийзависимой вазодилатации. Имеющиеся в гладкой мускулатуре ЕТВ-2-рецепторы опосредуют вазоконстрикторный эффект эндотелина [8].

Кроме того, эндотелий выделяет такие факторы вазоконстрикции, как *простагландин H_2* и *тромбоксан A_2* . Простагландин H_2 синтезируется из арахидоновой кислоты под действием циклооксигеназы-1 (базальная секреция) и циклооксигеназы-2 (стимулированная секреция). Тромбоксансинтаза метаболизирует простагландин H_2 в тромбоксан A_2 . Оба вазоконстриктора угнетают активность простациклина, снижая концентрацию цАМФ в гладкомышечных клетках [4].

Мощными факторами, инактивирующими NO, являются свободные радикалы, среди которых основной — *супероксидный радикал ($O_2^{\cdot-}$)* [9, 10]. Его взаимодействие с оксидом азота приводит к образованию пероксинитрита, который, как сильный окислитель, обладает высокой степенью цитотоксичности. Повышение продукции активных форм кислорода способствует окислению H_4B , что приводит к снижению образования NO. Кроме того, происходит угнетение фермента диметиларгинин диметиламиногидролазы (DDAH), в результате чего повышается уровень асимметричного диметиларгинина (ADMA) — ингибитора NO-синтазы [10]. Основными ферментами синтеза $O_2^{\cdot-}$ в сосудистых клетках являются NADPH-оксидаза и ксантиноксидаза. Антиоксидантным ферментом выступает супероксиддисмутаза (СОД) (рис. 3).

Такие проатерогенные факторы, как АТ II, тромбин, тромбоцитарный фактор роста и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), стимулируют активность NADPH-оксидазы, повышая при этом уровень $O_2^{\cdot-}$. Таким образом, оксидативный стресс способствует развитию и прогрессированию атеросклероза [9, 10].

АТ II во многом обладает противоположным действием по отношению к NO. Он является сильным вазоконстриктором, а также стимулирует рост гладкомышечных клеток сосудов [6]. АТ II индуцирует оксидантный стресс и продукцию ЕТ-1 [11]. Механизмы действия АТ II

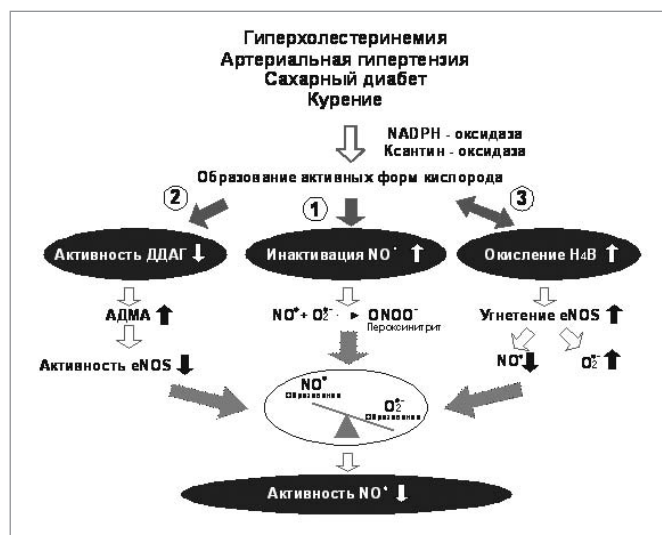


Рис. 3. Влияние факторов риска ССЗ на активность NO. NADPH-оксидаза — восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидаза, DDAH — диметиларгинин диметиламиногидролаза, ADMA — асимметричный диметиларгинин, H_4B — тетрагидробиоптерин, eNOS — эндотелиальная NO-синтаза. (Landmesser U., et al., 2004)

на продукцию свободных радикалов кислорода связаны со стимуляцией NADPH-оксидазы [9].

Следовательно, эндотелий сосудов регулирует местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку и, наконец, сосудистый тонус. Дисбаланс между факторами, обеспечивающими эти процессы, рассматривают в настоящее время как пусковой момент в патогенезе атеросклероза.

Огромное значение в процессе атерогенеза придается роли факторов риска ССЗ, неблагоприятное воздействие которых, согласно современным представлениям, реализуется через нарушение функции сосудистого эндотелия. В многочисленных исследованиях установлена взаимосвязь практически всех известных факторов риска атеросклероза с дисфункцией эндотелия.

Факторы риска атеросклероза

Большинство ССЗ как у мужчин, так и у женщин наблюдается в *возрасте* старше 65 лет. В этом возрастном периоде они обуславливают почти 85% смертей [12].

Риск развития ССЗ у мужчин значительно выше, чем у женщин (49% — мужчины, 32% — женщины в возрасте 40 лет). У мужчин в 2–5 раз выше риск развития ИБС, а риск инсульта в 1,25 раза выше, чем у женщин. Это различие

наиболее отчетливо наблюдается в возрасте до 65 лет и значительно изменяется после менопаузы, когда риск развития ССЗ у женщин становится в 2–3 раза выше риска женщин того же возраста, но в пременопаузальном периоде [12]. Снижение уровня эстрогенов приводит к нарушению эндотелийзависимой вазодилатации вследствие снижения продукции NO [12, 13]. Выраженная взаимосвязь между уровнем эстрогенов в крови и эндотелиальной функцией подтверждается в исследованиях, демонстрирующих изменение эндотелийзависимой вазодилатации в разные фазы менструального цикла. Назначение гормонзаместительной терапии (ГЗТ) после менопаузы приводит к коррекции эндотелиальной дисфункции [13, 14].

Наследственность является независимым фактором риска ССЗ. Риск раннего развития ССЗ (мужчины моложе 55 лет, женщины моложе 65 лет) повышается более чем в 3 раза при наличии ближайшего родственника с патологией сердечно-сосудистой системы, в 6 раз — родственника с развитием ССЗ в возрасте до 45 лет, либо двух ближайших родственников с наличием ССЗ [12].

Одним из основных факторов риска развития ССЗ, связанных с атеросклерозом, является дислипидемия [15, 16]. Многочисленные международные исследования (4S, CARE, Framingham, MRFIT, PROCAM) убедительно доказали, что гиперхолестеринемия напрямую связана со смертностью от ССЗ. В частности, повышенное содержание в плазме ЛПНП отчетливо связано с развитием коронарного, каротидного и периферического атеросклероза. Причем атерогенными свойствами обладают модифицированные окисленные ЛПНП (окси-ЛПНП) [15]. Они способствуют повышению синтеза кавеолина-1, что приводит к снижению продукции NO эндотелием [3]. Кроме того, окси-ЛПНП активируют адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам, способствуя их миграции в субэндотелиальное пространство и трансформации в макрофаги, которые фагоцитируют их и превращаются в пенистые клетки. Активированные макрофаги и пенистые клетки высвобождают биологически активные вещества — факторы роста, провоспалительные цитокины, молекулы клеточной адгезии, что способствует агрегации тромбоцитов, вазоконстрикции и адгезии лейкоцитов,

а следовательно, развитию атеросклероза [6, 16]. Оксидированные ЛПНП также индуцируют пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [15].

Рядом эпидемиологических исследований установлено, что повышение уровня липопротеина(а) — ЛП(а) — в плазме крови более 25–30 мг/дл тесно коррелирует с развитием и прогрессированием атеросклероза [17, 18]. Молекула ЛП(а) состоит из липидного компонента, по структуре подобного ЛПНП, и гликопротеина — аполипопротеина(а), который в свою очередь имеет структурное сходство с молекулой плазминогена. Согласно результатам исследований, ЛП(а) способствует развитию ССЗ, усиливая эффекты повышенных уровней ЛПНП, причем эта связь более отчетлива на ранних стадиях атеросклероза [17]. Имеются данные, что ЛП(а) синергично взаимодействует с С-реактивным белком (С-РБ) и фибриногеном в повышении риска ССЗ. Кроме того, ЛП(а), ингибируя фибринолиз, обладает сильным протромботическим эффектом вне зависимости от наличия или отсутствия атеросклероза [17].

Сахарный диабет значительно повышает риск развития ССЗ и смертность от них [19]. Гипергликемия ведет к гликозилированию белков, активирующих свободнорадикальные процессы в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, нейронах, макрофагах и других клетках [20]. Усиление свободнорадикальных процессов является одним из триггерных факторов, ведущих к развитию и прогрессированию атеросклероза [9]. Кроме того, гипергликемия приводит к дефициту NO, а также к активации продукции ET-1 и факторов роста, участвующих в процессе ремоделирования сосудов [15]. Эти процессы вместе оказывают мощное атерогенное действие, стимулируя вазоконстрикцию и пролиферацию гладкомышечных клеток.

В возрасте старше 50 лет при повышении АД выше 115/75 мм рт. ст. на каждые 10–20 мм рт. ст. риск смертности от ИБС или инсульта повышается вдвое [21]. При артериальной гипертензии (АГ) было доказано наличие эндотелиальной дисфункции для системы периферической, коронарной микро- и макроциркуляции [22]. Установлено снижение эндотелийзависимой вазодилатации при эссенциальной гипертензии, которое, по-видимому, обусловлено нарушением синтеза и освобождения NO в результате

повреждения в системе L-аргинин-NO и продукцией констрикторных простагландинов под действием свободных радикалов кислорода [11, 22]. При этом дисфункция эндотелия с дефицитом NO, повышением экспрессии факторов роста, локальных вазоактивных веществ, протеинов и протеиназ матрикса приводит к сосудистому ремоделированию, повреждению структуры сосуда, адгезии моноцитов, что вызывает развитие и прогрессирование атеросклероза [6].

Ожирение является независимым фактором риска развития ССЗ, что связано с ассоциацией факторов риска — дислипидемии, АГ, сахарного диабета II типа. Ожирение часто сопровождается инсулинорезистентностью, что повышает риск ССЗ [15, 23]. Кроме того, ожирению сопутствует повышение провоспалительных факторов, таких как С-РБ, цитокины, фибриноген, а также уровня ренина в плазме и активация ренин-ангиотензиновой системы, что способствует эндотелиальной дисфункции, развитию и прогрессированию атеросклероза [15].

Курение является одним из основных факторов риска ССЗ [24]. В России с этой вредной привычкой связано 40% случаев смерти от ИБС среди мужчин и 10% случаев смерти от инсульта среди женщин. В табачном дыме содержится более 4000 вредных веществ, многие из которых токсичны для сердечно-сосудистой системы: монооксид углерода, нитрозамины, полициклические ароматические углеводороды и др. Курение вызывает эндотелиальную дисфункцию вследствие повреждения эндотелия токсинами и свободными радикалами табачного дыма [4]. Кроме того, компоненты дыма активируют тромбоциты и нейтрофилы, что в свою очередь усиливает продукцию свободных радикалов, усиливается адгезия моноцитов к эндотелиоцитам, что является ранним проявлением атеросклероза [24]. Курение сочетается с повышением уровней маркеров воспаления: С-РБ, интерлейкина-8, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и межклеточных молекул адгезии [18]. У курильщиков чаще является гипергомоцистеинемия, выраженность которой прямо коррелирует с интенсивностью курения. Курение в 3 раза увеличивает риск развития мозгового инсульта, как ишемического, так и геморрагического [24].

Относительный риск для развития ССЗ, связанный с *гиподинамией*, сравним с риском,

связанным с такими факторами риска, как АГ, курение, гиперхолестеринемия [12].

В последние годы по результатам многих исследований представлен ряд маркеров воспаления, оцениваемых как значимые современные факторы риска ССЗ [18]. *Фибриноген* стимулирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, участвует в формировании фибринового тромба и повышении вязкости плазмы. Кроме того, он является белком острой фазы при воспалительных процессах, что определяет его патофизиологическую роль в развитии ССЗ. На повышение уровня фибриногена сыворотки крови влияют такие факторы, как мужской пол, пожилой возраст, курение, сахарный диабет, менопауза, повышение уровней ЛПНП и ЛП(а), ожирение [18].

Большую роль в атерогенезе играют *селектины*, особенно на ранних стадиях сосудистого воспаления [18]. Считается, что они стимулируют адгезию моноцитов к сосудистой стенке и их миграцию в эндотелий. Продемонстрирован вдвое высокий риск развития ССЗ при повышении уровня Р-селектина [25].

Молекулы клеточной адгезии — ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) и VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecule-1) имеют прямое отношение к процессу атеросклеротического повреждения сосудов. Вместе с селектинами они способствуют адгезии макрофагов и их миграции в сосудистый эндотелий [18, 25]. Рядом исследований доказано, что повышение уровня ICAM-1 в сыворотке является независимым фактором риска ССЗ [26].

Высокие уровни *ФНО- α* коррелируют с повышенным риском ССЗ [18, 27]. В последние годы также установлена взаимосвязь между риском развития атеросклероза и высокими концентрациями в крови интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-18 [18]. ФНО- α вырабатывается большим разнообразием клеток, включая макрофаги, эндотелиальные и гладкомышечные клетки. Вместе с интерлейкином-1 (ИЛ-1) и интерфероном- γ , ФНО- α стимулирует продукцию ИЛ-6, основного индуктора синтеза С-РБ в печени. Кроме того, он вовлечен в процесс накопления окси-ЛПНП в атеросклеротической бляшке и связан с ее нестабильностью [27].

С-РБ признан независимым фактором риска ССЗ [28]. Он оказывает патогенный эффект на сосуды, вызывая эндотелиальную дисфунк-

цию, индуцируя экспрессию и синтез провоспалительных факторов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ICAM-1 и VCAM-1), а также регулируя фагоцитоз макрофагами ЛПНП в пределах атеросклеротической бляшки [18].

Доказано, что риск развития эндотелиальной дисфункции повышается в зависимости от увеличения общего числа факторов риска у пациента и их комбинации [12]. Отсюда ясна актуальность вопроса о разработке и применении в клинической практике методик, позволяющих качественно и количественно оценивать функцию эндотелия как у пациентов с доказанным атеросклерозом, так и у лиц с факторами риска, еще до появления клинических признаков заболевания.

Методы исследования эндотелиальной функции

Эндотелиальная функция коронарных артерий может быть оценена инвазивно во время *коронарографии с использованием АХ* [4, 29]. У пациентов без ИБС АХ оказывает дозозависимую вазодилатацию, в то время как у пациентов с ИБС наблюдается парадоксальная вазоконстрикция, что свидетельствует об эндотелиальной дисфункции [10]. Ангиографически сравнивают диаметр коронарных артерий до и после инфузии АХ. При одном из вариантов пробы скорость и объем кровотока в коронарных артериях исследуют доплеровским датчиком, расположенным на кончике интракоронарного катетера. Он может выявить начальные признаки атеросклероза в виде утолщения интимы еще до появления ангиографически значимых сужений [3, 29].

Веноокклюзионная плетизмография — метод, основанный на измерении величины кровотока в периферических артериях с помощью тензометрического датчика [29]. Как правило, в качестве эндотелийзависимого вазодилататора при плетизмографии используют АХ. Контрольные пробы проводят с эндотелийнезависимыми вазодилататорами, в частности нитроглицерином.

Широко распространенным неинвазивным методом оценки вазодилатирующей функции эндотелия является *проба с реактивной гиперемией* — с помощью манжеты блокируют кровотоки в плечевой артерии, компрессию со-

храняют в течение 5 минут, а затем вызывают быструю декомпрессию. При этом с помощью ультразвука высокого разрешения определяют изменение диаметра плечевой артерии в ответ на увеличивающийся поток крови (эндотелийзависимая реакция), что сопровождается повышением напряжения сдвига, активацией eNOS и выделением NO [30]. Получаемые данные сопоставляют с эндотелийнезависимой вазодилатацией в ответ на сублингвальное применение нитроглицерина. Сосудистая реакция рассматривается как патологическая в случаях, когда эндотелийзависимая вазодилатация составляет менее 10% от исходного диаметра сосуда, а также в случаях, когда наблюдается вазоконстрикция [29, 30].

Одним из маркеров повреждения эндотелия является степень его десквамации, которая оценивается по количеству *циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов* в крови. При этом увеличение их числа рассматривается как показатель степени повреждения сосудистой стенки [29]. Существуют данные о связи снижения количества *циркулирующих клеток предшественников* эндотелиоцитов с повышением риска ССЗ, что связано с увеличением количества факторов риска ССЗ и сопровождается нарушением регенерации эндотелия [10].

Определение содержания ET-1 в плазме проводится при помощи радиоиммунологического и иммуноферментного методов [29].

Данные о функциональном состоянии эндотелия могут использоваться при подборе адекватной терапии и учитываться во время лечения.

Методы коррекции дисфункции эндотелия

Методы коррекции дисфункции эндотелия в первую очередь предусматривают назначение диеты, повышение физической активности, коррекцию веса и отказ от курения.

Показано, что *диета* с высоким содержанием жира приводит к развитию гипертензии за счет повышенного образования свободных радикалов кислорода, инактивирующих NO [31]. В связи с этим следует рекомендовать больным снизить потребление жира до 30% от общего количества потребляемых калорий, повысить потребление овощей и фруктов, содержащих рас-

тительные станола и стеролы, включать в диету больше морской рыбы (до 100 г ежедневно), в жире которой содержится много ω -3 и ω -6 полиненасыщенных кислот [32]. Установлено, что благоприятный эффект на функцию сосудистого эндотелия оказывают полиненасыщенные жирные кислоты, фолиевая кислота, а также L-аргинин. Они улучшают эндотелийзависимую вазодилатацию как у пациентов с высоким риском кардиоваскулярных заболеваний, так и у здоровых без факторов риска [32].

Известно, что через 10 лет после *отказа от курения* общий риск развития ССЗ снижается до уровня, характерного для никогда не куривших людей [24]. При этом атрибутивный риск развития инфаркта миокарда уменьшается в 2 раза уже в первые два года после отказа от курения. Аналогичное снижение риска отмечается и для инсульта [24]. Причем следует стремиться к полному отказу от вредной привычки, так как отсутствует «безопасный порог» курения. Так, курение «легких» сигарет не уменьшает риск развития ССЗ, а курение «не затягиваясь» сопровождается увеличением общей смертности и риска развития инфаркта миокарда приблизительно в два раза [33].

Доказано, что *регулярные физические упражнения* снижают риск ССЗ, оказывая положительное влияние на эндотелиальную функцию у пациентов как с факторами риска ССЗ, так и с наличием заболевания [34]. При этом происходит увеличение активности eNOS и продукции NO. Также на фоне физических нагрузок было выявлено существование обратной связи: увеличение eNOS стимулирует экспрессию СОД, которая защищает NO от разрушения свободными радикалами кислорода [35]. Физические упражнения снижают риск ССЗ, способствуя снижению веса, нормализации АД, уменьшению гипергликемии, коррекции дислипидемии [34]. Причем в исследованиях доказано положительное влияние физических нагрузок на функцию эндотелия независимо от влияния на факторы риска ССЗ [36].

Важно путем изменения образа жизни (диета, физические упражнения) снижение веса, который оценивается с помощью показателя индекса массы тела (ИМТ = вес в кг/рост в м²). Нормальный ИМТ находится в пределах 18,5–24,9 кг/м². Кроме того, измеряют окру-

жность талии. В норме у мужчин она не должна превышать 94 см, у женщин — 80 см. Превышение окружности талии у мужчин свыше 102 см, у женщин 88 см — показатель абдоминального ожирения [32].

Огромное внимание в литературе привлечено к изучению медикаментозных методов коррекции дисфункции эндотелия. В многочисленных клинических исследованиях демонстрируется высокая эффективность *статинов* по снижению общего холестерина и ЛПНП, а также уменьшению частоты осложнений ИБС и риска инсульта на фоне приема статинов на 25–40% [37, 38].

Статины обладают также *плейотропными эффектами*, не связанными с гиполипидемической активностью [39]. Они улучшают функцию эндотелия, повышая активность eNOS, снижают экспрессию кавеолина-1 в эндотелиальных клетках, в результате чего повышается продукция NO. Установлено, что при лечении статинами их влияние на эндотелиальную функцию проявляется раньше, чем гиполипидемическое действие [39]. Современные исследования представляют данные о влиянии статинов на увеличение количества клеток-предшественников эндотелиоцитов, что способствует регенерации эндотелия и неоваскуляризации в зонах ишемии [40]. Кроме того, статины ингибируют пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, оказывают антиоксидантный эффект, активируя СОД и снижая активность NADPH. Статины способствуют снижению уровней С-РБ и молекул клеточной адгезии у пациентов с гиперхолестеринемией, что способствует повышению продукции NO. В литературе также имеются данные о стабилизирующем эффекте статинов на атеросклеротическую бляшку [39].

Способность *ингибиторов АПФ* (и-АПФ) улучшать эндотелиальную функцию (уменьшение вазоконстрикторных реакций коронарных артерий на 10–20%) и тормозить процессы атерогенеза впервые продемонстрирована в исследовании TREND, 1996, оценивающем 6-месячную терапию квинаприлом у больных с ИБС [41]. Благоприятный эффект и-АПФ связывают с увеличением уровня брадикинина, стимулирующего образование NO. Другим механизмом воздействия и-АПФ на эндотелиальную функцию является блокада образования АТ II, кото-

рый является индуктором оксидантного стресса [11].

По экспериментальным данным, *антагонисты кальция* уменьшают экспрессию преэндотелина-1 в кардиомиоцитах, регулируют экспрессию eNOS, что приводит к клинически значимому улучшению эндотелиальной функции [42]. В исследованиях показано увеличение эндотелийзависимой вазодилатации на фоне терапии нифедипином у пациентов с АГ, регуляция прандипином активности супероксидзависимого разрушения NO.

Из литературы известно, что к модуляторам дисфункции эндотелия относят также *суперселективный β -адреноблокатор III поколения*. Клинические исследования доказали вазодилатирующее действие препарата за счет стимуляции активности NO-синтазы в эндотелиальных клетках, увеличения продукции NO, а также уменьшения системного оксидантного стресса при его назначении [43].

Доказаны положительные эффекты *эстрогенов* на эндотелиальную функцию: посредством коррекции липидного спектра крови; улучшения ацетилхолиновой сосудистой реактивности на фоне назначения эстрадиола; стимуляции активности NO-синтазы и увеличения базального уровня NO [13]. Однако в литературе имеются неоднозначные данные о клинической эффективности ГЗТ. Исследование HERS (Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study, 2001) пока-

зало, что антиишемический эффект эстрогенов связан с улучшением эндотелиальной функции, однако не доказало благоприятного влияния ГЗТ на первичную профилактику ИБС [14]. Кроме того, эстрогены оказывают протромботическое и провоспалительное действие, что может нейтрализовать другие положительные эффекты.

Активно изучается эффективность *антагонистов ET-рецепторов* при различных ССЗ. Их положительный эффект продемонстрирован при легочной гипертензии. Однако доказанной клинической эффективности использования блокаторов ET-рецепторов при гипертонической болезни и хронической сердечной недостаточности не выявлено [8].

Таким образом, согласно современным представлениям, эндотелиальная дисфункция занимает ключевое место в патогенезе атеросклероза. Все факторы риска ССЗ приводят к нарушению эндотелийзависимой вазорегуляции, что предшествует органическому повреждению сосудистой стенки. В связи с этим оправданно использование показателей функции эндотелия в качестве маркеров ранних атеросклеротических изменений, а также для выявления нарушенной функции эндотелия у лиц с факторами риска атеросклероза, еще до появления клинических признаков заболевания. Назначение патогенетической терапии на этом этапе, а также у лиц с доказанным атеросклерозом позволит значительно улучшить прогноз пациентов.

Список литературы

1. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2003 году // Здравоохранение Российской Федерации. – 2005. – № 5. – С. 3–19.
2. Дудкова В.А., Карпов Р.С. Атеросклероз сосудов сердца и головного мозга. – Томск: STT 2002; – 416 с.
3. Davignon, J. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis / J. Davignon, P. Ganz // *Circulation*. – 2004. – V. 109. – P. 27–32.
4. Herrmann, J. The endothelium: Dysfunction and beyond / J. Herrmann, A. Lerman // *Journal of Nuclear Cardiology*. – 2001. – V. 8. – P. 197–206.
5. Behrendt, D. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications / D. Behrendt, P. Ganz // *Am. J. Cardiol*. – 2002. – V. 90. – P. 40–48.
6. Ross, R. Atherosclerosis – an inflammatory disease / R. Ross // *N. Engl. J. Med*. – 1999. – V. 340. – P. 115–126.
7. Teerlink, J.R. Endothelins: Pathophysiology and treatment implications in chronic heart failure / J. R. Teerlink // *Current Heart Failure Reports*. – 2005. – V. 2. – P. 191–197.
8. Rich, S. Endothelial receptors blockers in cardiovascular disease / S. Rich, V.V. McLaughlin // *Circulation*. – 2003. – V. 108. – P. 2184–2190.
9. Schulze, P.C. Oxidative stress and atherosclerosis / P.C. Schulze, R.T. Lee // *Current Atherosclerosis Reports*. – 2005. – V. 7. – P. 242–248.
10. Landmesser, U. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? / U. Landmesser, B. Hornig, H. Drexler // *Circulation*. – 2004. – V. 109. – P. 27–33.
11. Sowers, J.R. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress / J.R. Sowers // *N. Engl. J. Med*. – 2002. – V. 346. – P. 1999–2001.
12. Jousilahti, P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14786 middle-aged men and women in Finland / P. Jousilahti, E. Vartiainen, J. Tuomilehto et al. // *Circulation*. – 1999. – V. 99. – P. 1465–1472.
13. Simon, T. Hormone replacement therapy in postmenopausal women at cardiovascular risk: epidemiology and clinical trials / T. Simon, P. Jallou // *Eur. Heart J*. – 2000. – V. 5. – P. G2–G6.
14. Simon, J.A. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) / J.A. Simon, J. Hsia, J.A. Cauley et al. // *Circulation*. – 2001. – V. 103. – P. 638–642.
15. Fornoni, A. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction / A. Fornoni, L. Raij // *Current Hypertension Reports*. – 2005. – V. 7. – P. 88–95.
16. John, S. Impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia: potential mechanisms and differences / S. John, R.E. Schmieder // *J. Hypertens*. – 2000. – V. 18. – P. 363–374.
17. Koschinsky, M.L. Lipoprotein(a) and atherosclerosis: New perspectives on the mechanism of action of an enigmatic lipoprotein / M.L. Koschinsky // *Current Atherosclerosis Reports*. – 2005. – V. 7. – P. 389–395.
18. Oliveira, G.H. Novel serologic markers of cardiovascular risk / G.H. Oliveira // *Current Atherosclerosis Reports*. – 2005. V. 7. – P. 148–154.
19. Balkau, B. Is there a glycemic threshold for mortality risk? / B. Balkau, S. Bertrais, P. Ducimetiere // *Diabetes Care*. – 1999. – V. 22. – P. 696–699.
20. Hink, U. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus / U. Hink, H. Mollnau et al. // *Circ. Res*. – 2001. – V. 88. – P. E14–E22.
21. Chobanian, A.V. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure / A.V. Chobanian, G.I. Barcis, H.R. Black et al. // *Hypertension*. – 2003. – V. 42. – P. 1206–1252.
22. Perticone, F. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients / F. Perticone, R. Ceravolo, A. Pujia et al. // *Circulation*. – 2001. – V. 104. – P. 191–196.
23. Grundy, S.M. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis / S.M. Grundy // *Circulation*. – 2002. – V. 105. – P. 2696–2698.
24. Вихирева О.В. Курение как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: актуальность проблемы и возможности ее контроля путем лечения никотиновой зависимости (обзор литературы) / О.В. Вихирева // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2003. – № 4. – С. 21–27.
25. Ridker, P.M. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events / P.M. Ridker, J.E. Buring, N. Rifai // *Circulation* 2001; 103: 491–495.
26. Malik, I. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis / I. Malik, J. Danesh, P. Whincup et al. // *Lancet*. – 2001. – V. 358. – P. 971–976.
27. Lee, W.H. Tumor necrosis factor receptor

superfamily 14 is involved in atherogenesis by inducing proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases / W.H. Lee, S.H. Kim, Y. Lee et al. // *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2001. – V. 21. – P. 2004–2010.

28. Libby, P. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment / P. Libby, P. M. Ridker // *Am. J. Med.* – 2004. V. 116. – P. 9–16.

29. Бахтияров Р. З. Современные методы исследования функции эндотелия / Р.З. Бахтияров // *Российский кардиологический журнал.* – 2004. – № 2. – С. 76–79.

30. Corretti, M. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery / M. Corretti, T. J. Anderson, E. J. Benjamin et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – V. 39. – P. 257–265.

31. Roberts, C. K. Enhanced NO inactivation and hypertension induced by a high-fat, refined-carbohydrate diet / C.K. Roberts, N.D. Vaziri, X.Q. Wang, R.J. Barnard // *Hypertension.* – 2000. – V. 36. – P. 423–429.

32. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Рекомендации разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов // *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья.* – 2004. – № 5. – С. 7–33.

33. Prescott, E. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality. A 22 year follow up of 12 149 men and women in The Copenhagen City Heart Study / E. Prescott, H. Scharling, M. Osler et al. // *J. Epidemiol. Community Health.* – 2002. – V. 56. – P. 702–706.

34. Sesso, H. Physical activity and coronary heart disease in men: The Harvard Alumni Health Study / H. Sesso, R. Paffenbarger, I. Lee // *Circulation.* – 2000. – V. 102. – P. 975–980.

35. Green, D. J. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans / D.J. Green, A. Maiorana, G. O'Driscoll et al. // *J. Physiol.* – 2004. – V. 256. – P. 1–25.

36. Green, D. J. Exercise-induced improvement in endothelial dysfunction is not mediated by changes in CV risk factors: a pooled analysis of diverse patient population / D.J. Green, J.H. Walsh, A. Maiorana et al. // *Am. J. Physiol.* – 2003. – V. 285. – P. 2679–2687.

37. Byington, R. P. Reduction of stroke events with pravastatin: The Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project / R.P. Byington, B.R. Davis, J.F. Plehn et al. // *Circulation.* – 2001. – V. 103. – P. 387–392.

38. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* – 2002. – V. 360. – P. 7–22.

39. Sorrentino, S. Nonlipid-lowering effects of statins / S. Sorrentino, U. Landmesser // *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine.* – 2005. – V. 7. – P. 459–466.

40. Walter, D. H. Statin therapy accelerates reendothelialization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells / D.H. Walter, K. Rittig, F.H. Bahlmann et al. // *Circulation.* – 2002. – V. 105. – P. 3017–3024.

41. Mancini, G.B.J. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study / G.B.J. Mancini, Gc. Henry, C. Macaya et al. // *Circulation.* – 1996. – V. 94. – P. 258–265.

42. Berkels, R. Nifedipine increases endothelial nitric oxide bioavailability by antioxidative mechanisms / R. Berkels, G. Egink, T.A. Marsen, H. Bartels et al. // *Hypertension.* – 2001. – V. 37. – P. 240–245.

43. Parenti, A. Inositol phosphate metabolism and nitric-oxide synthase activity in endothelial cells are involved in the vasorelaxant activity of nebivolol / A. Parenti, S. Fillipi, S. Amerini, H.J. Granger et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2000. – V. 292. – P. 698–703.

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 принимает редакционный совет 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 письменное сопровождение, подтверждающее передачу прав на публикацию, с указанием того, что данный

материал 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), список литературы. В обзорах, лекциях, передовых статьях, описаниях клинических случаев возможна другая структура разделов.

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 одинарный 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, нумеруются

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 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 «Список литературы» 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, интеллектуальную 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. Публикации предоставляются в текстовом редакторе Word for Windows (RTF); таблицы и графики — Microsoft Excel (XLS); фотографии и рисунки следует отправлять в формате TIF с разрешением не менее 300 точек, векторные изображения — в EPS, EMF, CDR. Размер изображения должен быть не менее 4,5 × 4,5 см, а по площади занимать не более 100 см². CD-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.

