

УДК 616.151.5-07-08»312»

*С.С. Паршина, О.В. Касимов, Т.Н. Афанасьева, Н.А. Романова,
М.В. Сенотова, И.В. Елисева, М.В. Герасимова, Д.Г. Емелина*

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТРОМБОФИЛИЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

На основании обследования 526 пациентов разработан алгоритм оценки состояния системы гемостаза и выявления тромбофилий с использованием современных методов диагностики (интегрального теста Тромбодинамика, определения резистентности к клопидогрелю, генетических полиморфизмов системы гемостаза и фибринолиза) у пациентов многопрофильного стационара.

Ключевые слова: гемостаз, тромбофилия, тромбодинамика, резистентность к клопидогрелю, генетические полиморфизмы.

*S.S. Parshina, O.V. Kasimov, T.N. Afanasyeva, N.A. Romanova,
M.V. Senotova, P.V. Yeliseeva, M.V. Gerasimova, D.G. Yemelina*

Modern approaches to diagnostics and treatment of thrombophilia in clinical practice

Based on the survey of 526 patients there was developed an algorithm for assessing the state of hemostasis and thrombophilia detection system using modern diagnostic methods (integral test Trombodinamika determining of resistance to clopidogrel, genetic polymorphisms of hemostasis and fibrinolysis system) in patients of multidisciplinary hospital.

Keywords: haemostasis, thrombophilia, Thrombodynamic, resistance related to clopidogrel, genetic polymorphisms.

ПАРШИНА Светлана Серафимовна – д.м.н., профессор кафедры терапии ФПК и ППС ФГ БОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России. Россия, 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112. Тел.: +7-905-321-90-39. E-mail: 1parshinasvetlana@mail.ru.

PARSHINA Svetlana Serafimovna, – Dr. Sci. Medicine, professor of Advanced training and staff professional retraining faculty of V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health. Russia, 410012, Saratov, B. Kazachja St., 112. Phone: +7-905-321-90-39. E-mail: 1parshinasvetlana@mail.ru.

КАСИМОВ Олег Васильевич – к.м.н., главный врач НУЗ «ДКБ на ст. Саратов-II ОАО «РЖД», доцент кафедры организации здравоохранения, общественного здоровья и медицинского права ФГ БОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России. Россия, 410004, г. Саратов, 1-й Станционный проезд, 7. Тел.: +7-927-277-12-52. E-mail: e-mail: kodvm@mail.ru.

KASIMOV Oleg Vasil'yevich – Cand. Sci. Medicine, head physician of Non-governmental Healthcare Organization of ОАО “Russian Railways”, associate professor of Public Health and Medical Right Management Department of V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health. Russia, 410004, Saratov, 1st Stantsionnyi proezd St., 7. Phone: 7. +7-927-277-12-52. E-mail: kodvm@mail.ru.

АФАНАСЬЕВА Татьяна Николаевна – к.м.н., ассистент кафедры терапии ФПК и ППС ФГ БОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России. Россия, 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112. Тел.: +7-905-386-89-24. E-mail: protegemoi18@mail.ru.

AFANASYEVA Tatyana Nikolaevna – Cand. Sci. Medicine, assistant professor of Advanced training and staff professional retraining faculty of V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health. Russia, 410012, Saratov, B. Kazachja St., 112. Phone: 112. +7-905-386-89-24. E-mail: protegemoi18@mail.ru.

РОМАНОВА Нина Аркадьевна – к.м.н., доцент кафедры терапии ФПК и ППС ФГ БОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России. Россия, 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112. Тел.: +7-917-310-99-55. E-mail: protegemoi18@mail.ru.

ROMANOVA Nina Arkad'yevna – Cand. Sci. Medicine, associate professor of Advanced training and staff professional retraining faculty of V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health. Russia, 410012, Saratov, B. Kazachja St., 112. Phone: +7-917-310-99-55. E-mail: nina.romanowa2012@yandex.ru.

Введение. Тромбозы и кровотечения являются одной из наиболее важных междисциплинарных проблем современной медицины, поскольку потенциально опасны для жизни пациентов и вызывают серьезное и длительное нарушение работоспособности вплоть до полной ее утраты. Актуальность данной проблемы обусловлена высокой заболеваемостью и смертностью от сердечно-сосудистых катастроф, ростом частоты тромбоэмболий легочной артерии и тромбозов стентов [1], осложнениями беременности из-за материнской тромбофилии, развитием резистентности к антитромботическим средствам [2].

Антиромботическая терапия в настоящее время характеризуется наличием «гемостазиологического парадокса»: с одной стороны, существенно расширился перечень антиромботических препаратов, с другой стороны, четкие алгоритмы контроля эффективности прописаны только для варфарина (по уровню международного нормализованного отношения – МНО) и для гепарина при его внутривенном введении (по активированному частичному тромбопластиновому времени – АЧТВ). Остальные лекарственные средства – антиромботитарные (аспирин, клопидогрель, тикагрелор) и антикоагулянтные (низкомолекулярные гепарины, фондапаринукс, ривароксабан, дабигатран и др.) – используются в реальной клинической практике без какого-либо контроля за их антиромботическим действием.

В связи с этим возникает необходимость новых подходов контроля тромбофилии и эффективности проводимой антиромботической терапии.

Цель работы: разработать алгоритм оценки состояния системы гемостаза и выявления тромбофилий с использованием современных методов диагностики для выработки оптимальной лечебно-профилактической тактики у пациентов многопрофильного стационара.

Объекты и методы исследования. Обследовано 526 пациентов кардиологического, неврологического, хирургического, онкологического, акушерско-гинекологического профиля с подозрением на тромбофилию. Использовались: развернутая коагулограмма с определением прокагулянтного (протромбиновое, тромбиновое время, содержание фибриногена) и антикоагулянтного (активность антиромботина-III, содержание протеинов С и S) звеньев, активности эуглобулинового фибринолиза и маркеров активации внутрисосудистого свертывания (РФМК, Д-димер); интегральный тест оценки гемостаза Тромбодинамика (с применением

СЕНОТОВА Марина Викторовна – заведующая клинико-диагностической лабораторией НУЗ «ДКБ на ст. Саратов-II ОАО «РЖД». Россия, 410004, г. Саратов, 1-й Станционный проезд, 7. Тел.: +7-917-315-79-10. E-mail: mshvost@mail.ru.

SENOTOVA Marina Viktorovna – head of the Clinical and Diagnostical Laboratory at a Non-governmental Healthcare Organization of ОАО “Russian Railways”. Russia, 410004, Saratov, 1st Stantsionnyi proezd St., 7. Phone: +7-917-315-79-10. E-mail: mshvost@mail.ru.

ЕЛИСЕЕВА Ирина Васильевна – врач-гематолог поликлиники 1 НУЗ «ДКБ на ст. Саратов-II ОАО «РЖД». Россия, 410004, г. Саратов, 1-й Станционный проезд, 7. Тел.: +7-927-159-53-43. E-mail: ir-elise@yandex.ru.

YELISEEVA Irina Vasil'yevna – hematologist at the Hospital of a Non-governmental Healthcare Organization of ОАО “Russian Railways”. Russia, 410004, Saratov, 1st Stantsionnyi proezd St., 7. Phone: +7-927-159-53-43. E-mail: ir-elise@yandex.ru.

ГЕРАСИМОВА Марина Викторовна – врач клинико-диагностической лаборатории НУЗ «ДКБ на ст. Саратов-II ОАО «РЖД». Россия, 410004, г. Саратов, 1-й Станционный проезд, 7. Тел.: +7-960-353-73-72. E-mail: marinagerasimova08@yandex.ru.

GERASIMOVA Marina Viktorovna – physician at the Clinical and diagnostical laboratory at a Non-governmental Healthcare Organization of ОАО “Russian Railways”. Russia, 410004, Saratov, 1st Stantsionnyi proezd St., 7. Phone: +7-960-353-73-72. E-mail: marinagerasimova08@yandex.ru.

ЕМЕЛИНА Дария Германовна – врач клинико-диагностической лаборатории НУЗ «ДКБ на ст. Саратов-II ОАО «РЖД». Россия, 410004, г. Саратов, 1-й Станционный проезд, 7. Тел.: +7-917-210-31-91. E-mail: drrdaria@mail.ru.

YEMELINA Dariya Germanovna – physician at the Clinical and diagnostical laboratory at a Non-governmental Healthcare Organization of ОАО “Russian Railways”. Russia, 410004, Saratov, 1st Stantsionnyi proezd St., 7. Phone: +7-917-210-31-91. E-mail: drrdaria@mail.ru.

«Регистратора тромбодинамики Т-2», РФ); определение резистентности к клопидогрелю (генотипирование по CYP2C19 с помощью наборов «SNP-экспресс» и ПЦР-амплификатора LightCycler Nano). Исследовались генетические полиморфизмы: мутации генов протромбина (F2), проакцелерина (F5), ингибитора активатора плазминогена-1 (PAL-1) (SERPINE-1), фибриногена (FGB), интегрин альфа-2 (тромбоцитарный рецептор коллагена) (ITGA2), интегрин бета-3 (тромбоцитарный рецептор фибриногена) (ITGB3), янус киназы-2 (JAK 2), метилентетра-гидрофолатредуктазы (MTHFR), метионин-синтаза-редуктазы (MTRR), метионин-синтазы (MTR) (методом ПЦР с аллель-специфичными праймерами с использованием систем «SNP-экспресс»).

Одно из центральных мест при исследовании тромбофилии принадлежало интегральному (глобальному) тесту Тромбодинамика (ТД) (372 пациента). ТД *in vitro* имитирует повреждение сосудистой стенки и регистрирует процесс локализованного формирования фибринового сгустка в реальном времени, позволяя получить информацию обо всех существенных характеристиках свертывания (время задержки роста сгустка, скорость роста сгустка, наличие спонтанных сгустков и др.), что дает врачу итоговую картину состояния гемостаза у пациента [3].

Статистическая обработка материала проводилась при помощи статистической компьютерной программы «MED STAT», имеющей сертификат качества МЗ РФ, и включала проверку гипотез о виде распределения, равенстве средних, использование параметрических либо непараметрических критериев (общепринятый t-критерий Стьюдента, парный t-критерий Стьюдента, критерий χ^2 и точный критерий Фишера для анализа таблиц сопряженности 2×2 , парные критерии знаков, парный критерий Уилкоксона).

Результаты и обсуждение. Углубленное обследование проводилось пациентам без выраженных гиперкоагуляционных изменений по данным стандартной развернутой коагулограммы, основанием служило клиническое состояние (в т.ч. его ухудшение на фоне проводимой антитромботической терапии, что свидетельствовало о наличии клинической резистентности), данные анамнеза (тромбозы, невынашивание беременности и др.) либо необходимость оценки состояния гемостаза перед плановыми оперативными вмешательствами.

По результатам ТД, у большинства обследованных пациентов (66,9 %) была выявлена гиперкоагуляция (увеличение скорости формирования сгустка до 31,7-35,1 мкм/мин при норме до 29 мкм/мин, увеличение размеров сгустка до 1331-1430 мкм при норме до 1200 мкм), причем в 44,5 % – с наличием спонтанных сгустков (образование фибриновых сгустков в плазме больного без какой-либо дополнительной активации, это симптом резко патологического состояния, характерный для прокоагулянтных изменений крайней степени выраженности, а также начальных фаз ДВС-синдрома [3]) до степени спонтанных заростов плазмы. Нормокоагуляция выявлялась только у 18,8 % больных, в 8,4 % случаев выявлена гипокоагуляция, в том числе медикаментозная, в 5,9 % отмечена ошибка преаналитического этапа.

У больных с ИБС тромбофилия по данным ТД была выявлена в 74 %. При этом у 22,2 % обнаружена резистентность к клопидогрелю (определены «медленные» аллельные варианты – полиморфные маркеры- CYP2C19*2 и CYP2C19*3), что послужило основанием замены клопидогреля на тикагрелор. На фоне различных вариантов антитромботической терапии нормализация процессов свертывания по результатам ТД происходила в сроки от 10 до 25-30 дн.

Среди больных с гиперкоагуляцией по данным ТД в 73,2 % выявлены различные мутации в генах факторов свертывания, ферментов, участвующих в фолатном обмене, в генах фибринолитических белков и тромбоцитарных рецепторов. При этом у 86,6 % из них обнаружено сочетание полиморфизмов нескольких (от двух до пяти) генов.

Неожиданностью явилось выявление гиперкоагуляции по данным ТД у 57 % пациентов с изолированной артериальной гипертензией (на фоне отсутствия каких-либо жалоб, кроме умеренного повышения АД).

На этапе предоперационной подготовки тромбофилия по результатам ТД была выявлена в 57 %, планируемые операционные вмешательства (венэктомия, экстирпация матки с придатками и др.) были отложены и проведены после курса антитромботической терапии и нормализации ТД.

Заключение. Больным с подозрением на гиперкоагуляцию без выраженных изменений в рутинной коагулограмме следует выполнить интегральный тест Тромбодинамика, который позволяет выявить тромбофилию в 66,9 % случаев (из них в 73,2 % обнаружены мутации в генах факторов свертывания). Всем пациентам, получающим клопидогрель, необходимо определить резистентность к препарату, поскольку она составляет 22,2 %, что требует замены на тикагрелор. На этапе предоперационной подготовки выявление тромбофилии по тесту Тромбодинамика составляет 57 %, что позволяет оптимизировать лечебную тактику в целях профилактики послеоперационных тромбозов.

Литература

1. Пятилетние результаты коронарной ангиопластики с использованием стентов с лекарственным покрытием; клиническая эффективность и безопасность / Р.С. Поляков, Ю.М. Саакян, А.Г. Билич и соавт. // Кардиология. – 2008. – № 4. – С. 15-20.
2. Грацианский, Н.А. Антитромбоцитарная терапия при коронарной болезни сердца. Некоторые проблемы и достижения / Н.А. Грацианский // Атеротромбоз. - 2010. – № 1(4). – С. 2-52.
3. Практическая коагулология / М.А. Пантелеев, С.А. Васильев, Е.И. Смнауридзе, А.И. Воробьев, Ф.И. Атауллаханов; под ред. Воробьева А.И. – М.: Практическая медицина, 2010. – 192 с.

References

1. Five-year old results of coronary angioplasty using medication-eluted stents; clinical effectiveness and safety / Polyakov RS, Saakyan Yu.M, Bilich AG et al. // Cardiology. – 2008. – No 4. – P. 15-20.
2. Gratsyansky, N.A. Antiplatelet therapy at coronary heart disease. Several problems and achievements // Atherothrombosis. – No 1(4). – 2010: p. 2-52.
3. Practical coagulology / M.A. Panteleev, S.A. Vasil'ev, E.I. Smauridze, A.I. Vorob'ev, F.I. Ataulhanov; edited by Vorob'eva A.I. – M.: Practical Medicine, 2010. – 192 p.