Конференции, съезды, симпозиумы

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Будыкина Т.С., Мельников А.П., Острина С.Я., Куликова О.Н.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ (по материалам Европейского конгресса по тромбозу и гемостазу 02.10.2019–04.10.2019, Глазго, Великобритания)

ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»,
101000, Москва, Россия

Для цитирования: Будыкина Т.С., Мельников А.П., Острина С.Я., Куликова О.Н. Современные представления о гемокоагуляции (по материалам европейского конгресса по тромбозу и гемостазу 02.10.2019–04.10.2019, Глазго, Великобритания). *Клиническая медицина*. 2020;98(5):395–399. DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-395-399>

Для корреспонденции: Будыкина Татьяна Сергеевна — д-р мед. наук, руководитель клиничко-диагностической лаборатории; e-mail: budytk@mail.ru

Budykina T.S., Melnikov A.P., Ostrina S.Ya., Kulikova O.N.

MODERN IDEAS ABOUT HEMOCOAGULATION (based on the materials of the European congress on thrombosis and hemostasis 02.10.2019-04.10.2019, Glasgow, UK) Moscow Regional Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology, 101000, Moscow, Russia

For citation: Budykina T.S., Melnikov A.P., Ostrina S.Ya., Kulikova O.N. Modern ideas about hemocoagulation (based on the materials of the European congress on thrombosis and hemostasis 02.10.2019-04.10.2019, Glasgow, UK). *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(5):395–399. DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-395-399>

For correspondence: Tatyana S. Budykina — MD, PhD, DSc, head of the clinical and diagnostic laboratory; e-mail: budytk@mail.ru

Information about authors

Budykina T.S., <http://orcid.org/0000-0001-9873-2354>

Melnikov A.P., <http://orcid.org/0000-0002-7426-9040>

Ostrina S.Y., <http://orcid.org/0000-0002-3865-8276>

Kulikova O.N., <http://orcid.org/0000-0002-8383-3758>

По нашему мнению, наибольший клинический интерес представляют материалы конгресса, посвященные следующим разделам: венозному тромбозу, новым методикам и оборудованию, оригинальным гипотезам, связанным с гемокоагуляцией, кровотечениям, лечению болезни фон Виллебранда, проблеме формирования сгустка крови, новым данными о белках-антикоагулянтах.

По мнению J. Tjällman и M. Söderberg (Karolinska institutet, Department of Clinical Science and Education, Section of Internal Medicine, Södersjukhuset, Stockholm, Sweden), правильное соблюдение рекомендаций в диагностике венозной тромбозной болезни позволяет на 25% снизить частоту ультразвуковых изменений и на треть сократить частоту обращений в стационар.

По мнению M. Farm и соавт. (Karolinska Institute, Stockholm, Sweden), общие тесты исследования гемокоагуляции при диагностике венозного тромбоза не имеют преимуществ по сравнению с исследованиями D-димера и растворенного фибрина.

Заявлены новые факторы риска венозного тромбоза. Значимым фактором является уровень компонента комплемента C5 в плазме крови, по мнению E.W. Skjeflo

и соавт. (Research Laboratory, Nordland Hospital, Bodø, Norway).

S.B. Jensen, M.J. Iglesias и соавт. (TREC, Department of Clinical Medicine, UiT — The Arctic University of Norway, Tromsø, Norway) обращают внимание клиницистов на то обстоятельство, что высокие уровни фактора В комплемента связаны с повышенным риском тромбоза.

Липопропротеид, связывающий белок, по мнению S.B. Jensen M.J. Iglesias и соавт. (TREC, Department of Clinical Medicine, UiT — The Arctic University of Norway, Tromsø, Norway), может служить биомаркером в развитии тромбоза глубоких вен у женщин.

Белок, связанный с фактором комплемента H, повышается при венозном тромбозе как в острой фазе, так и при лечении и активирует свертываемость крови, очевидно, через активацию тромбоцитов (M.J. Iglesias, TREC, Department of Clinical Medicine, UiT — The Arctic University of Norway, Tromsø, Norway).

Уровни свободно циркулирующих ДНК и ДНКазы активной, по мнению J. Oto и соавт. (Haemostasis, Thrombosis, Atherosclerosis and Vascular Biology Research Group, Haemostasis and Thrombosis Department, La Fe Uni-

versity and Polytechnic Hospital, Valencia, Spain), связаны с повышенным риском венозного тромбоэмболизма.

Увеличение частоты венозного тромбоэмболизма, по данным A. Fernandez-Parlo и соавт. (Haemostasis, Trombosis, Atherosclerosis and Vascular Biology Research Group, Haemostasis and Trombosis Department, La Fe University and Polytechnic Hospital, Valencia, Spain), связано с наличием 11 видов липидов плазмы крови, таких как церамиды, сфингомиелины, моноглицериды, кефалины, незаменимые жирные кислоты, дифосфоглицериновые кислоты, диглицериды, фосфатидилхолины, фосфоглицериды, карнитины, эфиры холестерина.

E. Castoldi и соавт. (Department of Biochemistry, CARIM, Maastricht University, The Netherlands) представляют новую мутацию в 5-м гене (f5 Besançon), которая характеризуется дефицитом V фактора и повторными венозными тромбозами, несмотря на присутствие дефицита V фактора, f5 Besançon продуцирует гиперкоагуляцию через состояние APC-резистентности на мембранах тромбоцитов, уничтожая антикоагулянтную активность V фактора. Аллель Ala2086Asp влияет на связывание V фактора с фосфолипидами; таким образом, f5 Besançon не подвергается разрушению комплекса APC/PS на мембранах тромбоцитов.

Проблеме венозного тромбоза в период беременности и послеродового периода посвящено исследование S. Arcudi (Leiden University Medical Center and University of Milan). Представлена новая информация о роле однонуклеотидного полиморфизма в генах AB0 (система группы крови) — rs8176719 и γ -fibrinogen (FGG, RS2066865). Наиболее тромбогенным фактором риска, связанным с беременностью, по мнению автора, является AB0-rs-8176719 однонуклеотидного полиморфизма.

По данным R.A. Liang и соавт. (TREC, Department of Clinical Medicine, UiT — The Arctic University of Norway, Tromsø, Norway), с высоким риском тромбоза связаны пациенты с I(0) группой крови и высоким содержанием в плазме крови маннозсвязывающего лектина.

По мнению Z. Bereczky и соавт. (Division of Clinical Laboratory Science, Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Budapest), решению проблемы тромбозов в детском возрасте будет способствовать международное многоцентровое исследование дефицита антитромбина III.

По данным F.B. Rinde и соавт. (TREC, Department of Clinical Medicine, UiT — The Arctic University of Norway, Tromsø, Norway), исследование D-димера как целевого теста не может использоваться для исключения проксимального венозного тромбоза у поликлинических пациентов, тогда как данные H. Wang и соавт. (Department of Pathophysiology and Transplantation, Università Statale degli Studi di Milano, Milan, Italy) свидетельствуют о том, что уровни D-димера (больше 500 нг/мл) и показатели теста генерации тромбина пропорционально связаны с увеличением риска венозных тромбозов у пожилых людей старше 70 лет.

M. Ząbczyk и соавт. (Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland) сообщают о связи плохого прогноза после тромбоэмболии легочной артерии у пациентов и нарушенного лизиса фибринового сгустка, что обусловлено повышенным образованием нейтрофиловых внеклеточных ловушек.

О связи воспаления и венозного тромбоэмболизма сообщают S. Bhoelan и соавт. (Department of Hematology, University Medical Center Groningen, the Netherlands). По их мнению, рецидивирующий воспалительный процесс снижает риск венозного тромбоэмболизма.

Трудным вопросом ведения беременности у женщин с синдромом липких тромбоцитов посвящена публикация L. Stanciakova и соавт. (National Centre of Haemostasis and Trombosis, Department of Haematology and Transfusiology, Comenius University in Bratislavam Martin University Hospital, Martin, Slovakia).

Клиническая картина синдрома липких тромбоцитов может быть обусловлена мутациями различных генов (L. Stanciakova и соавт., National Centre of Haemostasis and Trombosis, Department of Haematology and Transfusiology, Comenius University in Bratislavam Martin University Hospital, Martin, Slovakia).

Важное место в исследованиях занимает проблема венозной тромбоэмболии как симптома другой патологии.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия может иметь в качестве клинического симптома боль в животе, что должно учитываться при дифференциальной диагностике. (E. Rizzi и соавт.). Венозный тромбоз синуса головного мозга может быть клиническим симптомом болезни Бехчета, что должно учитываться при дифференциальной диагностике (M. Mylona и соавт., 1st Department of Propaedeutic & Internal Medicine, Laiko General Hospital, Athens University Medical School, Athens, Greece).

Нарушенной работе правого желудочка у пациентов с хронической тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) посвящена работа Ø. Jervan и соавт. (Hospital of Oestfold, Kalnes, Department of internal medicine, Sarpsborg, Norway). Четверть пациентов имеют нарушение проходимости легочных сосудов, повышенное давление в легочной артерии и нарушенную функцию правого желудочка.

Тромбоз вен желудочно-кишечного тракта в сочетании с дефицитом антитромбина описывают M.E. Morena-Barrio и соавт. (Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, IMIB-Argixasa, Murcia, Spain). Эти тромбозы редко встречаются (1:2000), характеризуются высокой заболеваемостью и смертностью, в связи с запоздалой диагностикой и неправильным лечением.

Остаются актуальными проблемы лечения венозной тромбоэмболии.

Проблема улучшения исходов при инсультах затронута в работе A. Bye (University of Reading, United

Kingdom). Применение антитромбоцитарных препаратов провоцирует рост гематомы и связано с более тяжелыми исходами. Применение новых терапевтических препаратов должно предотвращать рост гематомы. Однако активированный VII фактор не улучшает исходы. Трансфузия тромбоцитов более опасна, чем стандартное лечение. Применение десмопрессина до сих пор находится в стадии клинической разработки. Рекомбинантный фактор Виллебранда (фонвенди) смягчает ингибирование агрегацией, обусловленной применением антитромбоцитарных препаратов, и имеет клинические перспективы к применению.

Е. Roitman и соавт. (Faculty of Oncology and Hematology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation) сообщают о неэффективности лечения ацетилсалициловой кислотой пациентов с истинной полицитемией при использовании стандартных доз препарата — 75–150 мг в день.

По данным С. Touw (The Netherlands), в ортопедической практике, несмотря на тромбопрофилактику, риск симптоматических венозных осложнений в первые 3 мес. после хирургического вмешательства составляет 1–2% и указывает на необходимость выделения группы высокого риска.

A.R. Alén и соавт. (Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, Spain) сообщают о возможной меньшей дозе антикоагулянтного лечения после имплантации механического аортального клапана в сочетании с антиагрегантными препаратами.

У беременных с тромбофилией предупреждение венозной тромбоэмболии требует контролируемого назначения низкомолекулярных гепаринов (L. Stanciakova и соавт., National Centre of Haemostasis and Trombosis, Department of Haematology and Transfusiology, Comenius University in Bratislavam Martin University Hospital, Martin, Slovakia).

Применение надропарина у детей с венозными тромбоэмболиями эффективно, однако следует применять более высокие дозы у новорожденных и избегать установки подкожных катетеров в связи с геморрагическими осложнениями (M. Boerma, J. Sol и соавт., Erasmus MC Sophia Children's Hospital, Rotterdam, Groene Hart Hospital, Gouda, Netherlands).

В процессе лечения необходимо учитывать такие факторы, как возраст и режим питания. На фармакологическую активность Ривороксабана, по данным Е. Kampourali и соавт. (Institute of Cellular Medicine, Newcastle University, Newcastle Upon Tyne, UK), влияет возраст пациентов. Прием пищи у тучных людей, по данным S. Arcudi и соавт. (Leiden University Medical Center and University of Milan), сопровождается развитием протромботического состояния.

В настоящее время ретромбоз наблюдается в трети наблюдений, по данным G. Turatti и соавт. (Thrombotic and Haemorrhagic Diseases, Padua University Hospital), что делает актуальной проблему длительного профилактического лечения.

В исследовании В. Dzudovic и соавт. (Clinic of cardiology and Emergency Internal Medicine, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia) представлены данные о значительно большей смертности пациентов с тромбоэмболией легочной артерии, если у них отмечалась низкая антитромбоцитарная активность в дебюте заболевания.

По данным L. Stanciakova и соавт. (National Centre of Haemostasis and Trombosis, Department of Haematology and Transfusiology, Comenius University in Bratislavam Martin University Hospital, Martin, Slovakia), у пациентов с дефицитом антитромбина возможны рецидивы тромбозов, несмотря на проводимое лечение, что диктует необходимость в индивидуальном подходе к пациенту.

В случае гепарин-резистентности возможно использование аргатромбина, по данным I. Mindlina и соавт. (School of Clinical Medicine, University of Cambridge, Hills Road, Cambridge, CB2 0QQ).

В настоящее время важным для клиницистов является освоение новых данных о формировании сгустка.

Разнице в структуре сгустка при венозном тромбозе был посвящен доклад R. Ariëns (University of Leeds, UK). Освещалась проблема формирования фибриновой пленки и роль полигидроцитов.

Связи функций нейтрофилов и формирования структуры сгустка посвящена работа Y. Shi и соавт. (Institute of Cardiovascular and Metabolic Medicine, Leeds, United Kingdom). Нейтрофилы ускоряют образование сгустка, замедляют лизис сгустка, нейтрофиловые ловушки могут увеличивать плотность сгустка.

Важному теоретическому вопросу посвящено исследование А. Mazurov и соавт. (National Medical Research Center for Cardiology, Russian Ministry of Health, Moscow, Russian Federation) по сравнению коагуляционных свойств микрочастиц из тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов и эндотелиальных клеток. Установлено, что наиболее активными являются микрочастицы из моноцитов.

L. Muszbek и соавт. (Division of Clinical Laboratory Science, University of Debrecen, Faculty of Medicine, Debrecen, Hungary) подчеркивают необходимость определения аутоантител к А-субъединице XIII фактора, чтобы получить данные о действительной концентрации XIII фактора, что связано с формированием полноценного сгустка.

В докладе N. Mutch (United Kingdom) представлены новые данные о роли тромбоцитов в фибринолизе. Сделан акцент на роль тромбоцитарного плазминогена в этом процессе. Отмечено, что активированные тромбоциты обладают эндогенной плазминовой активностью.

На конгрессе были представлены новые методики исследования системы коагуляции, подчеркнута их клиническая значимость.

Так, предлагаемый новый тотальный коагуляционный тест Fibwave, основанный на образовании фибринового сгустка, по данным J. Evrard и соавт. (Department of Pharmacy, University of Namur, Belgium), может слу-

жить для контроля лечения новыми оральными антикоагулянтами.

Влиянию способа забора крови на маркеры коагуляционного воспаления и эндотелиальной функции посвящено исследование L.E. Landgrebe и соавт. (Unit for Trombosis Research, Department of Clinical Biochemistry, University Hospital of Southern Denmark, and Department of Regional Health Research, University of Southern Denmark): взятие крови из периферического венозного пластикового катетера увеличивает задержание маркеров гиперкоагуляции F1+2 и TAT, но не влияет на концентрацию тканевого активированного плазминогена, PAI-1, тканевого фактора, фактора Виллебранда, С-реактивного белка.

По данным R. O'Toole и соавт. (Haematology, Wellington SCL, Wellington, New Zealand), результаты протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени и фибриногена остаются достоверными даже в образцах гемолизированной крови.

У пациентов с высокими гликированным гемоглобином могут быть изменены гематологические показатели: средний объем эритроцитов и кривая их распределения (G. Tsakiroglou и соавт., Department of Medical Laboratories Studies, Alexander Technological Educational Institute of Thessaloniki, Greece).

Определение генерации тромбина, как общего тест-исследования гемостаза в педиатрической хирургии, по данным S.E. Luijnenburg и соавт. (Department of Pediatric Hematology, Erasmus University Medical Center — Sophia Children's Hospital, Rotterdam, the Netherlands), позволяет улучшить состояние гемокоагуляции у оперированных детей и обосновать назначения концентрата фибриногена.

M. Luisá и соавт. (Research and Development Department, Technoclon Herstellung von Diagnostika und Arzneimitteln GmbH, Vienna, Austria) докладывают о результатах полностью автоматизированного исследования ADAMTS-13 для облегчения диагностики и контроля лечения у пациентов с тромботической микроангиопатией.

Информация по белкам антикоагулянтам

Высокой биологической и клинической гетерогенности при дефиците антитромбина и мутациям С-конца молекулы антитромбина посвящена работа C. Bravo-Perez (Spain).

Протеин S, по данным J. Ahnström (United Kingdom), обладает множественным действием на коагуляцию: задерживает генерацию тромбина, снижает и задерживает отложение фибрина, усиливает действие ингибитора TFPI пути тканевого фактора и ингибирует вместе с комплексом FV/FV-активированный фактор X, усиливает действие и является кофактором протеина С, увеличивает инактивацию фактора Va и фактора VIIIa, способствует связыванию тромбина с фосфолипидной мембраной.

В один из дней пленарная лекция D. Cecile (France) была посвящена болезни фон Виллебранда. Было под-

черкнуто, что основным средством лечения болезни Виллебранда являются концентрат фактора Виллебранда плазмы крови или рекомбинант, использование десмопрессина и антифибринолитических препаратов, использование коротких интерферирующих РНК, а также лечение, основанное на использовании антител.

A. Kerényi и соавт. (Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Hungary) обратили внимание на необходимость точной лабораторной диагностики подтипа 2N болезни Виллебранда. Для этого необходимо подтвердить классификационные тесты молекулярно-генетическим анализом.

По нашему мнению, было 2 интересных сообщения, касающихся геморрагических осложнений при медикаментозном лечении.

По мнению M. Toorop и соавт. (Leiden University Medical Center, the Netherlands), факторами риска развития кровотечения при смене антикоагулянтного лечения с антивитамином К на прямых оральных антикоагулянтах являются возраст более 75 лет, женский пол, застойная сердечная недостаточность и одноразовый режим приема.

J. Janukonytė (Department of Clinical Biochemistry, Regional Central Jutland Hospital, Denmark) сообщает о необычном осложнении при лечении клопидогрелем в дозе 75 мг/сут — развитии гематомы в крупном мышечном массиве.

Лечение пациентов с редким врожденным дефицитом факторов свертывания крови во время операции антифибринолитическими препаратами не сопровождается повышенными рисками тромбозов и геморрагий (C.F.H. Mata и соавт., Hematology and Hemotherapy, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza Spain).

Представляется интересным обсуждение гипотез и спорных вопросов гемокоагуляции.

По мнению L. Buzyan (Centre for Reproductive Medicine and Genetics, Moscow, Russia), умеренная анемия при беременности может быть благоприятным фактором, предотвращающим потерю плода и развитие фетоплацентарной недостаточности.

M. Scully и соавт. (Haematology, University college London Hospitals NHS Foundation Trust, London, United Kingdom) отмечают, что при правильном лечении атипичного гемолитико-уремического синдрома исходы беременности не отличаются от общепопуляционных, чему, в частности, способствует применение ингибитора фактора 5C комплемента.

Сообщение L. Stanciakova и соавт. (National Centre of Haemostasis and Trombosis, Department of Haematology and Transfusiology, Comenius University in Bratislava Martin University Hospital, Martin, Slovakia) посвящено парадоксальной проблеме тромбозов у пациентов с гемофилией. Авторы заключают, что эти больные в пожилом возрасте имеют повышенный риск артериальных тромбозов, провоцируемых имеющимися факторами риска, что делает актуальным вопрос о вторичной

анти тромботической профилактики после проведенного лечения эпизода тромбоза.

О связи венозного тромбоэмболизма и инфекций через увеличенное содержание бактериальных протеаз сообщают V.De Filippis и соавт. (Pharmaceutical and Pharmacological Sciences, University of Padova, Padova).

Недостаток цинка в диете, по данным U.-M. Sumya и соавт. (School of Medicine, Medical Sciences and Nutrition, Institute of Medical Sciences, United Kingdom), влияет на показатели гемокоагуляции и приводят к снижению агрегации тромбоцитов, задержке образования тромбина и формированию сгустка. Замедление лизиса

сгустка вызвано влиянием на тканевой активатор плазминогена.

Заключение

Материалы Европейского конгресса по тромбозу и гемостазу отражают интерес исследователей к проблемам диагностики, лечения и улучшения клинических исходов при венозном тромбоэмболизме, снижения осложнений при применении антикоагулянтной терапии, стремление понять механизмы гемокоагуляции и использовать полученные данные с целью диагностики и улучшения исходов лечения.