

V ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ “ТРОМБЫ, ГЕМОРРАГИИ, ДВС-СИНДРОМ. ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ”

(г. Москва, 22— 24 марта 2000 г.)

Конференция была открыта лекциями С.М. Струков о в о й (Москва) “Тромбоцитарно-сосудистый гемостаз” и Д.М. Зубаирова (Казань) “Иницирование свертывания крови”.

Выступление Ф. Бахмана (Швейцария) было посвящено приобретенному и наследуемому гиперфибринолизу, а также применению антифибринолитических препаратов. Первичный гиперфибринолиз — достаточно редкое состояние, связанное с дефицитом α_2 -антиплазмина либо ингибитора активатора плазминогена I типа, характеризуется аутосомным рецессивным типом наследования. Геморрагические проявления имеют место на протяжении всей жизни больного. В лечении этого заболевания применяется ϵ -аминокапроновая или транэксамовая кислота. Вторичный гиперфибринолиз встречается чаще. Его возникновение может быть связано, в частности, с чрезмерным введением тромболитических препаратов больным с инфарктом миокарда либо при проведении сердечно-сосудистых операций, может наблюдаться при выраженном циррозе печени за счет снижения клиренса активаторов плазминогена либо при ортотопической трансплантации печени, а также при синдроме ДВС. В том случае, если развитие системного гиперфибринолиза связано с инфузией тканевого или урокиназного активаторов плазминогена, либо стрептокиназы (период полужизни этих соединений составляет 20—40 мин), то для остановки кровотечения бывает достаточно прекратить введение этих тромболитиков. Современные активаторы плазминогена 3-го поколения имеют более длительный период полужизни (более 1 ч), и для того чтобы купировать кровотечение, развившееся на фоне их инфузии, требуется дополнительное введение ингибиторов фибринолиза. В настоящее время используются три антифибринолитических препарата: аprotинин, ϵ -аминокапроновая и транэксамовая кислоты. В случае сочетания гиперфибринолиза и ДВС крови целесообразность применения антифибринолитических препаратов представляет собой сложную дилемму. Их применение считается обоснованным в случае, если у больного в нарушениях со стороны системы гемостаза превалирует фибринолитический компонент (снижение уровня фибриногена, наличие продуктов деградации фибрина при нормальном количестве тромбоцитов). При отсутствии нарушений в системе гемостаза применение антифибринолитиков может быть эффективно для подавления локального гиперфибринолиза при меноррагиях, снижает необходимость проведения хирургических вмешательств при кровотечениях из гастроинтестинального тракта. В случаях ренальных кровотечений или послеоперационных кровотечений при простатэктомии

применение антифибринолитиков оправдано только в экстренных случаях.

Ю.Л. Кацадзе (С.-Петербург) остановилась на вопросах патогенеза и диагностики наследственных и приобретенных форм тромбофилии. Наследственные тромбофилии — чрезвычайно гетерогенная группа заболеваний, в основе которых лежат различные дефекты как в противосвертывающей системе крови (дисплазминемии, дефицит активаторов плазминогена или естественных антикоагулянтов), так и в самом процессе коагуляции (дисфибриногемии, повышенный уровень VIII фактора, полиморфизм генов факторов V, VII, протромбина). Среди приобретенных нарушений, приводящих к возникновению тромбозов, Ю.Л. Кацадзе уделила особое внимание антифосфолипидному синдрому (АФС). Механизм его возникновения описан при различных кардиологических, неврологических, гематологических, дерматологических, ревматологических и других заболеваниях и осложнениях. Клинические проявления АФС могут носить как тромботический, так и геморрагический (что наблюдается гораздо реже) характер. Часто отмечается сочетание АФС с феноменом резистентности к активированному протеину С.

Л.И. Патрушев (Москва) обратил внимание участников конференции на то, что наследование тромбофилий, как правило, носит полигенный характер, что в значительной мере осложняет их ДНК-диагностику. Для решения этой проблемы в зарубежных странах начали применять так называемую микроциповую технологию. На специальные пластины (чипы) наносятся фрагменты ДНК, имеющие те или иные мутации, а затем производят их гибридизацию с фрагментированной исследуемой ДНК, на которую заранее наносят флуоресцентную метку. Таким образом одновременно анализируют многие гены и осуществляют более полную оценку генетического статуса. В докладе также были представлены результаты изучения различных генетических факторов риска возникновения тромбоза среди населения г. Москвы. По данным, полученным в Институте органической химии им. Овчинникова и на кафедре акушерства и гинекологии Российского медицинского университета, у больных с тромбозами частота встречаемости термолабильной формы метилентетрагидрофолатредуктазы в 3 раза выше, чем у больных с наследственными тромбофилиями в Европейской популяции, а мутация гена протромбина, наоборот, прослеживается гораздо реже.

Президент ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов И.Н. Бокерев отметил, что в акушерско-гинекологической и стоматологической практике довольно

часто встречаются геморрагические состояния, остающиеся нерасшифрованными. Установлено, что скрининговые тесты, применяемые в диагностике нарушений гемостаза (время кровотечения, подсчет количества тромбоцитов, ПТВ, АПТВ), не позволяют распознавать мягкие формы гемофилии, болезнь Виллебранда, нарушения функции тромбоцитов, дефект XIII фактора, дисфибриногенемии, дефекты в системе фибринолиза. Данные тесты имеют недостаточную чувствительность и выявляют только выраженный дефицит факторов свертывания. Это обуславливает необходимость применения специальных методов исследования: оценки функциональной активности тромбоцитов, определение концентрации индивидуальных факторов свертывания, фактора Виллебранда, тестов на наличие, специфичность и количественное определение ингибиторов, определение сывороточных антител, реагирующих с тромбоцитами, тромбоцит-ассоциированных иммуноглобулинов и тромбоцитарных гликопротеинов.

М. Ферстрате (Бельгия) изложил основные положения современной тромболитической терапии. Первый опыт клинического применения тромболитических препаратов в лечении инфаркта миокарда был осуществлен около 40 лет назад. Вскоре было показано, что внутривенное введение стрептокиназы в первые 12 часов от начала инфаркта миокарда (ИМ) позволяет в 2 раза снизить смертность больных в течение 6 месяцев после приступа. Демонстрация эффективности тромболитиков при ИМ позволила доказать тромболитическую природу этого заболевания. Благодаря своевременному интракоронарному введению препаратов стрептокиназы, можно добиться реканализации инфарктсвязанной артерии в течение 3 часов, противостоять развитию необратимого повреждения миокарда и достоверно снизить смертность от ИМ.

Основное требование, предъявляемое к тромболитическим препаратам, — их тромбоспецифичность. Препараты тканевого активатора плазминогена имеют ряд преимуществ по сравнению со стрептокиназой, вызывая более быстрое растворение тромба. В настоящее время применяется модифицированный препарат тканевого активатора плазминогена — TNK-tPA, в котором произведена замена 4 аминокислотных остатков в сайте гликозилирования. Подобная модификация позволила увеличить период полужизни препарата в кровотоке, уменьшить его прокоагулянтный эффект и вероятность реокклюзии, снизить последующее потребление фибриногена и плазминогена, а также добиться снижения риска развития эпизодов кровоточивости, за исключением случаев церебральных кровотечений.

А.В. Мазуров (Москва) представил обзор различных путей активации тромбоцитов, изложил основные принципы противотромботической терапии. Поскольку различные пути активации тромбоцитов «сходятся» на уровне ГП IIb/IIIa, блокирование этих рецепторов считается наиболее эффективным способом ингибирования агрегации. В настоящее время используются различ-

ные antagonисты ГП IIb/IIIa, представляющие собой моноклональные антитела к активному центру рецептора, пептиды, содержащие последовательности RGD, а также RGD-подобные пептидомиметики.

По данным рандомизированных исследований, приведенных в докладе И.Л. Алехеевой, применение антагонистов ГП IIb/IIIa при выполнении коронарной баллонной ангиопластики позволяет достоверно снизить риск смерти, ИМ и необходимость в повторной процедуре реваскуляризации на протяжении 3 лет после выполнения процедуры. Для достижения оптимального результата требуется добиться ингибирования тромбоцитов по крайней мере в течение суток после операции, поскольку именно в это время сохраняется способность поврежденной зоны сосудистой стенки инициировать активацию тромбоцитов и создавать условия для формирования ретромбоза.

Е.П. Панченко (Москва) рассмотрела некоторые аспекты применения противотромботической терапии. Гепарины и гирудины нашли широкое применение в лечении и профилактике артериальных и венозных тромбозов. Назначение гепарина больным нестабильной стенокардией достоверно снижает количество случаев ИМ и внезапной коронарной смерти. Применение гепарина при ИМ на 10—30% уменьшает смертность, в особенности в отношении нарушений мозгового кровообращения, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и других тромбоэмболических осложнений. Среди побочных эффектов гепарина наиболее часто встречаются нефатальные геморрагии, а также тромбоцитопении. Гирудины — прямые ингибиторы тромбина — имеют определенные преимущества по сравнению с гепарином. Они являются специфическими ингибиторами тромбина, способны инактивировать тромбин, связанный с тромбом, не инактивируются антигепариновым фактором, не истощают систему антикоагулянтов. Однако клиническая эффективность гирудина по сравнению с гепарином в лечении всех видов острого коронарного синдрома обнаруживается только в первые сутки терапии. К 30-му дню разница по частоте смерти и ИМ становится незначительной, но вместе с тем достоверно возрастает частота развития нефатальных геморрагий.

На сегодняшний день гепарины являются основным лекарством в лечении тромбоза глубоких вен (ТГВ) и ТЭЛА. Применение гепарина на протяжении от 4 до 10 дней с последующим переходом на антикоагулянты непрямого действия у больных с ТГВ и ТЭЛА стало рутинным в клинической практике врачей США и Европы. В последнее время с целью профилактики и лечения ТГВ и связанной с ними ТЭЛА стали широко применяться низкомолекулярные гепарины. Прямые ингибиторы тромбина в отношении профилактики ТГВ и ТЭЛА по эффективности сопоставимы с гепарином, но характеризуются большей частотой геморрагических осложнений.

З.А. Суслана и соавт. (Москва) посвятили свой доклад проблеме использования тромболи-

тических препаратов в терапии острого инсульта. Для инсульта характерны чрезвычайно высокая летальность (до 35% в остром периоде) и высокая частота тяжелой инвалидизации больных, которая к концу года составляет 47—50%. Более чем у 50% больных, перенесших инсульт, имеет место эмбологенный субстрат, подверженный тромболитическому действию. Таким образом, применение тромболитиков у больных этой категории может быть потенциально эффективным. Однако попытки применения тромболитических препаратов в лечении инсульта очень долгое время оставались безуспешными из-за очень высокой частоты геморрагических осложнений и летальности. Для получения положительного результата чрезвычайно важно начать лечение как можно раньше от начала заболевания, причем до начала терапии необходимы проведение инструментального обследования (церебральной ангиографии, компьютерной томографии) с целью верификации структуры эмбологенного субстрата, а также строгое соблюдение абсолютных противопоказаний к проведению тромболитической терапии.

Ряд докладов был посвящен нарушениям гемокоагуляции в акушерской патологии.

В сообщении А.П. Мельникова (Москва) были рассмотрены ведущие причины развития тромботических состояний. Особое внимание автор уделил рассмотрению АФС, критериями которого являются сочетание по крайней мере одного из клинических признаков (венозные либо артериальные тромбозы, привычное невынашивание беременности, тромбоцитопения) и обнаружение волчаночного антикоагулянта двукратно с промежутком в 6—8 недель.

А.А. Агаджанова (Москва) отметила, что среди пациенток с привычным невынашиванием беременности частота АФС составляет около 27%. При отсутствии соответствующей терапии при АФС вероятность потери плода составляет до 90%, а рождения полноценного ребенка — всего лишь 6%. В современной практике предлагаются различные варианты лечения больных с АФС: ацетилсалициловая кислота (АСК), АСК + антикоагулянты, АСК + антикоагулянты + кортикостероиды, гепарин, иммуноглобулины). Сочетание медикаментозной терапии с сеансами прерывистого плазмафереза, по данным автора, значительно улучшает исходы беременности.

И.И. Баранов и соавт. (Москва) затронули тему профилактики и лечения геморрагических осложнений в акушерстве. К группе высокого риска развития кровотечений могут быть отнесены пациентки с врожденными нарушениями гемостаза, аномалиями развития матки, аутоиммунными нарушениями. Кроме того, причинами развития массивированных кровотечений служат

преждевременная отслойка плаценты, тяжелый гестоз, эмболия околоплодными водами, ДВС крови. При проведении акушерских операций с целью восполнения кровопотери рекомендуется применять аутоплазмадонорство, реинфузию эритроцитов, гиперволемическую гемодилюцию с послеоперационным возвратом аутокрови. Авторы также ознакомили слушателей с опытом успешного применения транэксаминовой кислоты с целью профилактики и лечения геморрагических состояний в акушерской практике.

Д.М. Зубаров, И.А. Андрушко, В.Х. Фазылов и др. (Казань) представили доклад о роли микровезикуляции в непрерывном свертывании крови при вирусных, бактериальных и микоплазменных инфекциях. Процесс микровезикуляции, или “шелушения мембран”, характерен для многих типов клеток (тромбоцитов, нейтрофилов, эндотелиальных клеток и других). Микровезикулы обладают гемокоагуляционными свойствами и способны активировать нейтрофилы. В зависимости от состояния организма и времени воздействия реакция на стимул (например, на комплекс микровезикул с фактором Ха) может варьировать от коагулопатии потребления до тромботической коагулопатии или их сочетания. Одним из наиболее универсальных маркеров микровезикуляции является интегральный цитоплазматический фермент-5'-нуклеотидаза. Усиление процесса микровезикуляции имеет место при гриппе, аденовирусной инфекции, ГЛПС, вирусном гепатите, туберкулезе, микоплазмозе, показана у больных рожей в периоде разгара. Во многих случаях усиленная микровезикуляция сопровождается развитием явной картины синдрома ДВС либо (при меньшей интенсивности) увеличением активности скрытого внутрисосудистого свертывания крови.

Р.М. Фазылова и соавт. (Уфа) изложили в своем докладе результаты изучения роли нарушения внутрисосудистого свертывания крови в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС). Нарушения внутрисосудистого свертывания крови играют непосредственную роль в развитии олигоанурии, острой почечной недостаточности и ДВС у больных ГЛПС.

В ходе пленарного заседания были заслушаны рекомендации Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов по вопросу ДВС-синдрома и постоянного внутрисосудистого свертывания крови. После обсуждения было принято решение принять за основу рекомендации комиссии ассоциации и продолжить их обсуждение и доработку.

Канд. биол. наук **И.Р. Минуллина** (Казань)