

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра биохимии и биофизики

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ
У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

студента 3-го курса 331 группы

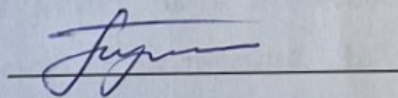
направления подготовки 06.04.01 Биология

биологического факультета

Куличковой Ксении Андреевны

Научный руководитель:

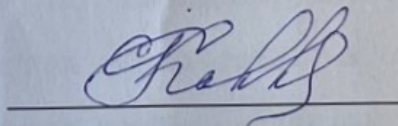
канд. биол. наук, доцент



Е. С. Тучина

Заведующий кафедрой:

доктор биол. наук, профессор



С. А. Коннова

Саратов 2024

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы заключается в том, что патология системы гемостаза на протяжении длительного времени занимает одно из ведущих мест общей структуре смертности. Современную медицину невозможно представить без исследований на тему гемостаза.

Собственно гемостаз – это сложный и жестко регулируемый процесс, при котором организм пытается поддерживать гомеостатический баланс, чтобы обеспечить нормальный приток крови, без кровотечения или тромбоза. Когда этот баланс нарушается из-за травмы, лежащих в основе врожденных кровотечений или тромботических расстройств, может потребоваться клиническое вмешательство. Чтобы помочь врачам в диагностике и лечении пострадавших пациентов, лаборатории гемостаза предлагают арсенал тестов, как рутинных (для скрининга), так и более специализированных (для диагностики). В целом, скрининговые анализы используются для выявления патологии гемостаза или для того, чтобы контролировать или измерять влияние терапии антикоагулянтами, которая может быть использована для того, чтобы следить за пациентами с недавним тромбозом или при опасности тромбоза. Диагностические анализы используются для диагностики или исключения специфических заболеваний, связанных с гемостазом, а в некоторых случаях – для контроля или измерения эффекта антикоагулянтной терапии, или же прокоагулянтной терапии, которая может быть применена к тем, у кого наблюдается высокий риск появления кровотечений. Заболевания системы кровообращения являются ведущей причиной смертности и инвалидности во всем мире. Основная задача – это поэтапное изучение компонентов свертывания крови и качественное выполнение в исследовательских лабораториях различных лабораторных тестов, использующихся для оценки свертывающей системы крови.

Цель работы заключается в глубоком изучении важнейших клинических аспектов функционирования системы свертывания крови в целом, а так же влияния процесса свертывания крови на сердечно-сосудистые заболевания.

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи**:

1. Рассмотреть анатомо-физиологические особенности системы крови и системы кроветворения.

2. Проанализировать особенности методики исследования системы крови и органов кроветворения.

3. Изучить влияние процесса свертывания крови на сердечно-сосудистые заболевания.

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1 Система свертывания крови

На протяжении многих веков считалось, что инициатором свертывания крови является воздух, при контакте с которым происходит процесс остановки кровотечения. К концу XIX столетия были получены факты, позволившие Полу Моравитцу уже в начале XX-го столетия сформулировать первую схему свертывания крови, согласно которой фибриноген - один из главных белков крови превращался в фибрин-основу сгустка под влиянием активной формы протромбина - тромбина. Последний возникал под влиянием тромбопластина.

Однако большинство читателей этих строк уже изучали механизмы свертывания, используя каскадную («водопадную») модель коагуляции, которая была предложена в начале 60-ых гг. прошлого столетия. Эта модель использовала популярную в те годы концепцию, согласно которой последовательность протеолитических реакций могла действовать как основа усилителя биологических процессов. Теперь хорошо известно, что такая концепция лежит в основе многих физиологических процессов [1].

К настоящему времени каскадное взаимодействие белков, участвующих в коагуляции описывается Y – подобной схемой, с различными «внутренним» и «внешним» путями, которые начинаются фактором XII (FXII) и комплексом FVIIa/тканевой фактор (ТФ), соответственно. Эти пути сходятся на «общем» пути формированием комплекса FXa/FVa (протромбиназы). Активность таких комплексов, как правило, резко увеличивается в присутствии фосфолипидов и ионов кальция. Авторы такой схемы не считали ее моделью кровоостанавливающего процесса *in vivo*. Однако, отсутствие других моделей, и концепций гемостаза привело к тому, что

большинство врачей и студентов каскадную модель коагуляции стали принимать как физиологическую модель процессов коагуляции, тем более что лабораторные методы исследования, применяемые для диагностики и прогнозирования нарушений коагуляции, основывались на этой модели [1].

Однако постепенно накапливались факты, показывающие, что эта модель недостаточно адекватно объясняет кровоостанавливающий процесс, происходящий *in vivo*. В 90-х годах XX-го столетия появилась клеточная теория гемостаза, которая попыталась связать достижения в области коагулологии, полученные на основе каскадной модели *in vitro* с реальными процессами, протекающими в сосудах. Согласно этой теории можно выделить три перекрывающиеся стадии коагуляции в сосудах:

1. Инициация.
2. Усиление (амплификация).
3. Распространение (propagation) [1].

2 Анатомо-физиологические особенности системы крови и системы кроветворения

Кровь представляет собой жидкую ткань организма, которая обтекает практически все клетки, насыщая их кислородом и поддерживая различные виды обмена веществ. Она также выполняет защитную функцию благодаря содержанию фагоцитов и иммунных антител. Основными компонентами крови являются плазма и взвешенные в ней кровяные клетки, включая эритроциты, лейкоциты и тромбоциты.

Гемопоз (кроветворение) - процесс образования и созревания форменных элементов крови.

Выделяют три периода кроветворения сменяющих друг друга.

Процесс образования клеточных компонентов крови активируется и регулируется гемопэтическими факторами, к которым относятся:

- факторы роста, способствующие гемопозу;
- транскрипционные факторы;
- фолиевая кислота и витамин B12;
- микроэлемент железо.

Необходимое условие жизнедеятельности организма человека – жидкое состояние крови. Это условие создает система свертывания (гемокоагуляции), поддерживающая кровь в жидком состоянии, препятствующая тромбообразованию, предотвращающая кровоточивость и обеспечивающая остановку уже развившихся геморрагий.

Показатели крови значительно варьируют в зависимости от возраста ребёнка. После рождения, в связи с установлением внешнего дыхания, гипоксия сменяется гипероксией. Это приводит к снижению выработки эритропоэтинов и, как следствие, - к подавлению эритропоэза, падению количества эритроцитов и концентрации Hb.

3 Методика исследования системы крови и органов кроветворения

Система гемостаза в организме осуществляет 2 основные функции: поддержание крови в жидком виде внутри сосудов и быстрое реагирование на повреждение сосудов путём образования тромбов для остановки кровотечения. В свертывании крови участвуют сосудистая стенка, клетки крови и белки плазмы крови.

Система гемостаза функционирует благодаря взаимодействию трёх систем:

- системы свертывания или коагуляции;
- противосвертывающей системы или антикоагулянтной;
- системы фибринолиза – растворения тромба.

Работу системы гемостаза оценивают по гемостазиограмме или коагулограмме. Сдать такой анализ можно в лаборатории гемостаза Центра иммунологии и репродукции (ЦИР).

Рекомендуется проводить гемостазиограмму и оценку функции тромбоцитов в следующих случаях:

- при подготовке к беременности и на ранних сроках беременности с целью оценки рисков нарушений гемостаза;
- если в анамнезе имеются два и более случая остановки развития плода на ранних сроках, тяжелые осложнения беременности (включая выраженные формы позднего токсикоза, внутриутробную гибель плода, задержку его развития) или неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения;

- при использовании гормональных контрацептивов или менопаузальной гормональной терапии;
- в случае наличия родственников, столкнувшихся с тромботическими осложнениями в возрасте до 50 лет;
- при выявлении повышенного уровня антифосфолипидных антител или гомоцистеина;
- при предрасположенности к кровотечениям, а также для выяснения причин послеродовых и послеоперационных кровотечений;
- в процессе подготовки к хирургическому вмешательству и в послеоперационный период;
- для оценки эффективности лечения антикоагулянтами (гепарином, НМГ) в ходе терапии острого инфаркта миокарда и инсульта.

Условия сдачи анализов следующие:

- исследование проводится на основе венозной крови;
- за восемь часов до анализа необходимо воздержаться от приема пищи, а также исключить из рациона жирные продукты, алкоголь, курение и физические нагрузки в течение двадцати четырех часов;
- для оценки эффективности лечения необходимо прекратить прием лекарственных средств (включая антикоагулянты) за семь дней до исследования;
- женщинам не рекомендуется сдавать анализ в период менструации.

Первым технологическим действием основного процесса производства результатов лабораторных гематологических анализов является составление компетентным специалистом клиницистом заявки на исследования. В большей степени правильность исследования зависит от того, как правильно и рационально будет написана заявка на анализ врачом – клиницистом, от этого во многом зависит исполнение качественных лабораторных исследований и технологического процесса производства каждого теста [14].

Диагностически значимые предпосылки для исследования гемостаза [15]:

- выявление причины кровоточивости;
- определение причин склонности к тромбофилии;

- отбор больных группы риска для профилактики тромбоэмболий и кровотечений в послеоперационном (послеродовом) периоде;
- диагностика ДВС-синдрома при неотложных и критических состояниях;
- контроль за лечением антикоагулянтами, антиагрегантами, фибринолитиками, и препаратами заместительной терапии компонентами крови [12].

Среди научных исследований, проведенных в последние годы по изучению сердечно-сосудистой патологии, существенное место занимают работы, освещающие участие системы свертывания крови в генезе заболеваний сердца и сосудов. К этому побуждают все более очевидная причастность свертывающих факторов (в широком смысле этого понятия) к возникновению заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также значительная частота тромбоэмболических осложнений, нередко являющихся причиной смерти.

4 Значение показателей свертываемости крови в диагностике и профилактике заболеваний

Материалом исследования показателей свертываемости крови в диагностике и профилактике заболеваний послужили анализы Клинико-диагностической лаборатории Государственного учреждения здравоохранения «Саратовская городская клиническая больница № 6 имени академика Кошелева В.Н.», проведенные в 2023 году. Методом являлся анализ стационарных и амбулаторных карт больных и сравнение результатов с исследованиями других клиник.

Работа проводилась на анализаторе коагулологическом автоматическом Sysmex CS-2000i. В работе использовались стандартные буферные растворы, благодаря которым анализатор калибровался.

Были проанализированы клинические исследования в двух направлениях:

1. Сравнительный анализ показателей свертываемости крови у пациентов с различными заболеваниями и здоровых людей.
2. Оценка эффективности различных методов лечения у пациентов с тромбообразованием.

В последние годы получено много данных, подтверждающих связь состояния гиперкоагуляции с неблагоприятными исходами беременности. Своевременная

антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ) может улучшить исходы беременности.

Структурная и/или хронометрическая гиперкоагуляция методом ROTEM выявлена у 39 (57.3%) беременных с ПНБ. У женщин с гиперкоагуляцией прием антикоагулянтов оказал существенное влияние на течение и исход беременности ($p=0.045$). Так, у 16 женщин, применявших НМГ с начальных сроков гестации, беременность завершилась срочными родами. У 5 из 23 пациенток с гиперкоагуляцией (21.8%), не получавших антикоагулянты беременность закончилась спонтанным прерыванием на ранних сроках. Число осложнений беременности в группе женщин, не принимавших антикоагулянты, было существенно выше (94.4%), чем у пациенток получавших НМГ (43.7%). Без антикоагулянтной терапии достоверно чаще ($p<0.05$) наблюдались преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, плацентарная недостаточность, родоразрешение посредством кесарева сечения [19].

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей – одно из наиболее распространенных острых патологических состояний венозной системы, которое проявляясь достаточно известной, но порой не выраженной клинической симптоматикой, может привести к фатальному осложнению – тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), или медленно протекающей форме хронической венозной недостаточности (ХВН). Оба варианта приводят к высоким цифрам летальности, снижению качества жизни, длительным срокам реабилитации. По данным Российских клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (2010 г.) ТГВ ежегодно регистрируют от 50 до 70 случаев на 100 000 населения. ТЭЛА встречается в 35-40 случаев на 100 000 человек в год [20, 21].

Группа пациентов принимавших ривароксабан (1 группа) с флотирующими тромбами составила 18 человек. При поступлении длина флотирующей части тромба – 2.66 ± 0.42 см, толщина – 7.26 ± 0.56 мм. На 4-5 день у 4 пациентов (24%) наблюдалась отрицательная ультразвуковая динамика, длина тромба увеличилась до 2.9 ± 0.51 см. После чего пациенты были переведены на лечебную дозировку

эноксапарина натрия и данные пациенты были отнесены к подгруппе 1Б. На 4-5 сутки терапии у 14 пациентов (76%) – подгруппа 1А, длина тромба уменьшилась до 2.11 ± 0.65 см, толщина 5.86 ± 0.73 мм. На 8-10 сутки у пациентов с положительной динамикой (76%) верхушка тромба фиксировалась к стенке вены (рисунок 2), а у 4 пациентов с отрицательной динамикой (подгруппа 1Б – 24%), которые были переведены на эноксапарин натрия, тромб фиксировался на 12 сутки. Давность венозного тромбоза у 4 (24%) пациентов (подгруппа 1Б) составила более 10 дней, а в подгруппе 1А у 13 пациентов (76%) не превышала 5 дней.

Во 2 группе пациентов, принимавших эноксапарин натрия + варфарин с флолирующими тромбами было 19 человек. При поступлении длина и толщина тромба составила 3.39 ± 0.42 см и 9.49 ± 0.65 мм, соответственно. На 4-5 день длина тромба существенно не изменилась и составила 3.3 ± 0.44 см, а толщина 5.74 ± 0.62 мм. На 8-10 день верхушка тромба фиксировалась у 17 пациентов (подгруппа 2 А) и только у 2 (5%) (подгруппа 2 Б) сохранялась флотация до 3 см, без динамики более 12 дней. АКТ была продолжена, причем у данных пациентов долго не удавалось достигнуть терапевтического диапазона МНО. Этим пациентам был имплантирован кава-фильтр в целях профилактики ТЭЛА. Целевое значение МНО (2.0-3.0) у 40 пациентов (95%) получавших варфарин достигнуто к 8-10 суткам.

В 3 группе пациентов с флолирующими тромбами было 19 человек. При поступлении длина тромба составила 3.43 ± 0.64 см, толщина – 5.48 ± 0.42 мм, на 4 день существенно не изменилась – 3.28 ± 0.51 см, диаметр верхушки тромба уменьшился до 3.85 ± 0.38 мм. На 8 сутки наблюдалась фиксация тромба у всех пациентов, после чего пациентам рекомендован прием ривароксабана в амбулаторном периоде. Таким образом, в данной группе пациентов с отрицательной динамикой роста тромба не выявлено.

Таким образом, применение парентеральных антикоагулянтов остается наиболее эффективным в фиксации флолирующих тромбов на разных сроках заболевания. Ривароксабан в качестве монотерапии показал хорошие результаты при давности тромбоза менее 5 дней. На амбулаторном этапе через 1 месяц у пациентов, принимавших ривароксабан, преобладает средняя и хорошая степень реканализации,

тогда как на варфарине средняя и слабая. Через 3 и 6 месяцев наблюдения достоверного различия в степени реканализации у пациентов наблюдаемых групп не выявлено, у всех имеется удовлетворительная и средняя степени реканализации. Биохимические показатели крови в трех группах: креатинин, АСТ, АЛТ находились в пределах физиологической нормы [22, 23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Различные методы лабораторного исследования гемостаза используются медицинскими лабораторными техниками в современных лабораториях. Обнаружены и выделены в чистом виде вещества плазмы крови, стенок сосудистого русла и форменных элементов, взаимодействие которых между собой в определенной последовательности (отсюда фазность или стадийность процессов) приводит к образованию тромба и остановке кровотечения.

Согласно данным медицинской литературы и статистики лабораторных исследований контроль системы гемостаза применяется не только в хирургической практике, но и при лечении ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы. Преимущественно используются базисные тесты: тромбиновый, протромбиновый, АЧТВ. Они позволяют судить не только о состоянии всей свертывающей системы в целом, но и о возможной недостаточности отдельных факторов свертывания.

Для назначения антикоагулянтной терапии используются результаты тестов АЧТВ и МНО. Для контроля тромбоцитарного звена гемостаза используют данные тромбоэластограммы и количество тромбоцитов. Для мониторинга активации противосвертывающей системы — уровень Антитромбина III. Использовать данные уровня фибриногена для контроля системы гемостаза неэффективно, так как он является острофазовым показателем. Дальнейшее уточнение механизмов нарушения коагуляции крови производят с помощью дифференцирующих тестов.

