



Рисунок 1 — Размер тромбоцитов у пациентов с WAS

Таблица 1 — Генотип/фенотипическая характеристика пациентов с WAS

Пациент	Клиническая оценка (балл)	Возраст на момент исследования	Мутация в гене WAS, экзон, тип мутации	Экспрессия белка WASP в лимфоцитах
1	5	18 лет	Экзон 2: 612 G > A, 86 Arg > His	полностью отсутствует
2	2	10 лет	Экзон 3: 1792 T > C, 105 Leu > Pro	полностью отсутствует
3	2	3 года 7 мес.	Экзон 2: 583 G > C, 77 Asp > His	н. д.
4	2	1 год	Экзон 10: 4897 G > T, 322Gly > stop	частично сохранена
5	1	5 мес.	Экзон 2: 612 G > A, 86 Arg > His	н. д.
6	2	3 мес.	Экзон 10: 4894 G > T, 321Arg > stop	н. д.

Заключение

Таким образом, миссенс мутации в первых трех экзонах гена WAS детей Республики Беларусь сопровождаются достаточно тяжелым течением заболевания и нарушением экспрессии WAS протеина (полным отсутствием). Экспрессия в 10-м экзоне сопровождается более мягким фенотипом и частичной экспрессией WAS протеина.

Работа выполнена в рамках проекта ОНТИ «Здоровье женщины и ребенка — благополучие семьи и государства», задание «Разработать и внедрить методологию комбинированной генетической и иммунологической диагностики врожден-

ных X-сцепленных дефектов иммунной системы и анемии Фанкони», сроки выполнения 2010–2012.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Thrasher, A. J. New insights into the biology of Wiskott-Aldrich syndrome / A. J. Thrasher // *Hematology*. — 2009.
2. Notarangelo, L. D. Missense mutations of the WASP gene cause intermittent X-linked thrombocytopenia / L. D. Notarangelo // *Blood*. — 2002. — Vol. 99(6). — P. 2268–2289.
3. WASP (Wiskott–Aldrich syndrome protein) gene mutations and phenotype / K. Imai [et al.] // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. — 2003. — Vol. (3). — P. 427–436.
4. Ochs, H. D. Mutations of the Wiskott–Aldrich Syndrome Protein affect protein expression and dictate the clinical phenotypes / H. D. Ochs // *Immunol Res*. — 2009. — Vol. (44). — P. 84–88.

УДК 616-005.1-08

НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА ПРИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

В. М. Шмелева, Н. Б. Салтыкова, Л. П. Папаян

Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, г. Москва

Обследовано 339 пациентов с сердечно-сосудистой патологией и 260 лиц контрольной группы. Измерение уровня гомоцистеина в плазме проводилось методом жидкостной хроматографии под высоким давлением с флуоресцентной детекцией. Проведено сравнение показателей плазменного и тромбоцитарного гемостаза у больных с нормальным и повышенным уровнем гомоцистеина плазмы. Согласно полученным данным, повышение уровня гомоцистеина играет значимую роль в формировании гиперкоагуляционного синдрома. Нали-

чие гипергомоцистеинемии приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, активации коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, снижению активности естественных антикоагулянтов и фибринолиза.

Ключевые слова: гипергомоцистеинемия, гемостаз, гиперкоагуляция.

HEMOSTASIS ABNORMALITIES IN HYPERHOMOCYSTEINEMIA

V. M. Shmeliova, N. B. Saltykova, L. P. Papayan

Russian Research Institute for Hematology and Transfusiology, Moscow

339 patients with cardiovascular pathology and 260 persons of the control group have been examined. The level of homocystein in plasma was measured by means of liquid chromatography under high pressure with fluorescent detection. The indicators of plasmic and thrombocyte hemostasis in the patients with normal or heightened level of plasma homocystein were compared. According to the obtained data, the increase of the homocystein level plays an important role in the formation of hypercoagulation syndrome. The presence of hyperhomocysteinemia leads to the development of endothelial dysfunction, activation of coagulation and thrombocyte parts of hemostasis, decrease of natural anticoagulants and fibrinolysis activity.

Key words: hyperhomocysteinemia, hemostasis, hypercoagulation.

Тромбозы и их последствия являются глобальной проблемой современного общества. Большое медико-социальное значение имеет своевременная диагностика факторов, повышающих риск тромбообразования, в частности — гипергомоцистеинемии (ГГЦ). Многие аспекты воздействия ГГЦ на систему свертывания крови остаются предметом оживленной дискуссии, несмотря на активное изучение роли повышенного уровня гомоцистеина (ГЦ) в формировании гиперкоагуляционного синдрома [4, 5].

Цель

Изучение состояния тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза, системы естественных антикоагулянтов и фибринолиза при ГГЦ.

Материалы и методы исследования

Обследовано 339 больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: 55 — с острым инфарктом миокарда (ОИМ), 95 — со стабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС), 168 — с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ААНК), в т. ч. 80 — в период нарастания ишемических проявлений, а также 40 пациентов с острым венозным тромбозом (ОВТ) и 80 больных с посттромботическим синдромом (ПТБ). На уровень ГЦ была обследована сопоставимая по полу и возрасту контрольная группа ($n = 260$). Измерение концентрации ГЦ в плазме проводилось методом жидкостной хроматографии под высоким давлением с флуоресцентной детекцией [3]. Значения ГЦ выше 13,4 мкмоль/л (90 % процентиль в контрольной группе) расценивали как ГГЦ. Коагулологические тесты выполнялись на автоматическом коагулометре ACL-200 производства «Instrumentation Laboratories», США. Помимо активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбинового теста по Квику (ПТ), тромбоно-

вого времени (ТВ), концентрации фибриногена исследовали активность фактора VIII (фVIII) и антитромбина (АТ), антиген и активность фактора Виллебранда (фВ), время Хагеман-зависимого лизиса эуглобулиновой фракции (ХЗЛЭФ) [1]. Тромбоцитарное звено гемостаза изучалось морфофункциональным методом с использованием фазово-контрастного микроскопа [2]. Уровень Д-димера определяли методом латексной агглютинации (реагенты фирмы «Diagnostica Stago, Roche», Франция). Сравнение полученных результатов было проведено с нормативными показателями, принятыми в лаборатории свертывания крови Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии (РосНИИГТ), а также между группами больных с нормальным и повышенным уровнем ГЦ плазмы. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы «Statistica» 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Частота встречаемости ГГЦ во всех обследованных группах больных была достоверно выше, чем в контрольной группе (28 % — при ИБС, 52 % — при ОИМ, 43 % — при ОВТ, 50 % — при ПТБ и 55 % при ААНК против 8,6 % в контроле, $p < 0,001$). Скрининговые показатели коагулограммы (АПТВ, ПТ, ТВ) у большинства пациентов находились в пределах нормы и не демонстрировали взаимосвязи с уровнем ГЦ. В то же время, расширенное исследование позволило проследить более выраженные проагрегантные и прокоагулянтные изменения у больных с ГГЦ. Подавляющее большинство обследованных больных получало антиагрегантные препараты, тем не менее, у них сохранялась активация тромбоцитарного звена гемостаза. Тенденция к более выраженной активации кровяных пластинок выявлена у больных с повышен-

ным уровнем ГЦ. Статистической значимости указанные различия достигали в группе пациентов с ОИМ. У больных с ПТБ отмечена достоверная корреляция между уровнем ГЦ и числом активных форм тромбоцитов ($r = 0,4$, $p = 0,03$). В качестве маркеров прокоагулянтных изменений мы использовали активность фVIII и

фВ. У больных с повышенным уровнем ГЦ наблюдалось более выраженное увеличение активности указанных факторов. Так, среднее значение активности фВ у больных с ГЦ при остром венозном тромбозе было в 1,5 раза, а при ПТБ — в 1,2 раза выше, чем у пациентов с нормальным уровнем ГЦ в плазме (таблица 1).

Таблица 1 — Активность факторов VIII и Виллебранда у обследованных больных ($M \pm SD$)

Группы больных	Пациенты без ГЦ		Пациенты с ГЦ	
	активность фVIII, %	активность фВ, %	активность фVIII, %	активность фВ, %
ОВТ	185,4 ± 63,0*	162,0 ± 63,7*	224,2 ± 113,1*	223,6 ± 103,9*
ПТБ	177,4 ± 55,1*	168,4 ± 61,7*	202,3 ± 85,1*	194,5 ± 107,3*
ААНК	155,9 ± 55,1*	149,8 ± 57,5*	163,2 ± 43,2*	162,1 ± 43,1*
ААНК (нарастание ишемии)	156,1 ± 51,8*	139,0 ± 55,6*	157,4 ± 51,2*	162,4 ± 57,3*
ИБС	116,8 ± 45,0	126,0 ± 49,4	142,2 ± 83,9*	133,5 ± 28,5*
ОИМ (2-е сутки)	110,8 ± 73,4	176,5 ± 53,3*	130,8 ± 92,2	204,1 ± 85,0*

Примечание. * $p < 0,05$, достоверное различие с нормой (109,1 ± 37,6 % — норма для фVIII; 99,7 ± 21,9 % — норма для фВ)

Корреляционный анализ выявил значимую связь между уровнем антигена фВ, являющегося маркером эндотелиальной дисфункции, и концентрацией ГЦ в плазме ($r = 0,4$, $p = 0,02$). Тенденция к повышению содержания фВ у больных с ГЦ отчетливо прослеживалась во всех группах больных (таблица 2). Наиболее выраженной она была у па-

циентов с ОВТ и у больных ААНК при нарастании артериальной недостаточности. В обеих указанных группах, а также у пациентов с наличием в анамнезе рецидивирующих артериальных и венозных тромбозов различия в уровне антигена фВ между больными с и без ГЦ достигали пределов статистической значимости.

Таблица 2 — Содержание фактора Виллебранда у обследованных пациентов

Группы больных	VWF: Ag, ед/мл, ($M \pm SD$)		
	В целом	Без ГЦ	С ГЦ
ОВТ	1,78 ± 0,60*	1,64 ± 0,64*	1,96 ± 0,59* **
ПТБ	1,88 ± 0,74*	1,86 ± 0,76*	1,91 ± 0,71*
ААНК	1,70 ± 0,60*	1,64 ± 0,78*	1,84 ± 0,53*
ААНК (нарастание ишемии)	1,69 ± 0,62*	1,48 ± 0,57*	1,91 ± 0,66* **
ОИМ	1,53 ± 0,44*	1,46 ± 0,45*	1,75 ± 0,41*
Рецидивирующие тромбозы	2,00 ± 0,70*	1,48 ± 0,83*	2,30 ± 0,57* **

Примечание. * — достоверное различие с нормой (0,98 ± 0,07 ед/мл), $p \leq 0,05$; ** — достоверное различие между группами больных с и без ГЦ, $p \leq 0,05$.

Однозначных данных в пользу гиперфибриногенемии при ГЦ получено не было. В то же время оценка фибринолитической активности крови подтвердила предположение о том, что ГЦ способствует формированию фибринового сгустка, более устойчивого к фибринолизу. У больных с ПТБ при наличии ГЦ лизис сгустка протекал достоверно медленнее по сравнению с больными без ГЦ (588,0 ± 336,7с против 906,2 ± 498,5 с, $p = 0,047$). У больных с ААНК в целом по группе время ХЗЛЭФ было достоверно повышено по сравнению с нормой и при клиническом ухудшении, и вне обострения. Для пациентов с ГЦ были характерны более высокие значения ХЗЛЭФ,

причем при клиническом ухудшении течения заболевания различия между подгруппами с нормальным и повышенным уровнем ГЦ достигали статистической значимости (1020 ± 480,8 с против 831,4 ± 328,0 с, $p = 0,03$). Существенным фактором тромбообразования является нарушение функционирования антикоагулянтной системы. У больных с нормальным уровнем ГЦ отмечалась компенсаторное повышение активности АТ. При повышенном уровне ГЦ подобного эффекта не отмечалось. Наиболее наглядно угнетение активности АТ при ГЦ проявилось у больных ААНК. У больных с ГЦ активность антитромбина была достоверно ниже, чем у больных без ГЦ как при

стабильном течении заболевания ($96,8 \pm 10,2$ против $104,6 \pm 10,5$, $p \leq 0,05$), так и при нарастании ишемии ($106,5 \pm 13,1$ против $113,0 \pm 17,9$, $p \leq 0,05$).

Повышение Д-димера с высокой степенью чувствительности отражает нарушение баланса гемостатических реакций и является доказательством нарастающей продукции тромбина. Д-димер в концентрации менее 500 нг/мл выявлен у 8 % пациентов с ВТ при наличии ГГЦ против 74 % больных без ГГЦ ($p = 0,002$). Д-димер в концентрации 1000 нг/мл выявлен у 32 % больных с ГГЦ против 16 % больных с нормальным уровнем ГЦ, $p = 0,02$, а в концентрации выше 3000 нг/мл у 60 % больных с ГГЦ против 26 % больных без ГГЦ ($p = 0,001$).

Заключение

Полученные результаты позволяют утверждать, что повышение уровня ГЦ играет значимую

роль в формировании гиперкоагуляционного синдрома. Процессы тромбообразования при ГГЦ реализуются через развитие эндотелиальной дисфункции, активацию коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, снижение активности естественных антикоагулянтов и фибринолиза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний: учеб. пособие; под ред. проф. Н. Н. Петрищева, проф. Л. П. Папаян. — СПб, 1999. — 117 с.
2. Шитикова, А. С. Изменение формы тромбоцитов как показатель их внутрисосудистой активации / А. С. Шитикова // Клинико-лабораторная диагностика предтромботических состояний: сб. ст. — СПб., 1991. — С. 38–52.
3. Homocysteine and other thiols in plasma and urine: automated determination and sample stability / Y. Fiskerstrand [et al.] // Clinical Chemistry. — 1993. — Vol. 39. — P. 263–271.
4. Loscalo, J. Homocysteine-mediated thrombosis and angiostasis in vascular pathobiology / J. Loscalo // J. Clin. Invest. — 2009. — Vol. 119 (11). — P. 3203–3205.
5. Makris, M. Hyperhomocysteinemia and thrombosis / M. Makris // Clin. Lab. Haem. — 2000. — Vol. 22. — P. 133–143.

УДК 616.155.194.8

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫМИ АНЕМИЯМИ УЧАСТКОВЫМ ТЕРАПЕВТОМ

Ж. Л. Сухих, М. В. Штонда

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Клиническая картина железодефицитной анемии (ЖДА) складывается из общих симптомов анемии, обусловленных гемической гипоксией, и признаков тканевого дефицита железа (сидеропенический синдром). Биохимические критерии диагностики латентного дефицита железа (ЛДЖ) и ЖДА рекомендованы ВОЗ. Оптимальная тактика ведения пациентов с ЖДА предполагает насыщающую и поддерживающую терапию препаратами железа. Основные содержащие железо препараты представлены сульфатом железа, глюконатом, хлоридом, фумаратом, глицин сульфатом. Комплексный препарат Тотема содержит двухвалентное железо в комплексе со стимулятором его абсорбции органической глюконовой кислотой. При выборе содержащего железо препарата врачи участковые терапевты ориентируются на возможности пациента приобрести препарат на курс лечения, переносимость лекарственного средства и на свой собственный опыт.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, препараты, содержащие железо, Тотема.

THERAPY MANAGEMENT OF PATIENTS WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA BY A DIVISIONAL THERAPIST

Zh. L. Suhih, M. V. Shtonda

State Educational Institution Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk

IDA clinical picture consists of common symptoms of anemia caused by hemic hypoxia, and signs of tissue iron deficiency (sideropenic syndrome). Biochemical criteria for diagnosis of IDA and LID (latent iron deficiency) are recommended by WHO. Optimal tactics of patients with IDA involves saturating and maintenance therapy with iron. The main iron-containing products are iron sulfate, gluconate, chloride, fumarate, glycine sulfate. The integrated medicine Tot'hema contains ferrous iron with its stimulant absorption of organic gluconic acid. When choosing a iron-containing medication divisional therapists focused on the patient's chances to get the drug for a course of treatment, tolerability of the drug and on their own experience.

Key words: iron deficiency anemia, iron-containing products, Tot'hema

Анемии являются актуальной проблемой современного здравоохранения и выявляются у 10–20 % населения [8]. По мнению Ф. Ю. Копылова (2011), данная патология сопровождает человека с древних времен. Однако, за последние несколько столетий

отмечены значительные успехи в понимании и изучении патофизиологии анемий. В настоящее время проводятся крупные исследования, посвященные изучению роли анемии в развитии и течении различных заболеваний.