

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.151.511-008.6-092-085

Воробьев А.И.¹⁻³, Васильев С.А.^{2,3}, Городецкий В.М.³, Шевелев А.А.², Горгидзе Л.А.²,
Кременецкая О.С.¹, Шкловский-Корди Н.Е.²ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННЫЙ СИНДРОМ:
КЛАССИФИКАЦИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ТЕРАПИЯ¹ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, 119991, г. Москва, Россия;²ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия;³Кафедра гематологии и трансфузиологии ГБОУ ВПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, 125167, Москва, Россия

Гиперкоагуляционный синдром (ГКС) – очерченная коагулопатия, характеризующаяся повышенной готовностью к тромбозу, с клинико-лабораторными признаками гиперкоагуляции и активации факторов свертывания крови, но без наличия острого тромбоза. ГКС сопутствует многим патологическим состояниям (эритроцитозу, гипертромбоцитозу, повреждениям эндотелиальной сосудистой стенки различной этиологии – травматической, воспалительной, атеросклеротической, антифосфолипидному синдрому, опухолям и др.). Отсутствие коррекции патологических состояний, являющихся причиной ГКС, может привести к развитию острого тромбоза, инфаркта, инсульта. Лечение гиперкоагуляционного синдрома практически всегда включает в себя и терапию основного заболевания.

Ключевые слова: гиперкоагуляционный синдром; диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови; тромбофилия; тромбоз; антиагреганты; антикоагулянты; терапия.

Для цитирования: Воробьев А.И., Васильев С.А., Городецкий В.М., Шевелев А.А., Горгидзе Л.А., Кременецкая О.С., Шкловский-Корди Н.Е. Гиперкоагуляционный синдром: классификация, патогенез, диагностика, терапия. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(3): 116-122. DOI:10.18821/0234-5730-2016-61-3-116-122

Vorobiev A.I.¹, Vasiliev S.A.¹, Gorodetskiy V.M.², Shevelev A.A.¹, Gorgidze L.A.¹, Kremenetskaya O.C.², Shklovskiy-Kordi N.E.¹

HYPERCOAGULATION SYNDROME: CLASSIFICATION, PATHOGENESIS, DIAGNOSTICS, AND THERAPY

¹National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation;²Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, 123995, Russian Federation

Hypercoagulation syndrome is the expressed coagulopathy characterized by the increased readiness to thrombosis with clinical and laboratory evidence for a blood hypercoagulable state and activation of blood clotting factors, but without acute thrombosis. Hypercoagulation syndrome is associated with several pathological conditions (erythrocytosis, hyperthrombocytosis, lesions of the blood vessel wall due to trauma, inflammation, atherosclerosis, antiphospholipid syndrome, tumors, etc.). The management of hypercoagulation syndrome is specific in every case, but almost always requires the treatment of the essential disease, antiaggregation and anticoagulation therapy, often – plasmapheresis, fresh-frozen plasma transfusions, glucocorticoids. The lack both of correction of pathological states causing hypercoagulation syndrome, permanent physician care in chronic hypercoagulation syndrome and timely measures for its correction can lead to the development of acute thrombosis, infarction, stroke which pose the real danger for the life of the patient.

Key words: hypercoagulation syndrome; thrombophilia; thrombosis; antiaggregants; anticoagulants; therapy.

For citation: Vorobiev A.I., Vasiliev S.A., Gorodetskiy V.M., Shevelev A.A., Gorgidze L.A., Kremenetskaya O.C., Shklovskiy-Kordi N.E. Hypercoagulation syndrome: classification, pathogenesis, diagnostics, and therapy. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2016; 61(3): 116-122. (in Russian). DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-116-122

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was supported by the Grant of the President of Russian Federation on the support research of young Russian scientists, doctors and state support of leading scientific schools of the Russian Federation, Moscow, 1998 (Hematology, morphology, cell-molecular biology and intensive care in the internal medicine clinic, No SS96-15-98100) and the Grants of RFBR: “The concept of building a unified information space and transfusion management processes for patient safety in transfusion of blood components”, No 13-07-00967; “Development of approaches to the creation of a unified information space for medicine”, No 13-07-00847; “Create an integrated interactive medical system doctor-patient (MIS-VP) on the basis of access to “personal electronic medical record”, 14-07-00904; “Intelligent methods of analysis and presentation of health data: support for decision-making and improving the system of national standards in the framework of a common information space of Healthcare” 16-29-12998; “Integrating new technologies into a unified information space of Health care on the basis of the system for processing of personal electronic medical records”, No 16-07-01140, “Integrating new technologies into a unified information space of Health care on the basis of the system for processing of personal electronic medical records”, No 16-07-01047A.

Received 30 Jan 2016

Accepted 17 July 2016

Гиперкоагуляционный синдром (ГКС) – достаточно строго очерченная коагулопатия, характеризующаяся повышенной готовностью к тромбозу, клинико-лабораторными признаками гиперкоагуляции, активации различных факторов и компонентов свертывания, снижением фибринолиза, но без наличия острого тромбоза [1, 2].

Классификация форм гиперкоагуляционного синдрома представлена в табл. 1.

Клинико-лабораторные проявления ГКС характеризуются множественными признаками. При повышении концентрации тромбоцитов и/или эритроцитов в крови (например, истинном, как при полицитемии, или относительном вследствие сгущения крови, вызванном применением диуретиков) ГКС характеризуется эритроцитозом, гипертромбоцитозом, стазами крови в микроциркуляторном русле, что чревато блокадой микроциркуляции и развитием органной недостаточности [1–3].

Для корреспонденции:

Шкловский-Корди Никита Ефимович, кандидат биол. наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России. 125167, г. Москва, Россия. E-mail: nikitashk@gmail.com.

For correspondence:

Shklovskiy-Kordi Nikita E., BD, PhD, leading researcher of the Department of Hematology and Intensive Therapy of the National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation. E-mail: nikitashk@gmail.com.

Information about authors:

Vorobiev A.I., <http://orcid.org/0000-0003-2531-1561> Researcher ID: L-2684-2013; Gorodetskiy V.M., <http://orcid.org/0000-0001-6226-9329>; Shevelev A.A., <http://orcid.org/0000-0001-5480-6374>; Shklovskiy-Kordi N.T., <http://orcid.org/0000-0002-1413-1154>, Researcher ID is: F-7980-2016.

Таблица 1

Формы гиперкоагуляционного синдрома

Форма ГКС	Признаки
Индукционная тромбоцитозом и/или эритроцитозом	Сгущение крови за счет клеточных элементов
Эндотелиопатическая	Лабораторно-клинические проявления повреждения эндотелия сосудов
Тромбофилическая	Наследственные и приобретенные тромбофилии
Контактная	Активация свертывания вследствие контакта крови с чужеродными поверхностями
Травматическая	Активация свертывания крови при травме
Тромбоцитопеническая	Активация гемокоагуляции при тромбоцитопенических состояниях
Акушерско-гинекологическая	Активация гемостаза при беременности, родах и гинекологических заболеваниях
Опухолевая	Активация гемостаза при раковых, солидных опухолях
Онкогематологическая	Активация гемостаза при гемобластозах и лимфомах
Гемодинамическая	Появление турбулентных потоков крови в сосудах
Атеросклеротическая	Гиперкоагуляция, обусловленная атеросклерозом. Предшествует атеротромбозу
Стрессовая	Коагуляционно-сосудистая реакция на повышение уровня катехоламинов при стрессовых состояниях
Смешанная	Сочетание нескольких форм ГКС у одного больного
Ювенильная	Формирование ГКС у пациентов в возрасте до 18 лет
Сенильная	Формирование ГКС у пациентов в возрасте от 60 лет и старше
Посттромботическая (посттромботическая болезнь)	Активация гемостаза после перенесенного тромботического заболевания

ГКС при эндотелиопатии наблюдается при различных повреждениях эндотелия или неполноценности эндотелиальных клеток. Подобный вариант ГКС развивается при травме сосудистой стенки, тяжелых инфекциях, болезнях, обусловленных циркулирующими иммунными комплексами, аутоиммунных заболеваниях, атеросклеротическом поражении сосудов, отравлениях, лечении цитостатиками и воздействии ионизирующей радиации [4].

При многих наследственных и приобретенных тромбофилиях наблюдается развитие ГКС. В частности, он описан при дефиците антитромбина III (АТIII), дефиците и аномалии протеинов С и S, мутантном факторе V Leiden, мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*МТТФР*), гипергомоцистеинемии, мутантном протромбине G20210A, антифосфолипидном синдроме [4].

Кроме этого, ГКС часто регистрируют при наличии в крови волчаночного антикоагулянта, обнаружении антител к кардиолипину IgM, IgG, β_2 -гликопротеину, IgM, IgG, гиперагрегабельности тромбоцитов, повышении уровня или мультимерности фактора Виллебранда, дефиците ADAMTS 13, при болезни Мошковича, увеличении активности факторов VIII (ФVIII), FX, FXIII, дефиците FXII (болезнь Хагемана), дисфибриногемии [5–9].

При проведении процедур экстракорпорального очищения крови или операций с применением аппаратов искусственного кровообращения существует риск развития ГКС вследствие контакта крови с инородными материалами и поверхностями (протезирование клапанов сердца, ангиопластика) [10, 11].

При травматизации и/или разрыве сосудистой стенки ГКС развивается в результате контакта внесосудистого тканевого тромбопластина с циркулирующей кровью, что приводит к активации многих факторов свертывающей системы крови. При гемофилии, болезни Виллебранда повреждение сосудов сопровождается развитием ГКС при отсутствии полноценного тромбоза. Подобный ГКС мо-

Таблица 2

Варианты течения гиперкоагуляционного синдрома

Временные особенности	Характеристика
Пролонгированное течение	Длительность более 1 нед: может сохраняться несколько недель, месяцы и даже годы
Острое течение	Трансформация ГКС в локальный, множественный или диссеминированный тромбоз в течение минут, часов или 1–3 дней

жет наблюдаться при небольших рецидивирующих кровотечениях вследствие язвы желудка, язвы двенадцатиперстной кишки, неспецифического язвенного колита и др. [1, 2].

Особого внимания требует так называемый акушерский ГКС – часто наблюдаемая патология при осложненном течении беременности. Эта форма ГКС нередко обусловлена тромбофилиями [1, 2, 12].

Развитие ГКС нередко регистрируют при злокачественных опухолях, при которых имеется патологическая индукция тромботических факторов (тканевого тромбопластина, ракового тромбогенного фактора), способствующих гиперкоагуляции [1, 5, 13].

ГКС описан при трансформации кровотока из ламинарного в турбулентный, что наблюдается при стенозировании коронарных, сонных и яремных артерий, сосудов головного мозга, а также при гемангиоматозе (гемангиоэндотелиома, ангиосаркома, синдром Клиппеля–Треноне–Вебера, синдром Казабаха–Мерритта). Стенозирование сосудистых стволов разрастающейся опухолью с прорастанием индуцирует ГКС не только продукцией тромбогенных факторов (тканевого тромбопластина, ракового тромбогенного фактора), но и за счет образования в местах стенозирования локальных турбулентных потоков. Выявлен этот феномен при проведении ультразвукового исследования (УЗИ) проходимости артериальных и венозных сосудов [1].

Стрессовый ГКС развивается вследствие сильного эмоционального возбуждения, при котором происходит резкий выброс в циркуляторное русло катехоламинов (катехоламиновый криз). Как правило, значительный рост концентрации катехоламинов в кровеносном русле происходит при наличии таких неблагоприятных факторов, как трансформация кровотока, атеросклеротическая эндотелиопатия, тромбофилия, избыток клеточных элементов и др., что может приводить иногда к внезапной смерти [1]. ГКС такого смешанного генеза встречается чаще многих других форм этой коагулопатии [1, 2, 14].

К развитию ГКС в общей популяции предрасположены около 5% внешне здоровых людей. ГКС выявляют у 25–35% беременных, у 70–85% лиц пожилого возраста (65–80 лет и старше) [1, 2, 5].

Ювенильный ГКС чаще всего имеет наследственный характер (тромбофилии), существенно реже – приобретенный. Его верификация требует обязательного коагулологического исследования крови [1, 15].

Сенильный (старческий) ГКС отличается многофакторностью причин и сочетанностью коагулологических изменений. Диагностика сенильного ГКС также требует тщательных коагулологических и генетических исследований [1, 5, 16, 17].

Необходимо помнить о так называемом посттромботическом ГКС. После перенесенного нетравматического тромбоза сосудов различной локализации у пациентов развивается ГКС. Если не проводить терапевтическую коррекцию этой патологии, вероятность рецидива тромбозов очень высока (35–40% от общего числа больных) [1, 5, 9, 18, 19].

ГКС может иметь различное течение как в пролонгированном, так и в остром варианте (табл. 2).

Часто ГКС продолжается длительное время: несколько недель, месяцы и даже годы.

При острой форме ГКС тромбоз может развиваться в течение нескольких минут, часов или в течение 1–3 дней. Острый ГКС способен быстро трансформироваться в локальный, множественный или диссеминированный тромботический процесс, что может наблюдаться при затянувшемся эпизоде стенокардии, за которым скрывается резкая активация свертывания крови с формированием растворимого фибрин–мономерного комплекса в области атеросклеротической бляшки. Если быстро начата терапия (нитроглицерин, β -блокаторы, аспирин, клопидогрел, нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин, экстенный тромболитизис или коронароангиопластика), то тромбоз будет купирован, и угроза развития инфаркта миокарда будет снята.

Острый ГКС может осложниться острым тромбозом сосудов головного мозга и ишемическим инсультом.

Следует еще раз подчеркнуть два принципиальных положения:

- ГКС всегда предшествует развитию острого тромбоза;

Таблица 3

Диагностические критерии гиперкоагуляционного синдрома

Время свертывания крови по Ли-Уайту	Укорочение
АЧТВ	Укорочение
Протромбиновый индекс	Увеличение
Концентрация фибриногена	Увеличение
РФМК	Увеличение до 5–8 мг%
ХПа-зависимый фибринолиз	Замедление от 13 до 50 мин
Тромбоциты	Норма (отсутствует потребление)
Агрегация тромбоцитов	Повышена
Полиорганная недостаточность	Отсутствует

• своевременная диагностика и адекватная терапия ГКС позволяет, как правило, избежать осложнений, нередко летальных.

При диагностике острого ГКС принимают во внимание (табл. 3):

- укорочение времени образования рыхлого и нестойкого сгустка крови в пробирке;
- укороченное время свертывания крови по Ли-Уайту [20];
- укороченное активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) (за исключением случаев волчаночного антикоагулянта, иммунных ингибиторов, дефицита факторов свертывания);
- резко повышенные показатели агрегации тромбоцитов в ответ на добавление агонистов (ристоцетин, АДФ, коллаген, арахидоновая кислота, адреналин, тромбин);
- удлинение времени фибринолиза (так называемый истощенный фибринолиз) до 13–50 мин (норма 4–12 мин).

На тромбозастрограмме фиксируется феномен гиперкоагуляции, иногда с рыхлыми краями фиксированного тромба (рис. 1).

При ультразвуковом исследовании венных сосудов ГКС может проявляться в виде феномена выраженного эхоконтраста (рис. 2).

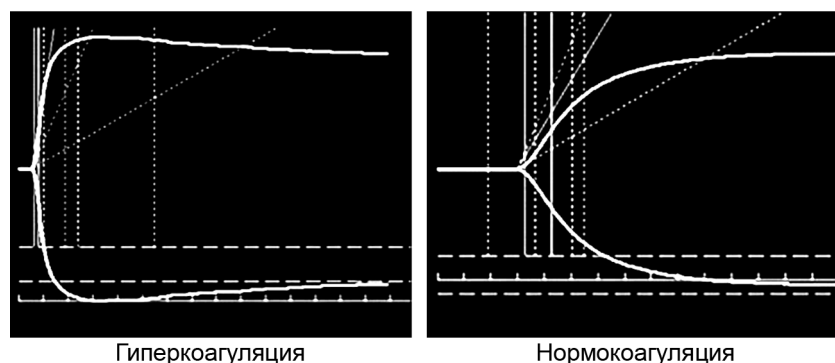


Рис. 1. Тромбозастрограмма в норме и при гиперкоагуляционном синдроме.

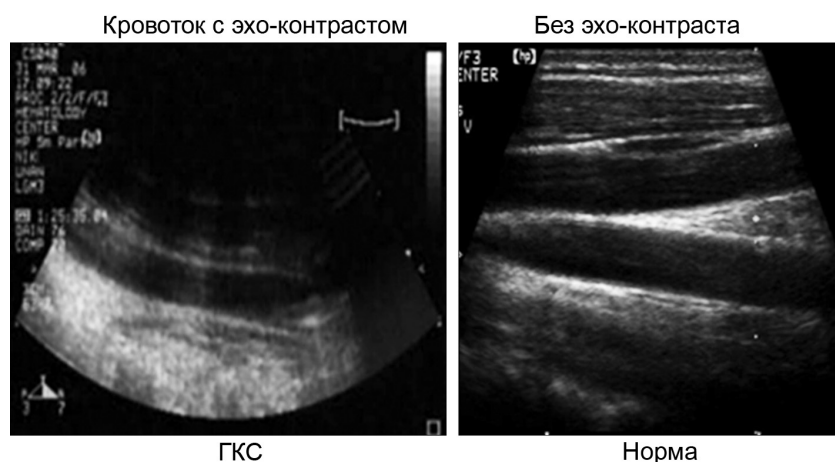


Рис. 2. Ультразвуковое исследование сосудов в норме и при гиперкоагуляционном синдроме (выявляется дополнительный эхо-контраст).

Исследование скорости пространственного роста сгустка (тромбодинамики) выявляет признаки резкой гиперкоагуляции (рис. 3).

Исследования тромбинового потенциала плазмы крови при активации как по внутреннему, так и по внешнему механизмам свертывания крови выявляет феномен гипертромбинемии (рис. 4).

При хроническом ГКС может не быть специфической клинической картины, но могут отмечаться преходящие головокружения, чувство тяжести в голове, кратковременные головные боли, заторможенность, быстрая утомляемость, слабость. При пункции вены нередко наблюдается быстрое тромбообразование иглы или катетера с последующим развитием тромбофлебита в месте пункции. Могут также отмечаться явления парестезий нижних и верхних конечностей во время сна или длительного вынужденного положения тела [1, 2].

Под воздействием провоцирующего фактора острый ГКС легко переходит в тромботические состояния или в острый ДВС-синдром, который через гиперкоагуляционную фазу может сравнительно быстро перейти в гипокоагуляционную фазу ДВС-синдрома [1, 2, 21–23].

Представляется ошибочным объединять и считать идентичными состояния «гиперкоагуляционный синдром» и «гиперкоагуляционная фаза синдрома ДВС». Различия между этими состояниями существенны, главное из них – при ГКС нет признаков потребления различных компонентов системы гемостаза, обязательных при синдроме ДВС. Различия ГКС и ДВС-синдрома приведены в табл. 4. Очень важно заметить, что и терапия их различна [2, 12, 21].

В случае неадекватной или несвоевременной терапии острого ГКС патологический процесс может осложниться переходом в локальный или диссеминированный тромбоз, что может потребовать проведения лечебного тромболитика (фибринолиза).

Терапевтический фибринолиз имеет свои специфические особенности. При тромбозе церебральных артерий используют рекомбинантный тканевый активатор плазминогена (актилизе, альтеплаза), но стрептокиназа не применяется. При тромбозе легочной артерии находят применение различные фибринолитические препараты: стрептокиназа, урокиназа, рекомбинантный тканевый активатор плазминогена, а также гепарин. Различные фибринолитики применяют для купирования острого ГКС с поражением коронарных сосудов. Лечение фибринолитиками на этапе трансформации острого

ГКС в коронаротромбоз наиболее эффективно при условии их использования в первые 4–6 ч после его диагностирования и при условии отсутствия возможности проведения экстренной ангиокоронарографии с переходом на ангиопластику [5, 8, 18, 19].

Острый ГКС требует обязательного постоянного доступного наличия у пациента (как дома, так и с собой) лекарственных средств для предупреждения (купирования) острого угрожающего тромбоза. Можно рекомендовать таким больным иметь своеобразную «аптечку гиперкоагуляционного синдрома» (аптечку ГКС), в которой по назначению врача могут находиться низкомолекулярный гепарин, аспирин, клопидогрел, нитроглицерин, β-адреноблокаторы. Необходимо также рекомендовать больным с хроническим ГКС следить за питьевым режимом и иметь «под рукой» питьевую воду для коррекции возможного сгущения крови во время повышения температуры воздуха, приводящего к гиповолемии.

После эффективного лечения тромбоза по мере реканализации поврежденных сосудов существует угроза развития посттромботического гиперкоагуляционного синдрома (посттромботической болезни). При отсутствии своевременного достаточно длительного лечения этой формы ГКС в 35–40% случаев наблюдаются рецидивы тромбозов [5, 8, 10, 11, 16, 21]. Профилактическая терапия посттромботического ГКС как минимум должна продолжаться в течение 6–12 мес, но нередко может быть пожизненной.

Острая массивная кровопотеря, осложнившаяся геморрагическим шоком с глубоким падением артериального давления, развитием стазов в микроциркуляторном русле крови, практически всегда сопровождается гиперкоагуляционной фазой ДВС. При эффективном лечении (переливании свежесмороженной плазмы (СЗП) и восстановлении артериального давления) происходит переход гиперкоагуляционной фазы острого ДВС-синдрома в ГКС. Такой переход прослеживается по исчезновению признаков потребления факторов свертывания [2, 12, 21].

При гипокоагуляционной фазе ДВС-синдрома по возможности проводят этиотропную терапию основного заболевания, сочетая ее при наличии показаний, с активным поддержанием функций жизненно важных органов и систем (ИВЛ, гемодиализ) и внутривенным введением больших объемов СЗП (от 25 до 40 мл/кг массы тела в сутки) под контролем уровня центрального венозного давления [2].

После перехода гипокоагуляционной фазы ДВС в гиперкоагуляционную фазу, подтвержденного клинико-лабораторными данными, наряду с продолжением лечения основного заболевания и инструментальной протекцией функций жизненно важных органов проводят непрерывную (используя инфузомат) внутривенную инфузию нефракционированного гепарина в адекватных дозах (от 500 до 1000 МЕ/ч). Целевое удлинение АЧТВ при гепаринотерапии должно составлять 45–50 с. Продолжают периодические трансфузии СЗП с целью поддержания терапевтической концентрации потребляемых плазменных факторов свертывания, особенно лабильных. Показанием для повторных трансфузий СЗП служит высокий уровень потребления факторов свертывания при сниженной концентрации тромбоцитов, протромбина, фибриногена, наличии рыхлого нестабильного сгустка в пробирке и рыхлого сгустка по данным тромбозластографии (ТЭГ) [2, 12].

После перехода гиперкоагуляционной фазы ДВС-синдрома в ГКС лечебная тактика меняется. Терапию проводят с учетом формы ГКС. Применяют комбинации терапевтических средств: внутривенное непрерывное (с помощью инфузомата) введение нефракционированного гепарина, низкомолекулярные гепарины, антикоагулянты (варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, фондапаринукс), сулодексид, антиагреганты (аспирин, клопидогрел, тикагрелор), вазопростан, витамины В₁₂, В₆, фолиевая кислота, нифедипин, никотиновая кислота, антистакс, гесперидин с диосмином, токоферол (витамин Е); в определенных ситуациях – стероидные гормоны, цитостатики, интерферон α , лечебный плазмаферез, цитаферез. Необходимо подчеркнуть, что терапия различных вариантов ГКС является индивидуализированной, специфичной и требующей периодического коагулологического контроля [1, 2, 12].

При полиглобулии, характеризующейся эритроцитозом и тромбоцитозом, проводят терапию основного заболевания. При эритроэмии избыток эритроцитов удаляют повторными эритроцитаферезами. Повышенную агрегационную активность тромбоцитов купируют антиагрегантами (аспирин, клопидогрел и др.), при гиперкоагуляции проводят лечение подкожными инъекциями низкомолекулярных гепаринов (эноксапарин, надропарин, делтапарин) или фондапаринукс. По показаниям (прогрессия миелопролиферативного процесса) назначают цитостатики (гидроксимочевина, интерферон α , анагредид). В процессе эритроцитафереза пациенту внутривенно вводят нефракционированный гепарин и назначают антиагреганты (аспирин, клопидогрел или их комбинацию).

Гиперкоагуляционный синдром при опухолевом гипертромбоцитозе (хронический мегакариоцитарный лейкоз, сублейкемический миелоз, миелофиброз, остеомиелосклероз) требует проведения терапии основного заболевания. Непосредственно гипертромбоци-

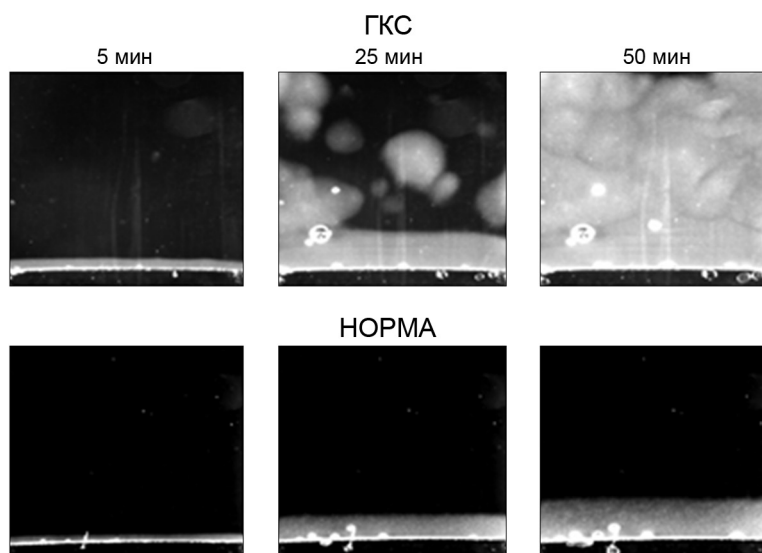


Рис. 3. Пространственный рост сгустка в норме и при ГКС.

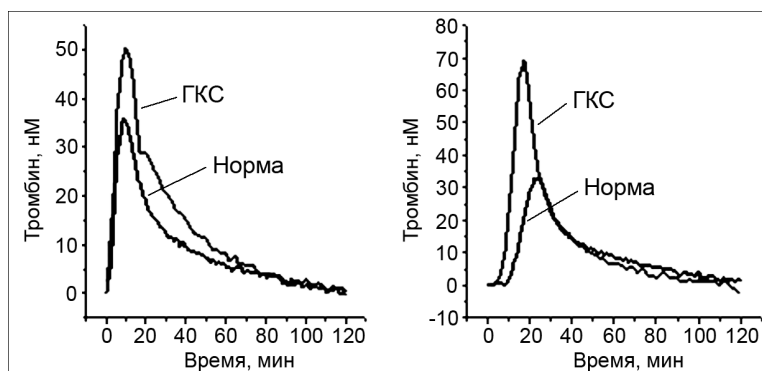


Рис. 4. Повышение тромбинового потенциала при ГКС.

тоз с повышенной агрегационной активностью тромбоцитов лечат антиагрегантами (аспирин, клопидогрел, тикагрелор) и интерфероном α , гидроксимочевиной, анагредидом. Целесообразно проводить исследование агрегационной активности тромбоцитов в динамике. Контролем адекватности проводимой антиагрегантной терапии служат снижение агрегации и дезагрегация кровяных пластинок в тестах с АДФ, арахидоновой кислотой. При выраженном гипертромбоцитозе (содержание тромбоцитов до $1000\text{--}1500 \times 10^9/\text{л}$), показано проведение тромбоцитафереза с целью снижения тромбоцитов в крови в 1,5–2 раза от исходного уровня. Процедуры тромбоцитафереза целесообразно проводить повторно и последовательно, чтобы избежать рикошетного повышения концентрации тромбоцитов и,

Таблица 4

Характерные признаки гиперкоагуляционного синдрома и различных фаз ДВС-синдрома

Коагуляционные проявления	Характерные признаки
Гиперкоагуляционный синдром	Укорочение АЧТВ, протромбинового времени; повышенная активность тромбоцитов; кровь при заборе сворачивается в игле; в пробирке сгусток образуется быстро – сгусток рыхлый; фибринолиз умеренно снижен; острые тромбозы отсутствуют; гиперкоагуляция на тромбозластограмме. D-димер бывает немного повышен
Гиперкоагуляционная фаза ДВС-синдрома	Укорочение АЧТВ, протромбинового времени; гиперактивность тромбоцитов. Лабораторные признаки потребления: снижение содержания тромбоцитов, факторов свертывания, фибронектина, АТIII, протеина С и S; фибринолиз резко снижен. Кровь при заборе сворачивается в игле. Клинические признаки: тромбозы, полиорганная недостаточность. В пробирке сгусток образуется быстро, нестойкий. Гиперкоагуляция на тромбозластограмме – образование тромба с рыхлыми краями. В тесте пространственного роста сгустка – гиперкоагуляция. Резко повышен тромбиновый потенциал – гипертромбинемию. D-димер существенно повышен
Гипокоагуляционная фаза ДВС-синдрома	Клинически – резкое удлинение времени образования сгустка в пробирке, кровоточивость, полиорганная недостаточность. Лабораторно – снижение числа тромбоцитов, удлинение протромбинового времени, пониженная активность тромбоцитов, снижение концентрации факторов свертывания, фибронектина, АТIII, протеина С и S. Резкое повышение содержания ПДФ, D-димера. На ТЭГ выраженная гипокоагуляция. В тромбодинамическом тесте – резкое снижение свертываемости плазмы. Снижен тромбиновый потенциал

соответственно, локального и диссеминированного тромбообразования. Тромбоцитферез сочетают с цитостатической терапией основного заболевания (гидроксимочевина, интерферон α и др.), назначением антикоагулянтов – нефракционированного и низкомолекулярных гепаринов, антиагрегантов.

При ГКС, развивающемся в ответ на повреждение эндотелия, терапия, направленная на его коррекцию, отличается многообразием. При инфекционной эндотелиопатии (сепсисы, тяжелые пневмонии и другие инфекции) интенсивная антибактериальная терапия сопровождается непрерывным внутривенным введением (инфузоматом) нефракционированного гепарина [12, 22].

При патологии, обусловленной циркуляцией иммунных комплексов, эффективны антиагреганты, нефракционированный и низкомолекулярные гепарины. При геморрагическом васкулите Шенлейна-Геноха ГКС лечат гепарином, антиагрегантами, процедурами терапевтического плазмафереза. Плазмаферез проводят в обычном режиме или селективном (гепаринокриопреципитация, гепаринокриофракционирование). При лечении осложнений иммунокомплексных васкулитов (эрозивные поражения, трофические язвы кожи) применяют вазопростан и местно аутофибронектин. При ГКС, осложняющем течение лейкоцитокластического васкулита, используют антипротеазные препараты (апротинин), плазмаферез в сочетании с назначением сульфасалазина [4, 5, 11, 16].

При аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, болезнь Бехчета и др.) наряду с использованием стероидных гормонов эффективна терапия гепаринами, антиагрегантами, плазмаферезом. Иногда применяют иммуносупрессивные препараты.

ГКС при атеросклеротическом повреждении сосудов (коронарных артерий) наряду с традиционной терапией ишемической болезни сердца (нитраты, β -блокаторы, антагонисты кальция и др.) требует применения антиагрегантов (аспирин, клопидогрел) и их комбинаций (аспирин + клопидогрел). Об адекватности терапии судят по отсутствию второй волны агрегации и наличию феномена дезагрегации тромбоцитов. Также могут применяться нефракционированный и низкомолекулярные гепарины. Возможно использование пероральных антикоагулянтов – варфарин, ривароксабан, апиксабан или сулодексид (комплекс глюкозаминогликанов). Лечение антиагрегантами и прямыми или непрямыми антикоагулянтами контролируют по исчезновению лабораторных признаков гиперкоагуляции и нормализации показателей фибринолиза. Необходимо добиваться нормализации концентрации D-димера в случае ее исходного повышения. Тест на продукты деградации фибриногена-фибрина (ортофенантролиновый тест) должен быть отрицательным [11]. При терапии варфарином протромбиновый индекс должен быть укорочен до 28–35%, а МНО должно быть удлинено до 2–3. У пожилых допускается удлинение МНО до 1,6–1,8 [5, 8, 18, 19].

При остром ГКС с угрозой тромбоза коронарных артерий и развития острого инфаркта миокарда применяют технологию непрерывного внутривенного введения нефракционированного гепарина, используя для этого инфузомат, назначают аспирин, большие дозы клопидогрела (однократно 300 мг, а затем 75 мг в день). При осуществлении экстренного баллонирования и стентирования коронарных артерий (в случае необходимости и определения локализации места критического сужения просвета сосуда, нуждающегося в стентировании) наряду с терапией антикоагулянтами и антиагрегантами используют препарат монафрам, представляющий собой Fab_2 -фрагменты моноклональных антител против мембранного гликопротеина IIb-IIIa тромбоцитов. Монафрам резко снижает агрегацию тромбоцитов (при исследовании агрегации тромбоцитов в ответ на АДФ записывается прямая линия, сохраняются только изменения формы тромбоцитов), предотвращает рестеноз коронарного стента и, соответственно, снижает риск развития острого инфаркта миокарда, уменьшает признаки ишемии сердечной мышцы [24, 25]. При атеросклеротическом изменении коронарных сосудов с нарушением кровотока (турбулентные потоки) проводят плановое баллонирование коронарных артерий с установкой стентов в стенозированных участках или аортокоронарное шунтирование. Медикаментозную терапию ГКС осуществляют в полном объеме (дезагреганты, различные антикоагулянты). После стентирования применяют сочетанную терапию: тромбo-асс 100 мг 1–2 раза в день + плавикс 75 мг 1 раз в день в течение 1 года. Если выявляется гипергомоцистеинемия, назначают на длительный срок витамины B_6 и B_{12} в сочетании с пероральным приемом фолиевой кислоты [5, 16].

Терапия ГКС при тромбофилиях отличается специфичностью и разноплановостью. При дефиците АТIII пациентам периодически вводят внутривенно очищенный препарат АТIII. В медикаментозной терапии отдается предпочтение антикоагулянтам, механизм действия которых заключается в ингибировании свертывания, минуя АТIII (ривароксабан, апиксабан, дабигатран и др.). Эффек-

тивна терапия антиагрегантами и непрямыми антикоагулянтами, в частности варфарином [5, 9, 19].

При дефиците протеина С терапию проводят низкомолекулярными гепаринами, фондапириноком, ривароксабаном, апиксабаном, дабигатраном, а также антиагрегантами (аспирин, клопидогрел, тикагрелор и др.). Положительно влияют вазопротекторы – антистакс, гесперидин с диосмином. В тяжелых случаях возможно переливание очищенного плазменного протеина С. В терапии ГКС при гетерозиготном дефиците протеина С (протейн С является витамин К-зависимой протеазой, вырабатываемой в печени) назначение непрямых антикоагулянтов (варфарина и др.) проблематично, так как эти препараты снижают активность в крови не только витамин К-зависимых факторов (FII, FVII, FIX, FX), но и содержание протеина С и протеина S, что может усугубить тромбогенность и вызвать тромбозы и варфариновые некрозы кожи.

У детей с неонатальной фульминантной пурпурой, обусловленной наследственным гомозиготным выраженным дефицитом протеина С, лечение осуществляется обязательным периодическим введением концентрата протеина С (сепротин, «Бакстер») [5, 8, 19].

Гипергомоцистеинемический ГКС лечат витаминами B_6 , B_{12} , фолиевой кислотой, которую назначают в дозе 5–10 мг/сут. Можно использовать специальные комплексные препараты, такие как нейромультивит, фолацин, ангиовит [5, 16].

В терапии пролонгированного и острого ГКС при антифосфолипидном синдроме предпочтение отдают аспирину или сочетанию аспирина с плавиксом. Эффективно применение варфарина и других антикоагулянтов (прадакса, ксарелто, апиксабан). В терапии пациентов с антифосфолипидным синдромом, в том числе беременных (с невынашиваемостью беременности), используют лечебный плазмаферез с удалением за процедуру от 250 до 350 мл плазмы с замещением физиологическим раствором. Курс плазмафереза обычно составляет 6–8 процедур. Критерием его эффективности считают элиминацию волчаночного антикоагулянта или существенное снижение содержания антител «волчаночного типа» (антитела к кардиолипину IgM, IgG, антитела к β_2 -гликопротеину 1). В лечении катастрофического антифосфолипидного синдрома с различной степенью эффективности используют также введение моноклональных антител против антигена CD20-лимфоцитов (ритуксимаба), стероидные гормоны, цитостатики, внутривенно иммуноглобулин, лечебные плазмаферезы, переливание СЗП. Осуществляют инструментальную и медикаментозную протекцию недостаточности жизненно важных органов [1, 5, 6, 8, 10, 11, 26].

При синдроме «липких тромбоцитов» применяют антиагреганты и их комбинации, такие как аспирин + клопидогрел, тикагрелор + аспирин и др. Лечение контролируют по феномену снижения агрегации тромбоцитов при агрегометрии. Дополнительно применяют блокатор кальциевых каналов – нифедипин.

ГКС при повышенном содержании FVIII и фактора Виллебранда купируют низкомолекулярными гепаринами, прямыми антикоагулянтами (варфарин, синкумар) и антиагрегантами. Возможно применение других антикоагулянтов, таких как дабигатран, ривароксабан, апиксабан. Эффективен плазмаферез с удалением умеренных (до 500 мл у взрослых) количеств плазмы [1, 11] и обязательным восполнением переливанием СЗП и/или альбумина.

ГКС вследствие контакта крови с инородными материалами (искусственные клапаны сердца, протезы сосудов) лечат различными препаратами гепарина, прямыми антикоагулянтами (варфарин, синкумар) и антиагрегантами (аспирин, клопидогрел). При проведении гемодиализа, гемофильтрации или операций с использованием аппарата искусственного кровообращения ГКС купируют нефракционированным и низкомолекулярными гепаринами. При дефиците АТIII во время гемодиализа вводится очищенный препарат АТIII [2, 5, 22].

ГКС вследствие нарушения целостности сосудистой стенки в первую очередь требует остановки кровотечения. Эта форма ГКС легко переходит в гиперкоагуляционную фазу ДВС-синдрома, поэтому в его терапии преимущество отдают внутривенным трансфузиям СЗП в больших объемах (до 30 мл/кг массы тела).

Терапию ГКС при тромбоцитопении проводят дифференцированно, с учетом ее этиологии и глубины.

При апластической анемии наследственной и цитотоксической природы хронический ГКС, как правило, не требует коррекции. При появлении спонтанной кровоточивости или при необходимости какого-либо оперативного вмешательства наряду с трансфузиями концентратов тромбоцитов переливают СЗП.

При наследственной тромбофобической тромбоцитопенической пурпуре (ТПП) (синдроме Мошковица) для купирования ГКС показаны периодические трансфузии СЗП и криосупернатанта как источников фермента ADAMTS 13. Аутоиммунную форму ТПП

лечат стероидными гормонами, винкристином, плазмаферезом с замещением СЗП или криосупернатантом, ритуксимабом. Применяют спленэктомии [27–29].

В настоящее время важна дифференциация тромбозов: выделение тромбозов венозной системы, тромбозов микроциркуляторного русла и артериальных тромбозов. Основу венозных тромбозов составляет фибрин. Основу же артериальных тромбозов составляет фактор Виллебранда, который совместно с тромбоцитами формирует так называемые «белые» артериальные тромбы. Лизирование венозных тромбов осуществляет система фибринолиза и его кардинальная протеаза – плазмин (образуется при активации плазминогена). Артериальные же тромбы не лизируются плазмином. Для расщепления артериальных тромбов и локализуемого в артериальных тромбах больших количеств фактора Виллебранда необходима металлопротеиназа ADAMTS 13 [30].

Универсальным препаратом для лизиса венозных и артериальных тромбов является свежемороженая плазма. СЗП содержит и компоненты системы фибринолиза и ADAMTS 13. Таким образом, СЗП способна эффективно растворять (расщеплять) и венозные, и артериальные тромбы благодаря содержащимся в ней компонентам фибринолитической системы и ADAMTS 13. Эффективность СЗП в лечении различных вариантов тромбозов (формы синдрома Мошковица, ДВС-синдром и др.) сегодня хорошо известна. В перспективе в терапии артериальных тромбозов найдет свое применение рекомбинантный препарат ADAMTS 13.

В лечении хронического ГКС при онкологической патологии используют антикоагулянты прямого и непрямого действия. Лечение носит длительный характер, предпочтение отдают низкомолекулярным гепаринам. В отдельных случаях антикоагулянты сочетают с антиагрегантами (монопрепаратами и их комбинациями). Купируют опухольный ГКС путем эрадикации опухолевого процесса (хирургическая операция, полихимио- или лучевая терапия) в сочетании с антикоагулянтной и антиагрегантной терапией. Показаны трансфузии СЗП.

При проведении высокодозной химиотерапии злокачественных лимфопролиферативных заболеваний наряду с цитостатиками в качестве сопровождающей терапии, направленной на купирование ГКС, предпочтение отдают нефракционированному гепарину, который вводят инфузатом непрерывно. Такой подход резко снижает развитие тромботических осложнений [5, 8].

ГКС при внутрисосудистом аутоиммунном гемолизе лечат стероидными гормонами, цитостатиками. Проводят спленэктомии. Определенной эффективностью обладают дезагреганты (курантил, пентоксифиллин). Применяют также плазмаферез, поливалентный иммуноглобулин, ритуксимаб [1].

Акушерский ГКС требует лечения, когда у пациенток имеются мутации генов тромбогенности (V фактор Leiden, протромбин G20210A, МТГФР), а также при дефиците АТIII, протеинов С и S, при тромботической дисфибриногенемии. Терапия обязательна в случаях диагностики у беременных первичного, вторичного или катастрофического антифосфолипидного синдрома. В терапии перечисленных состояний предпочтение отдают низкомолекулярным гепаринам, небольшим дозам аспирина, курантила. Акушерский ГКС нередко требует терапии низкомолекулярными гепаринами и антиагрегантами (аспирин, курантил) на протяжении всего периода беременности. При угрозе тромбоза низкомолекулярные гепарины вводят до 6 нед в послеродовом периоде [5, 8].

В заключение необходимо еще раз отметить необходимость радикальной терапии многочисленных причин развития ГКС, без которых зачастую невозможна оптимальная его коррекция, способная предупредить развитие осложнений, вплоть до летальных. Также необходимо постоянное диспансерное наблюдение и/или контроль лечащего врача при проведении в амбулаторных условиях терапии антикоагулянтами и дезагрегантами с периодическим выполнением соответствующих лабораторных исследований.

Финансирование. Исследование было поддержано грантом Президентской Российской Федерации (НШ-4838.2014.7. и НШ 96-15-98100) и грантами Российского фонда фундаментальных исследований № 14-07-00904, 16-29-12998, 16-07-01140, 16-07-01047.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Васильев С.А. Гиперкоагуляционный синдром: патогенез, диагностика, лечение. *Терапевтический архив*. 2002; 7: 73–6.
2. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Шулуто Е.М., Васильев С.А. *Острая массивная кровопотеря*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2001.
3. Васильев С.А., Виноградов В.Л., Карабудогова З.К. Структура и функции тромбоцитов. *Гематология и трансфузиология*. 2010; 55(5): 4–10.

4. Калинина И.И., Гржимоловский А.В., Шавлохов В.С., Карагулян С.Р., Рыжко В.В., Щербакова О.В. и др. Катастрофический антифосфолипидный синдром. *Гематология и трансфузиология*. 2008; 53(1): 38–43.
5. Васильев С.А., Виноградов В.Л., Смирнов А.Н., Погорельская Е.П., Маркова М.Л. Тромбозы и тромбофилии: классификация, диагностика, лечение, профилактика. *Русский медицинский журнал*. 2013; 17: 896–901.
6. Васильев С.А., Виноградов В.Л., Гемджян Э.Г., Орел Е.Б., Шелев А.А., Марголин О.В. Опыт амбулаторного лечения больных с тромбозами и тромбофилиями. *Терапевтический архив*. 2013; 12: 47–50.
7. Васильев С.А., Виноградов В.Л. Роль наследственности в развитии тромбозов. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2007; 3: 3–14.
8. Бернакевич А.И., Васильев С.А., Еськин Н.А. Состояние системы гемостаза у пациентов, подвергающихся эндопротезированию тазобедренного сустава. *Вестник травматологии и ортопедии*. 2009; 1: 37–9.
11. Васильев С.А., Городецкий В.М., Калинин Н.Н. Плазмаферез в комплексной терапии гиперкоагуляционного синдрома при гематогенных тромбофилиях. *Терапевтический архив*. 2002; 7: 61–4.
12. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Васильев С.А. Острая массивная кровопотеря и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. *Терапевтический архив*. 1999; 7: 5–12.
14. Ильющенко С.В., Трегубов А.А., Орел Е.Б., Рудакова В.Е., Берковский А.И., Сергеева Е.В. и др. Рецидивирующие венозные тромбозы при первичном гиперпаратиреозе – вариант тромбофилии? (описание случая). *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2004; 4: 78.
15. Зыков В.П., Комарова И.Б., Васильев С.А., Ушакова Л.В., Чучин М.Ю., Нетесова Е.В. Протромботические нарушения у детей, перенесших ишемический инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Вып. «Инсульт»*. 2009; 109(12): 18–24.
16. Виноградов В.Л., Орел Е.Б., Васильев С.А. Гипергомоцистемия как фактор тромботического риска (дискуссия). *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2009; 3: 13–20.
17. Табеева Г.Р., Васильев С.А., Азимова Ю.Э. Мигрень, ассоциированная с полиморфизмом генов свертывающей системы крови. *Неврологический журнал*. 2007; 6: 25–9.
21. Васильев С.А., Воробьев А.И., Городецкий В.М. Протокол диагностики и лечения острого ДВС-синдрома. *Проблемы гематологии*. 1999; 3: 40–3.
22. Кречетова А.В., Галстян Г.М., Васильев С.А., Орел Е.Б., Сариди Э.Ю., Гемджян Э.Г. и др. Оценка тяжести состояния больных сепсисом в динамике по соотношению фибринолитической и антикоагулянтной активности плазмы крови. *Гематология и трансфузиология*. 2009; 6: 23–8.
23. Васильев С.А., Воробьев А.И., Городецкий В.М. Терапия острого синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. *Materia Medica*. 1997; 1: 29–38.
24. Мазуров А.В., Певзнер Д.В., Власик Т.Н., Руда М.Я. Антитромботические эффекты антагониста гликопротеинов IIb/IIIa Монафрама. *Российский физиологический журнал*. 2004; 90(5): 586–99.
25. Мазуров А.В., Певзнер Д.В., Староверов И.И., Самко А.Н., Антонова О.А., Иванов В.А. и др. Результаты клинических испытаний нового антагониста гликопротеинов IIb/IIIa, Монафрама, при коронарной ангиопластике высокого риска. *Кардиология*. 2005; 45(5): 4–12.
26. Васильев С.А., Виноградов В.Л., Гемджян Э.Г. Проблема геморрагического синдрома при лечении антагонистами витамина К. *Терапевтический архив*. 2012; 7: 89–94.
27. Калинина И.И., Стахина О.В., Рыжко В.В., Цветаева Н.В., Васильев С.А., Петрова В.И. Болезнь Мошковица, хроническое рецидивирующее течение. *Терапевтический архив*. 2008; 7: 65–7.
28. Васильев С.А., Цветаева Н.В. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. В кн.: Воробьев А.И., ред. *Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови*. Руководство для практических врачей. М.: Литтерра; 2009: 485–90.
29. Воронкова Е.В., Лукина Е.А., Цветаева Н.В., Левина А.А., Сахивов Я.Д., Васильев С.А. Антифосфолипидный синдром у больного с рефрактерной тромбоцитопенической пурпурой и хроническим вирусным гепатитом (обзор литературы и описание клинического наблюдения). *Гематология и трансфузиология*. 2008; 53(4): 49–54.

См. остальные источники в References

REFERENCES

1. Vorobiev A.I., Gorodetskiy V.M., Vasiliev S.A. Hypercoagulable syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment. *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy arkhiv)*. 2002; 7: 73–6. (in Russian)
2. Vorobiev A.I., Gorodetskiy V.M., Shulutko E.M., Vasiliev S.A. *Acute massive blood loss*. Moscow: GEOTAR-media; 2001. (in Russian)
3. Vasiliev S.A., Vinogradov V.L., Karabudagova Z.K. The structure and function of platelets. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfusiologiya)*. 2010; 55(5): 4–10. (in Russian)
4. Kalinina I.I., Grzhimolovskiy A.V., Shavlokhov V.S., Karagulyan S.R., Ryzhko V.V., Shcherbakova O.V., et al. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfusiologiya)*. 2008; 53(1): 38–43. (in Russian)
5. Vasiliev S.A., Vinogradov V.L., Sminov A.N., Pogorelskaya E.P. Markova M.L. Thrombosis and thrombophilia: classification, diagnosis, treatment, prevention. *Russian medical journal (Russkiy meditsinskiy zhurnal)*. 2013; 17: 896–901. (in Russian)

6. Vasiliev S.A., Vinogradov V.L., Gemdzhyan E.G., Orel E.B., Shevelev A.A., Margolin O.V. The experience of the outpatient treatment of patients with thrombosis and thrombophilia. *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy arkhiv)*. 2013; 12: 47–50. (in Russian)
7. Vasiliev S.A., Vinogradov V.L. The role of heredity in the development of thrombosis. *Thrombosis, hemostasis and rheology. Russian journal (Tromboz, gemostaz i reologiya)*. 2007; 3: 3–14. (in Russian)
8. Buller H.R., Sohne M., Middeldorp S. Treatment of venous thromboembolism. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3(8): 1554–60.
9. Wells P.S. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5(Suppl. 1): 41–50.
10. Bernakevich A.I., Vasiliev S.A., Eskin N.A. Hemostatic system in patients undergoing hip replacement. *Bulletin of traumatology and orthopedics. Russian Journal. (Vestnik travmatologii i ortopedii)*. 2009; 1: 37–9. (in Russian)
11. Vasiliev S.A., Gorodetskiy V.M., Kalinin N.N. Plasmapheresis in the treatment of hypercoagulable syndrome in hematogenous thrombophilia. *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy arkhiv)*. 2002; 7: 61–4. (in Russian)
12. Vorobiev A.I., Gorodetskiy V.M., Vasiliev S.A. Acute massive blood loss, and disseminated intravascular coagulation. *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy arkhiv)*. 1999; 7: 5–12. (in Russian)
13. Schellong S.M. Distal DVT: worth diagnosing? Yes. *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy arkhiv)*. 2007; 5(Suppl. 1): 51–4.
14. Ilyushenko S.V., Tregubov A.A., Orel E.B., Rudakova V.E., Berkovskiy A.L., Sergeeva E.V., et al. Recurrent venous thrombosis in primary hyperparathyroidism – thrombophilia option? (description of a clinical case). *Thrombosis, hemostasis and rheology. Russian journal. (Tromboz, gemostaz i reologiya)*. 2004; 4: 78. (in Russian)
15. Zykov V.P., Komarova I.B., Vasiliev S.A., Ushakova L.V., Chuchin M.Yu., Netesova E.V. Prothrombotic disorders in children with ischemic stroke. *Journal of neurology and psychiatry. S. S. Korsakov. Issue "Stroke". Russian Journal (Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova, vypusk Insult)*. 2009; 109(12): 18–24. (in Russian)
16. Vinogradov V.L., Orel E.B., Vasiliev S.A. Hyperhomocysteinemia as a factor of thrombotic risk (discussion). *Thrombosis, hemostasis and rheology. Russian journal. (Tromboz, gemostaz i reologiya)*. 2009; 3: 13–20. (in Russian)
17. Tabeeva G.R., Vasiliev S.A., Azimova Yu.E. Migraine associated with polymorphism of the genes of blood coagulation system. *Neurological journal. Russian journal (Nevrologicheskiy zhurnal)*. 2007; 6: 25–9. (in Russian)
18. Colman R.W., Marder V.J., Clowes A.W., George J.N., Goldhaber S.Z., eds. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. Philadelphia; 2006.
19. Khan S., Dickerman J.D. Hereditary thrombophilia. *Thromb. J.* 2006; 12(4): 15–38.
20. Lee R.L., White P.D. A clinical study of the coagulation time of blood. *Am. J. Med. Sci.* 1913; 145(4): 494–503.
21. Vasiliev S.A., Vorobiev A.I., Gorodetskiy V.M. Protocol of the diagnosis and treatment of acute DIC. *Problems of Hematology. Russian Journal (Problemy gematologii)*. 1999; 3: 40–3. (in Russian)
22. Krechetova A.V., Galstyan G.M., Vasiliev S.A., Orel E.B., Saridi E.Yu., Gemdzhyan E.G., et al. Assessment of severity of sepsis patients in the dynamics of the ratio of fibrinolytic and anticoagulant activity of blood plasma. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2009; 6: 23–8. (in Russian)
23. Vasiliev S.A., Vorobiev A.I., Gorodetskiy V.M. Therapy of acute disseminated intravascular coagulation. *Materia Medica. Russian Journal*. 1997; 1: 29–38. (in Russian)
24. Mazurov A.V., Pevzner D.V., Vlasik T.N., Ruda M.Ya. Antiplatelet effects of glycoprotein IIb–IIIa antagonist Monafram. *Russian physiological journal (Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal)*. 2004; 90(5): 586–99. (in Russian)
25. Mazurov A.V., Pevzner D.V., Staroverov I.I., Samko A.N., Antonova O.A., Ivanov V.A., et al. Results of clinical trials of the new antagonist of glycoprotein IIb–IIIa, Monafram at high risk coronary angioplasty. *Cardiology. Russian Journal*. 2005; 45(5): 4–12. (in Russian)
26. Vasiliev S.A., Vinogradov V.L., Gemdzhyan E.G. The problem of hemorrhagic syndrome in the treatment of vitamin K antagonists. *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy arkhiv)*. 2012; 7: 89–94. (in Russian)
27. Kalinina I.I., Stakhina O.V., Ryzhko V.V., Tsvetaeva N.V., Vasiliev S.A., Petrova V.I. Moshkovits's disease, a chronic relapsing course. *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy arkhiv)*. 2008; 7: 65–7. (in Russian)
28. Vasiliev S.A., Tsvetaeva N.V. Thrombotic thrombocytopenic purpura. In: Vorobiev A.I., ed. Rational pharmacotherapy of diseases of the blood system. Manual for practitioners. Moscow: Litterra; 2009: 485–90. (in Russian)
29. Voronkova E.V., Lukina E.A., Tsvetaeva N.V., Levina A.A., Sakhibov Ya.D., Vasiliev S.A. Antiphospholipid syndrome in a patient with refractory thrombocytopenic purpura and chronic viral hepatitis (review of the literature and description of clinical observations). *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2008; 53(4): 49–54. (in Russian)
30. Denorme F., Langhauser F., Desender L., Vandenbulcke A., Rottensteiner H., Plaimauer B., et al. ADAMTS13-mediated thrombolysis of t-PA-resistant occlusions in ischemic stroke in mice. *Blood*. 2016; 127(19): 2337–45. doi: 10.1182/blood-2015-08-662650.

Поступила 30.01.16

Принята к печати 17.07.16

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.155.392-036.11-085-076.5

Савченко В.Г., Шипунова И.Н., Бигильдеев А.Е., Дризе Н.И., Туркина А.Г., Кузьмина Л.А.,
Сорокина Т.В., Паровичникова Е.Н.

МОДИФИКАЦИЯ СТРОМАЛЬНОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ЛЕЙКОЗАМИ ДО И ПОСЛЕ ТЕРАПИИ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Цель исследования – охарактеризовать культуральные свойства мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (ММСК) и колониеобразующих единиц фибробластов (КОЕФ), полученных из костного мозга (КМ) больных острыми лейкозами и хроническим миелолейкозом в дебюте заболевания и после терапевтического воздействия.

Материал и методы. ММСК были получены из КМ 74 больных гемобластомами. Оценивали показатели времени до нулевого пассажа, кумулятивной клеточной продукции ММСК, а также концентрации КОЕФ, полученных из КМ больных гемобластомами.

Результаты. У больных острыми лейкозами показатель времени до нулевого пассажа статистически значимо повышен в дебюте заболевания, тогда как у больных ХМЛ он сохраняется повышенным и после 3 мес терапии. Показатель суммарной клеточной продукции статистически значимо снижен в группе больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) в дебюте заболевания. Концентрация КОЕФ была статистически значимо снижена в обследованных группах больных в момент диагностики заболевания.

Ключевые слова: мультипотентные мезенхимные стромальные клетки; острый миелоидный лейкоз; острый лимфобластный лейкоз; хронический миелолейкоз; колониеобразующие единицы фибробластов.

Для цитирования: Савченко В.Г., Шипунова И.Н., Бигильдеев А.Е., Дризе Н.И., Туркина А.Г., Кузьмина Л.А., Сорокина Т.В., Паровичникова Е.Н. Модификация стромального микроокружения у больных лейкозами до и после терапии. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(3): 122–126. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-122-126