

НОВАЯ КОНЦЕПЦИЯ ГЕМОСТАЗА. КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ.

Ф.И.Атауллаханов

Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН

Во всем мире заболевания сердечно-сосудистой системы (ССЗ) являются ведущей причиной смертности и инвалидности (22.3% по данным ВОЗ за 2004 г.).

В России ситуация заметно хуже: болезни системы кровообращения на протяжении многих лет занимают первое место в общей структуре смертности (самый высокий показатель в Европе) и инвалидизации населения и составляют 57%, или 1,3 млн. человек в год, при этом почти 20% из этого числа умирают в трудоспособном возрасте (см., например, данные Госкомстата - <http://www.gks.ru/> от 20.01.2009г., таблица 1, см рис 2). При этом отчётливо видна негативная тенденция.

В своем докладе на конференции «Совершенствование медпомощи больным с сосудистыми заболеваниями» глава Минздравсоцразвития России Т. Голикова, из которого взяты приведённые цифры, подчеркнула, что потеря ВВП в России за период 2005-2015 гг. из-за преждевременных смертей от сосудистых причин может составить около 8 трлн. руб.

Речь идёт, по сути, о влиянии заболеваний сердечно-сосудистой системы на демографические и экономические показатели нашей страны в целом. В структуре причин смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации лидирующее положение занимает ишемическая болезнь сердца (55% у мужчин и 41% у женщин). При этом низкая средняя продолжительность жизни у нас в стране (мужчины - 62,5 лет, женщины – 79,5 лет) определяется так называемой «сверх-смертностью» населения в трудоспособном возрасте, потери которого более чем в 2 раза опережают потери (естественную убыль) населения в целом.

Нарушения свертывания крови играют лидирующую роль в развитии ССЗ. Традиционно в качестве основных проявлений ССЗ рассматривают: в неврологии все варианты преходящих нарушений мозгового кровообращения вплоть до инсульта, в кардиологии – все варианты стенокардии, вплоть до инфаркта.

Но важность диагностики и терапии нарушений свертывания значительно шире, чем только ССЗ. Многочисленные патологические состояния, не обязательно напрямую обусловленные или связанные с гемостазом, могут приводить в конечном итоге к разбалансированию гемостатической системы. Тромбоз или диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови могут быть непосредственной причиной смерти в самых разных случаях: при раке, сепсисе, травме или хирургическом вмешательстве. Нарушения свертывания играют важнейшую роль в потере трудоспособности при целом ряде заболеваний, в таких, казалось бы, далеких от кардиологии областях, как эндокринология (при сахарном диабете), глазные болезни (слепота – тромбоз сосудов сетчатки), могут привести к летальному исходу при острых и массивных кровопотерях (травмы, боевые действия), а также в акушерстве и гинекологии.

Корректная диагностика нарушений свертывания крови является общемировой проблемой. Традиционные методы диагностики — протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время и другие — обладают низкой чувствительностью и специфичностью: т.е. они не позволяют детектировать нарушения, а если они показывают нарушение, то на самом деле его может не быть. Поэтому в последние годы во всем мире идет активное создание новых методов; и основная линия этого поиска — стремление создать корректную экспериментальную модель гемостаза и тромбоза, приблизить свертывание *in vivo* к ситуации *in vitro*. Это то, что в современной литературе называют глобальными тестами гемостаза.

В мире существуют два коммерчески доступных глобальных теста гемостаза: тест генерации тромбина и тромбэластография. Однако, у этих методов есть два недостатка: 1) они также плохо чувствуют протромботические изменения и 2) их физиологическая интерпретация непонятна, так как постановка эксперимента не соответствует условиям *in vivo*.

Свертывание в организме протекает неоднородно. Иначе говоря, формирование сгустка происходит не только во времени, но и в пространстве. Рост сгустка запускается сложным белковым комплексом (т.н., «внешней» теназой) на поврежденной сосудистой стенке, распространяется с участием фермента протромбиназы на активированных тромбоцитах в объеме плазмы и тормозится реакциями с участием тромбомодулина на

здоровом эндотелии. Адекватное изучение этих процессы с помощью гомогенных методов невозможно.

Наши исследования пространственной динамики свертывания крови привели к созданию нового метода, одинаково хорошо чувствительного как к гипо-, так и к гиперкоагуляционным состояниям. В основе метода лежит активация свертывания на стенке измерительной кюветы с помощью специально сформированного нанопокртия, содержащего главный белок-активатор свертывания в организме – тканевой тромбопластин. Толщина покрытия (30-50 нм) и его композиция подобраны так, что поверхность может запустить активацию свертывания, идентичную развивающейся в организме в месте повреждения стенки сосуда. Пространственная динамика роста фибринового сгустка на нанопокртии непрерывно регистрируется с помощью видеосистемы и анализируется на компьютере, формирующем изображение по картине светорассеяния. На получаемой серии изображений хорошо видно, как меняются размеры, форма и плотность сгустка во времени (рис 3).

Исследования пространственной динамики свертывания крови были начаты нами около 15 лет назад. Впоследствии метод регистрации формирования фибринового сгустка по светорассеянию был успешно развит и позволил получить ряд важных результатов по регуляции процесса свертывания

С 2002 г. метод исследования пространственной динамики свертывания успешно применяется нами в клинике. Накопленный к настоящему времени солидный клинический материал на больных преимущественно гематологического профиля позволяет утверждать, что метод измерения пространственной динамики свертывания способен выявлять такие нарушения в плазменной системе гемостаза, которые недоступны для существующих ныне подходов и служит, как минимум, важным дополнением к существующим методам диагностики. Измеряя наиболее физиологичные характеристики процесса свертывания, метод одинаково хорошо чувствителен как к состояниям с пониженной, так и с повышенной свертываемостью.

Например, метод исключительно чувствителен к гемофилиям А, В и С и позволяет получить важную информацию о причинах кровоточивости при этих заболеваниях.

Основным принципом лечения больных гемофилией является проведение своевременной адекватной заместительной гемостатической терапии факторами свертывания VIII и IX, позволяющий восполнить дефицит фактора до необходимого уровня [Протоколы ведения больных: болезнь Виллебранда (ГОСТ Р 52600.1-2008) Гемофилия (ГОСТ Р 52600.3-2008). Москва: НЬЮДИАМЕД, 2009]. Такой подход требует регулярного контроля состояния гемостаза с обязательным определением активности дефицитного фактора. Однако важно знать, не только какой уровень фактически достигается после введения концентрата фактора, но и как при этом меняется общий статус системы свертывания. Эта необходимость возникает, поскольку каждый пациент имеет индивидуальные особенности распределения и метаболизма факторов свертывания.

Исследование пространственной динамики свертывания плазмы крови больных гемофилией – единственный метод, который позволяет оценить общий гемостатический потенциал системы свертывания и рассчитать индивидуальную оптимальную дозировку и периодичность введения концентрата дефицитного фактора. На **рис 4** представлен пример исследования пространственной динамики свертывания у больного тяжелой формой гемофилии А при заместительной терапии фактором VIII.

Уникальность метода пространственной динамики заключается в высокой чувствительности к гиперкоагуляционным состояниям различного генеза. Он активно используется в отделении реанимации и интенсивной терапии Гематологического научного центра РАМН для мониторинга состояния системы свертывания крови при сепсисе и септическом шоке, позволяя отслеживать различные стадии ДВС синдрома и эффект проводимой лекарственной терапии, направленной на корректировку системы гемостаза. Метод высокочувствителен к гиперкоагуляционным состояниям, возникающим при химиотерапии онкологических заболеваний, при этом становится возможным назначение своевременной антикоагулянтной терапии для предотвращения возможного тромбоза. На **рис 5** приведены характерные примеры пространственного роста сгустка при гиперкоагуляционных состояниях, вызванных различными патологическими процессами.

Рис 5 даёт более широкое представление о возможностях метода исследования пространственной динамики роста сгустка. Для каждого заболевания имеется «свой» рисунок, свой «пространственно-динамический портрет», характеризующий работу системы свертывания как в целом, так и на отдельных стадиях – активации, фазы роста сгустка и др. При этом компьютерный анализ способен «on line» указать на возможные механизмы выявленных нарушений.

Важно, что имеющиеся клинические данные позволяют утверждать, что метод пространственного роста сгустка способен не только эффективно фиксировать уже «состоявшиеся» нарушения, но и с высокой вероятностью указывать на возможность их возникновения, т.е. обладает колоссальным прогностическим потенциалом.

Именно это обстоятельство делает из весьма оригинальной и интересной отечественной разработки поистине уникальный наукоёмкий и высокотехнологичный современный диагностический метод, без всяких скидок, мирового класса.

Перспективность и эффективность предлагаемого метода были высоко оценены и на государственном уровне. Проект, предполагающий разработку и широкое внедрение метода в клиническую практику, был поддержан Государственной Корпорацией «Роснано» (<http://www.rusnano.com/Post.aspx/Show/26227>). В рамках проекта были проведены многочисленные научные и технологические экспертизы (в том числе, международные, подтвердившие самый высокий класс разработок), сделаны исследования рынка, разработан план работ, проведена оценка интеллектуальной собственности.

Проект предусматривает создание опытного и серийного производства приборов и расходных материалов, проведение технических и клинических испытаний, сертификацию и лицензирование производства, организацию продажи и технической поддержки приборов, обучение специалистов, маркетинговые мероприятия – организацию выставок и конференций, издание специальной литературы и т.п. В проекте участвуют государственные научные институты и коммерческие предприятия.

В результате реализации проекта наша страна первой в мире получит возможность массовой ранней диагностики тромбофилий и других патологических состояний и заболеваний, сопряженных с нарушениями гемостаза.

Разработанный метод представляется перспективным в качестве диагностического подхода. Накопленный задел, отраженный в публикациях в ведущих отечественных и зарубежных журналах, позволяет предположить, что он как минимум не уступает лучшим существующим методам по своей способности определять нарушения свертывания и коррелировать с кровотечениями. Наши результаты указывают на его способность регистрировать не только антикоагулянтные, но и прокоагулянтные изменения в системе гемостаза. Аналогов предлагаемого метода не существует.

Разработанный прибор, основанный на этом методе, позволяет быстро и эффективно оценивать состояние системы гемостаза. Метод и прибор позволяют существенно повысить качество диагностики нарушений системы гемостаза и снизить смертность и уровень инвалидизации среди людей с нарушениями свертывающей системы крови, а также в случаях сепсиса, травмы, рака, тяжелых кровопотерь, любых существенных операционных вмешательств.

Ввиду острой социальной значимости диагностики состояний, угрожаемых по тромбозам, представляется целесообразным проводить активную профилактическую диагностику всем лицам, страдающим ССЗ, со склонностью к развитию тромботических состояний.

Такой «скрининговый» подход является самым современным и эффективным методом снижения смертности от соответствующих заболеваний. Например в Японии, где самая высокая в мире заболеваемость раком желудка, ввели обязательную ежегодную эндоскопию для лиц пожилого возраста (например, <http://medvestnik.ru/archive/2008/34/1724.html>). По истечении нескольких лет в этой стране – при самой высокой в мире заболеваемости самая низкая в мире смертность от рака желудка. В Великобритании, где каждый год от тромбозов умирает 25 тыс. пациентов, уже вводится программа обязательного обследования на предмет выявления тромбозов вен нижних конечностей для всех пациентов, поступающих в стационары (<http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/8480656.stm>).

В связи с острой социальной и экономической значимостью проблемы для нашей страны, с учетом опыта других стран, а также возможностью применения и широкого внедрения самых современных диагностических и лечебных технологий в практическую медицину, мы полагаем целесообразным формирование Федеральной целевой программы «Тромбозы и гиперкоагуляционные состояния: профилактика, диагностика, лечение».

Введение такой Федеральной целевой программы в нашей стране с использованием уникального диагностического опыта российских специалистов даст возможность переломить негативный тренд статистики смертности от ССЗ в России, значительно продлить среднюю продолжительность жизни и увеличить долю трудоспособного населения.