

# Отечественные тромбoplastины с аттестованным МИЧ

А.А. Козлов, Н.Д. Качалова, Т.М. Простакова

Гематологический научный центр Российской академии медицинских наук, Москва

**В** настоящее время не подлежит сомнению эффективность применения пероральных антикоагулянтов — антагонистов витамина К (АВК) при лечении венозных тромбозов и тромбоэмболий легочной артерии. Эти препараты с успехом используют для предупреждения тромбоэмболических осложнений любого генеза. В отличие от других лекарственных средств, тормозящих формирование фибрина (гепарин, дефибринаторы), пероральные антикоагулянты препятствуют образованию в гепатоцитах полноценных в коагуляционном отношении факторов II, VII, IX и X, вызывая состояние гипокоагуляции. Противотромботическое действие считается полноценным, когда снижается концентрация всех четырех факторов свертывания. Трудности при лечении пероральными антикоагулянтами заключаются в необходимости выбора такой оптимальной дозы препарата, которая обеспечивала бы предотвращение тромбообразования, не вызывая при этом кровотечения. На протяжении всего клинического применения непрямых антикоагулянтов основным методом контроля является определение продолжительности протромбинового времени (ПВ) по методу Quick. В настоящее время для проведения этого теста в мире используется около 30 тромбoplastинов, которые получают из разных источников (кадаверный мозг человека, мозг быка, кролика или плацента человека), а также рекомбинантные. Различные реагенты тромбoplastина неодинаково чувствуют дефекты свертывания крови и в разной степени факторы PIVKA (образованные в результате блокирования синтеза витамина К антикоагулянтами). Дополнительные сложности появляются в связи с различной интерпретацией определения ПВ, которое выражают различными способами: как время свертывания в сек, протромбиновое отношение, протромбиновый индекс в %, протромбин по Квику в %, международное нормализованное отношение (МНО), определенное с помощью Международного индекса чувствительности (МИЧ). Для обеспечения эффективной профилактики тромбоэмболий и уменьшения риска кровотечений Британское общество гематологов в 1984 г. рекомендовало считать терапевтическим уровень МНО от 2,0 до 4,5. В 1994 г. Американская ас-

социация исследователей сердца рекомендовала снизить степень антикоагуляции и поддерживать МНО на уровне 2,0-3,5. По данным других авторов, при наличии высокого риска кровотечений МНО можно поддерживать на уровне 2,0-3,0. Таким образом, для мониторинга антикоагулянтной терапии необходимо иметь тромбoplastины с аттестованным МИЧ. За рубежом в настоящее время все фирмы выпускают тромбoplastины только с установленным МИЧ, в нашей стране до недавнего времени МИЧ не определяли. В настоящее время в России тромбoplastины с определенным МИЧ выпускают фирмы РЕНАМ (Москва), Медиолаб (Москва). Задача нашего исследования заключалась в изучении тромбoplastинов, выделенных из мозговой ткани кроликов, фирмы РЕНАМ, для которых был определен МИЧ. Результаты исследований ПВ с тромбoplastинами РЕНАМ сравнили с данными, полученными с применением ряда зарубежных тромбoplastинов фирм Dade (США), Behring (Германия) Diamed (Швейцария), а также фирмы Медиолаб (Россия). Используемые в работе реагенты тромбoplastина были изготовлены из различного сырья (мозг кролика и плацента человека). ПВ выражали двумя способами: в единицах МНО и в сек. Исследование выполнено на плазме 28 пациентов, которым были показаны реконструктивные операции на сердце. Из них с диагнозом инфекционный эндокардит и порок митрального и/или аортального клапанов было 12 человек. Этим больным была показана и произведена операция протезирования митрального и/или аортального клапанов механическими протезами Микс, Эмикс и Мединж. С диагнозом ревматизм и состоянием после замещения митрального и/или аортального клапанов (нарушение функции протезов) было 16 человек. Эти пациенты были оперированы повторно, с реимплантацией протезов Микс и пластикой трикуспидального клапана. В качестве контроля исследован пул нормальных донорских плазм (10 доноров). Исследование проводили в течение нескольких месяцев, поэтому и пациенты, и реагенты тромбoplastина были разными. Плазму больных исследовали на 7-14-е сутки после операции, в период после отмены гепарина и перехода на лечебные дозы перорального

антикоагулянта фенилина. После взятия крови из вены в специальные пробирки Vacuett с 3,8% цитратом натрия в соотношении 1:9, плазму отделяли центрифугированием при 2000 g в течение 10 минут и проводили определение ПВ с помощью различных реагентов тромбопластина. Результаты определения ПВ в сек сильно различались при использовании разных тромбопластинов и поэтому не могли быть использованы для проведения контроля за АВК терапией. Например, значения ПВ пула плазмы доноров менялись от 11,0 до 17,5 сек, а у больных диапазон колебаний результатов теста ПВ был еще больше, от 21,8 до 58,6 сек. При выражении результатов этого же исследования в единицах МНО данные, полученные при анализе разными реагентами, становились сопоставимыми. Так, у тех же больных колебания значения МНО было уже в гораздо более узком диапазоне от 3,11 до 4,26. Таким образом, выражение ПВ в значениях МНО позволило провести адекватное сравнение результатов терапии независимо от производителя тромбопластина, его серии и источника сырья. Стандартизация лабораторного реагента в системе МИЧ учитывает чувствительность тромбопластинов к действию непрямых антикоагулянтов и приводит эту чувствительность к единому стандарту. Полученные данные показывают также, что близкие значения МНО удастся получить только с использованием реагентов, имеющих низкий МИЧ (ниже 1,2). Это тромбопластины фирмы Behring (Германия) и РЕНАМ (Москва). Значения МНО, полученные с использованием менее чувствительного тромбопластина фирмы Diamed (Швейцария), у ряда пациентов имели тенденцию к занижению значения МНО в сравнении с реагентом Behring. Для более четкого выявления различий специально были взяты реагенты с широким диапазоном чувствительности (МИЧ от 1,1 до 2,52). Контролем в данном исследовании были значения МНО, полученные с реагентом фирмы Behring (МИЧ 1,1). Сравнение значений МНО, полученных с тромбопластинами фирмы Behring (МИЧ 1,1) и фирмы РЕНАМ (МИЧ ниже 1,5), показало, что в обоих случаях МНО соответствуют уровню показаний в период постоперационного контроля. Уровень МНО находился в диапазоне 2,6-4,0. При использовании для анализа тромбопластина фирмы Dade (США) с высоким МИЧ (2,52), значение МНО у трех пациентов было выше контроля (с тромбопластином Behring, МИЧ 1,1) и составило 3,52-4,64. Эти результаты показали, что исследование ПВ с использованием реагентов с высоким значением МИЧ значительно отличаются от значений, полученных с более чувствительными тромбопластинами. Эти результаты указывают также на то, что зарубежные фирмы-производители, выпуская диагностические реагенты с разной чувствительностью, предполагают

разную область их применения, что следует учитывать при закупке данного реагента медицинскими учреждениями. Для мониторинга лечебного действия пероральных антикоагулянтов необходимо приобретать только тромбопластины с низким МИЧ, что указывает на их высокую чувствительность к факторам свертывания. Клинически такая разница в результатах тестирования ПВ плазмы больных может привести или к увеличению дозы непрямых антикоагулянтов или к снижению этой дозы. Это, в свою очередь может вызвать кровотечение или тромбоз. Знание уровня показателя МИЧ тромбопластина, применяемого для диагностики, очень важно клиницисту при выборе дозы терапии непрямыми антикоагулянтами и для проведения последующего контроля за результатами этой терапии. Для контроля терапии непрямыми антикоагулянтами фирма РЕНАМ изготовила также высокочувствительный комбинированный тромбопластин, тромбопластин-кальциевую смесь (ТКС), который не уступает по своей чувствительности к проводимой терапии аналогичному зарубежному реагенту фирмы Behring — Thromborel S. Значение МИЧ, аттестованное у двух реагентов ТКС фирмы РЕНАМ, составило 1,07 и 1,15 и было сопоставимо с этим показателем для реагента ТКС фирмы Behring (1,1). Исходная активность тромбопластина с пулом донорской плазмы у реагентов отличалась. Активность реагента Thromborel S составила 11,1 сек, а ТКС РЕНАМ имел меньшую активность: 13,6 и 15,0 сек. Это исследование показало, что активность тромбопластинов, т.е. продолжительность ПВ в сек, не столь существенна для оценки качества реагента, а главным является его чувствительность к факторам протромбинового комплекса (VII, II, V, X) и прежде всего к ф. VII. На отечественном рынке диагностических систем широко применяются реагенты тромбопластина, выделенные из мозга кроликов. Для сравнительного изучения были взяты 3 тромбопластина с аттестованным показателем МИЧ фирмы РЕНАМ и ТКС фирмы Медиолаб. МИЧ реагента Медиолаб равнялся 1,0, для сравнения с ним взяли реагенты тромбопластина РЕНАМ с диапазоном МИЧ от 1,15 до 1,51. Исследование выполнено на плазмах 5 пациентов отделения реконструктивной хирургии в стабильной фазе лечения и в стадии подбора дозы препарата. Полученные результаты показали высокую чувствительность к фенилину всех реагентов тромбопластина, выделенных из мозга кроликов. Значения МНО, полученные при использовании этих реагентов, были практически одинаковыми. Следовательно, сравниваемые тромбопластины одинаково чувствуют как стабильную фазу лечения непрямыми антикоагулянтами, так и его начальную фазу, и врачу-лаборанту легко сопоставлять результаты терапии, проводя анализ любым из представленных реагентов тромбопластина.