# XXVII Конгресс Международного общества по тромбозу и гемостазу

## Середавкина Н.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 34A

В статье представлена информация о XXVII Конгрессе Международного общества по тромбозам и гемостазу, состоявшемся в июле 2019 г. в Мельбурне (Австралия). Это ведущий в мире форум по тромбозу и гемостазу, а также по причинам кровотечений и их клиническим проявлениям. Он объединяет всех специалистов, которые по роду своей деятельности имеют отношение к этой проблеме.

**Ключевые слова:** XXVII Конгресс Международного общества по тромбозу и гемостазу.

Контакты: Наталия Валерьевна Середавкина; n seredavkina@mail.ru

**Для ссылки:** Середавкина НВ. XXVII Конгресс Международного общества по тромбозу и гемостазу. Современная ревматология.

2020;14(1):118–124. **DOI:** 10.14412/1996-7012-2020-1-118-124

# 27th Congress of the International Society on Thrombosis and Hemostasis Seredavkina N.V.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatogy, Moscow 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

The paper presents information on the 27<sup>th</sup> Congress of the International Society on Thrombosis and Hemostasis, which was held in Melbourne (Australia) in July 2019. This congress is the world's leading forum on thrombosis and hemostasis, as well as on the causes of bleeding and their clinical manifestations. It unites all specialists who are relevant to this problem.

Keywords: 27th Congress of the International Society on Thrombosis and Hemostasis

Contact: Natalia Valerievna Seredavkina; n\_seredavkina@mail.ru

For reference: Seredavkina NV. 27<sup>th</sup> Congress of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal. 2020;14(1):118–124 (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-118-124

В июле 2019 г. в городе Мельбурн, Австралия, состоялся XXVII Конгресс Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis Congress, далее - Конгресс ISTH). Это ведущий форум, посвященный тромбозу и гемостазу, а также причинам кровотечений и их клиническим проявлениям, объединяющий всех специалистов, которые по роду своей деятельности имеют отношение к данной проблеме. Его история ведется с 1969 г., когда группа в составе 175 ученых-врачей положила начало организации, которая в настоящее время насчитывает более 5 тыс. членов из 102 стран мира. Впервые за свое существование Конгресс ISTH проводился в Австралии и впервые в новом формате в сотрудничестве с Комитетом по науке и стандартизации Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH Scientific and Standartization Committee), как полностью интегрированный ультрасовременный форум, который является воплощением девиза ISTH 2019: «Изучение. Открытие. Исходы» [1].

Ведущие мировые эксперты по тромбозу, гемостазу и сосудистой биологии собрались вместе, чтобы представить новейшие достижения, результаты научных исследований и обсудить последние предложения, направленные на улучшение качества лечения пациента. Через обширную сеть образовательных сессий, постерных докладов и устных сообщений, современных лекций и медицинских промыш-

ленных выставок Конгресс ISTH проводит важное научное обсуждение, формирует предпочтения в диагностике и лечении нарушений свертывающей системы крови, а также фокусирует внимание на сложных в отношении как диагностики, так и патогенеза, неясных состояниях, относящихся к системе свертывания крови, способствует развитию молодых специалистов в этой области, обучению врачей и ученых, работающих в системе здравоохранения, в какой бы стране они ни жили, формируя «общий» медицинский «коммуникативный язык» и подход к фундаментальной и клинической науке по всему миру [2].

Все устные доклады, постерные презентации и абстракты были разделены на следующие категории: 1) артериальный тромбоэмболизм; 2) коагуляция и антикоагуляция; 3) малоинвазивные диагностические тесты и ОМИКс-технологии (собирательное название для ряда современных технологий, применяемых в молекулярной биологии и основанных на достижениях геномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики); 4) фибринолиз и протеолиз; 5) гемофилия и кровотечения (включая гемотрансфузии); 6) иммуноопосредованные тромбозы и сосудистая биология; 7) тромбозы в практике среднего медицинского персонала и педиатрии; 8) нарушения функции тромбоцитов, связь тромбоцитов и мегакариоцитов с патологией свертывания крови; 9) женское здоровье и взаимосвязь с проблемами нарушения гемостаза.

Были представлены результаты нескольких работ, затрагивающих проблемы диагностики и лечения антифосфолипидного синдрома (АФС).

Группа ученых под руководством профессора S. Zuily (Франция) доложила о значении тромбоцитопении при АФС [3]. В их исследование были включены 190 пациентов: 85 – с изолированным АФС, 48 – с вторичным АФС на фоне системной красной волчанки (СКВ), 52 позитивных по антифосфолипидным антителам (аФЛ) пациента без ревматических заболеваний и 5 больных СПИДом с аФЛ. Тромбоцитопения была зарегистрирована у 51 из 190 больных (27%) и ассоциировалась с такими проявлениями, как СКВ, наличие волчаночного антикоагулянта (ВА), позитивность по всем трем типам аФЛ (тройная позитивность), микроангиопатический АФС, АФС-нефропатия, Кумбс-позитивная гемолитическая анемия, наличие антител к домену 1 бета-2гликопротеина 1 (aD1). Авторы подчеркнули, что тромбоцитопения в сочетании с высокой артериальной гипертензией являлась фактором риска такого осложнения, как тромбоз, либо потери беременности, либо смертельного исхода у больных АФС.

Принято считать, что наличие аФЛ класса IgM связано либо с инфекцией, либо с неопластическими заболеваниями и требует проведения онкопоиска и поиска хронических инфекций. По данным Т. Sato и соавт. [4], длительно сохраняющиеся высоко позитивные уровни IgM-антител к кардиолипину (аКЛ), IgM-антител к бета-2-гликопротиену 1 (аВ2ГП1) или IgM-антител к комплексу фосфатидилсерин/протромбин (аПс/Пт), наряду с тройной позитивностью по аФЛ, ассоциируются с высоким риском тромбоза у больных изолированным АФС.

N. Ohnishi и соавт. [5] представили новый биологический маркер — комплекс протромбин / главный комплекс гистосовместимости II типа — как новую иммунную цель для присоединения а $\Phi$ Л (в частности, а $\Pi$ с/ $\Pi$ т) на поверхности прокоагулянтных моноцитов, участвующих в патогенезе А $\Phi$ С.

V. Dufrost (Франция) осветила вопросы применения прямых пероральных антикоагулянтов (ППАК) при АФС [6]. Первое описание случая назначения дабигатрана и ривароксабана трем больным АФС было опубликовано J.K. Schaefer и соавт. в августе 2014 г.

Далее последовательность изучения эффективности ППАК при АФС включала следующие этапы:

- исследование RAPS (H. Cohen и соавт. «Ривароксабан в сравнении с варфарином в терапии A $\Phi$ C с CKB и без нее», сентябрь 2016 г.);
- метаанализ №1 (V. Dufrost и соавт., декабрь 2016 г.). Первоначальные результаты были не обнадеживающими: риск тромбоза на фоне лечения ривароксабаном оказался в 7 раз выше, чем при использовании варфарина;
- модифицированное исследование ASTRO-APS (S.C. Woller и соавт. «Апиксабан во вторичной профилакти-ке тромбозов у больных А $\Phi$ C», январь 2018 г.);
- исследование TRAPS (V. Pengo и соавт. «Сравнительная оценка эффективности и безопасности ривароксабана и варфарина у больных АФС высокого риска», сентябрь 2018 г.);
  - метаанализ №2 (V. Dufrost и соавт., 2019) [6].

Данная работа включала анализ 53 публикаций (5 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований,

16 описаний серий случаев, 24 описания случаев и 9 абстрактов). Всего в них было включено 522 пациента с АФС (в 42% случаев он сочетался с СКВ), с венозными (у 90%) и артериальными (у 25%) тромбозами в анамнезе. У 40% больных выявлена тройная позитивность по аФЛ. Ривароксабан получали 70% больных, дабигатран — 29%, апиксабан — 3%. Несмотря на терапию, в процессе лечения у 522 больных зарегистрировано 86 (16%) случаев рецидива тромбоза. Рецидивы тромбозов ассоциировались с высоким уровнем аФЛ, тройной позитивностью, большой длительностью болезни, артериальными тромбозами и тромбозами микроциркуляторного русла. Результаты метаанализа позволили прийти к выводу, что у пациентов с АФС группы высокого риска (перенесших артериальный тромбоз и/или имеющих микроангиопатический вариант АФС, с тройной позитивностью по аФЛ) на фоне терапии ППАК риск рецидива тромбоза в 3 раза выше, чем при использовании варфарина. Европейское агентство лекарственных средств выразило некоторые опасения по поводу использования ППАК у больных АФС, в основном с тройной позитивностью по аФЛ. Исследователи представили проект Международного регистра получающих ППАК больных АФС. Данное исследование было одобрено на Европейском форуме по антифосфолипидным антителам. Главные задачи работы регистра – мониторинг эффективности и безопасности ППАК при АФС и поиск терапевтического окна для ППАК у больных АФС.

D. Yin и соавт. (Нидерланды) [7] доложила о результатах многоцентрового исследования диагностического и клинического значения aD1 у больных AФС. Основным кофактором для аФЛ является В2ГП1, который состоит из 5 доменов. В2ГП1 может присоединяться к негативно заряженным фосфолипидам на поверхности клетки посредством домена 5, при этом нативная закрытая форма В2ГП1 может перейти в открытую Ј-образную форму, экспонируя специфический эпитоп на домене 1. Распознавание аФЛ данного эпитопа на домене 1 является патогенетическим звеном каскада АФС, что было подтверждено in vitro и in vivo (мышиные модели) и в клинических исследованиях. Распознавание аФЛ других доменов В2ГП1 не имело значения в отношении развития тромбоза. В исследование были включены 1005 больных из 8 европейских центров. Результаты показали, что выявление aD1 ассоциируется с более высоким риском развития клинических проявлений АФС. Более высокое отношение шансов у позитивных по аD1 пациентов с тройной позитивностью по аФЛ по сравнению с теми, кто имел только тройную позитивность, продемонстрировало, что определение IgG-aD1 можно использовать как один из факторов, позволяющих идентифицировать пациентов группы высокого риска.

Профессор S. Zuily (Франция) [8] представил пленарную лекцию об ассоциации аФЛ с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) во время беременности и послеродового периода. ДВС-синдром — редкое осложнение беременности, встречается с частотой три случая на 1000—10 000 беременных женщин. Его наиболее частыми причинами являются печеночная недостаточность, травма, онкологическое заболевание, сепсис, панкреатит, отравление или токсическое воздействие, острое кровотечение в родах, отслойка плаценты, преэклампсия/эклампсия/НЕLLP-синдром, длительное нахождение мертвого плода в утробе матери, септический аборт / внут-

габлица 1. Дифференциально-диагностическое значение тромбоцитопении в различных клинических ситуациях lable 1. Differential diagnostic value of thrombocytopenia in various clinical situations

•							
Возможные причины тромбоцитопении	Факторы риска	Локализация тромбоза	Уровень фибриногена	Гемолитическая анемия	Шистоциты	Шистоциты Тромбоцитопения Антитела	Антитела
КАФС	АФС, СКВ	Мелкие/крупные сосуды N/↑	N/↑	+1	+1	+	аФЛ
НЕLLР-синдром	Беременность	Мелкие сосуды	N/↑	+	+1	+++	1
Преэклампсия/эклампсия	*	*	N/↑	+	+1	++	1
ДВС-синдром	Множественные	*	<b>→</b> /N	+1	+1	++	1
TTII, FYC	Онкология, сепсис	*	N/↑	+	++	<b>+</b>	Анти-ADAMATS-13
ГИТ	Гепарин	Мелкие/крупные сосуды N	Z	1	+1	++	Антитела к фактору IV
ИТП	СКВ, вирусы	Нет (кровотечение)	Z	+1	I	+ +	Антинуклеарный фактор и др. (СКВ)
Гестационная	III триместр	Нет	Z	1	I	+	I
Индуцированная терапией	Лекарственные препараты	Нет	Z	1	1	+	1
	4 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1		:		,	1	

 идиопатическая тромбоцитопеническая Примечание. КАФС – катастрофический АФС; HELLP-синдром – синдром, включающий повышение уровня печеночных ферментов, гемолиз, тромбоцитопению; ТТП – тромботиhemolyticcommonly, - thrombotic thrombocytopenic purpura; HUS occurs rarely, does not occur, «±» «+» — встречается часто, «++» — встречается очень часто. гепарин-индуцированная тромбоцитопения; ИТП platelets; TTP normal  $\mathbb{Z}$ liver enzymes, heparin-induced thrombocytopenia; ITP - idiopathic thrombocytopenic purpura;  $*\pm$ » — встречается редко, elevated гемолитико-уремический синдром; ГИТ - He catastrophic antiphospholipid syndrome; Высокий, «--» ческая тромбоцитопеническая пурпура; ГУС uremic syndrome; HIT -«++» – very commonly. Note. CAFS пурпура;

риматочная инфекция, эмболия околоплодными водами / острая жировая дистрофия печени. Отслойка плаценты, преэклампсия/эклампсия/HELLP-синдром, мертворождение / длительное нахождение мертвого плода в утробе матери — те ситуации, когда АФС и ДВС-синдром могут сочетаться.

Особое значение при беременности может играть тромбоцитопения. Дифференциальная диагностика причин тромбоцитопении представлена в табл. 1.

При выявлении тромбоцитопении у беременных предложен следующий алгоритм действий:

- 1) при наличии клинической картины ДВС (гипотензии, диффузной кровоточивости, кровоизлияний, олигурии) и подтвержденном АФС: экстренное родоразрешение + трехкомпонентная схема терапии: гепарины, глюкокортикоиды, внутривенный человеческий иммуноглобулин;
- 2) при наличии клинической картины ДВС, но отсутствии АФС:
  - экстренное родоразрешение,
- инфузии компонентов крови в соответствии с протоколом,
- терапия сопутствующих состояний и возможных причин,
  - повторить исследование показателей крови,
  - мультидисциплинарный подход;
- 3) при отсутствии клинических проявлений ДВС, если тромбоцитопения изолированная в отсутствие любых других патологических симптомов, исключить другие причины;
  - 4) при отсутствии клинических проявлений ДВС:
  - клиническое и лабораторное обследование,
- оценить возможность обследования и ведения пациентки по месту жительства,
  - заполнить шкалу ISTH для оценки риска ДВС,
- при низком риске ДВС продолжить амбулаторное наблюдение,
- при высоком риске ДВС рассмотреть случай на мультидисциплинарном консилиуме, обсудить раннее назначение компонентов крови и поддерживающих мер, продолжить наблюдение.

Таким образом, КАФС и ДВС-синдром могут иметь сходные клинические проявления, при наличии тромбоцитопении риск развития ДВС-синдрома резко возрастает. Беременные с ДВС и клиническими проявлениями АФС обязательно должны быть обследованы на наличие аФЛ, при позитивном результате необходимо немедленно начать специфическое лечение.

Международная научно-исследовательская биофармацевтическая компания Такеdа спонсировала симпозиум «Роль системы протеина С в нарушениях системы гемостаза и ее вклад в терапию неотложных состояний» [9—11]. Наследственный дефицит протеина С может проявляться следующими состояниями: тяжелый дефицит протеина С в 1-5% случаев вызывает неонатальную фульминантную пурпуру, умеренный дефицит (гетерозиготная мутация в гене PROC) примерно в 50% случаев сопровождается 5-10-кратным повышением риска венозных и артериальных тромбозов. Уровень активности протеина С зависит от воз-

**Таблица 2.** Факторы, влияющие на результат определения уровня протеина C **Table 2.** Factors influencing protein C levels

Влияющая субстанция/состояние	Антигенный анализ	Коагулометрический анализ	Хромогенный анализ
Нефракционированный гепарин	-	<b>↑</b>	-
Низкомолекулярные гепарины	-	-	-
Варфарин или дефицит витамина К	— или ↓	$\downarrow\downarrow$	<b>↓</b>
Прямые ингибиторы тромбина	-	<b>↑</b>	-
Прямые ингибиторы Ха	-	<b>↑</b>	-
†активности фактора VIII	-	$\downarrow\downarrow$	_
Присутствие ВА	-	↑ или ↓↓	-
Мутация Лейдена	_		_

**Примечание.** «—» — нет влияния; « $\uparrow$ » — повышает результат теста; « $\downarrow$ » — снижает результат теста.

**Note.** « $\rightarrow$ » – no effect; « $\uparrow$ » – increases the test result; « $\downarrow$ » – reduces the test result.

раста: у здоровых новорожденных он составляет 25-40 МЕ/дл, в возрасте 6 мес — увеличивается до 60 МЕ/дл и к пубертатному периоду достигает «взрослых» значений 65-135 МЕ/дл. Выделяют два типа наследственного дефицита протеина С: тип І (75–80% случаев; количественный – снижение уровня и активности протеина C) и тип II (качественный – снижение активности протеина С при нормальном содержании антигена протеина С). Второй тип разделяют на два подтипа: дефицит протеина С На (24,5%) характеризуется дефектом в структуре сайта активации или активного сайта, дефицит протеина С ІІЬ (0,5–1,0%) характеризуется нарушениями в структуре самого субстрата протеина С, его поверхности или связи с кофактором. Для диагностики дефицита протеина С существует три метода: хромогенный анализ активности (выявляет типы I и IIa), коагулометрический анализ активности (типы I, IIa и IIb) и антигенный анализ (тип I). Для подтверждения выявленного дефицита необходимо повторить исследование через 4-8 нед. На результаты определения протеина С могут оказывать влияние различные факторы, представленные в табл. 2.

Основные компоненты тактики лечения включают заместительную терапию протеином С, реже назначается антикоагулянтная терапия как дополнительный или самостоятельный метод терапии. Долгосрочная заместительная терапия протеином С эффективна и не сопровождается кровотечениями и другими неблагоприятными реакциями (НР), однако ее стоимость предельно высока. Начальная доза концентрата протеина С составляет 100 Ед/сут, при стабилизации состояния можно снизить количество инфузий с 1 раза в сутки до 2 раз в неделю, но оптимальная доза и кратность введения не установлены. Подкожно вводить препарат нельзя, также в связи с высоким риском тромбоза и сепсиса запрещен центральный венозный доступ. Для контроля эффективности лечения исследуют Д-димер, а также активность протеина С (ее целевой уровень составляет >25 Ед/мл для хромогенного анализа, 0,05-0,1 Ед/мл для коагулометрического метода).

Антикоагулянтная терапия дефицита протеина С имеет свои особенности: препаратом выбора является варфарин (который, в свою очередь, может снижать уровень протеина С), реже применяются низкомолекулярные гепарины (НМГ), описаны единичные случаи назначения

ППАК у подростков. Необходимо достигнуть выраженной гипокоагуляции, поэтому лечение проводят под тщательным контролем.

Радикальным методом лечения дефицита протеина С является трансплантация печени, которая, в свою очередь, имеет ряд недостатков и осложнений. Неспецифическим методом лечения дефицита протеина С до постановки точного диагноза у новорожденных могут служить инфузии свежезамороженной донорской плазмы, но необходимо учитывать возможность гиперволемии. В связи с этим выбор оптимального метода лечения должен осуществляться с учетом экономических возможностей, а также возможностей местной системы здравоохранения.

D.M. Siegal и соавт. (Канада) [12] доложили о создании PAUSE ER (Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation — Emergency Registry) — регистра пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, которым было выполнено экстренное хирургическое вмешательство. Потребность в такой базе данных обусловлена необходимостью проведения ургентных хирургических мероприятий у 3—5% больных, которые по разным причинам длительно получают пероральные антикоагулянты, недостаточным количеством информации о периоперативной тактике ведения и исходах у таких пациентов, а также тем, что большинство имеющихся данных получено на фоне терапии антагонистами витамина K (табл. 3).

Проспективное когортное исследование инициировано на базе Гамильтонского центрального госпиталя (Онтарио, Канада). Авторы поставили перед собой следующие задачи:

- 1) определить частоту НР (тромбоз, кровотечение, смертельный исход);
  - 2) оценить и сравнить факторы риска НР;
- описать и сравнить стратегию назначения антидотов антикоагулянтов и использование ресурсов здравоохранения.

Планируется включить в исследование 200 больных, получающих варфарин, и 200 пациентов, получающих ППАК; набор данных будет завершен в середине 2021 г. Дизайн исследования предусматривает анкетирование по телефону в течение 30 дней после операции. В качестве основных показателей эффективности выбраны случаи артериальных или венозных тромбозов, кровотечений или смерть пациента в течение 30 дней после вмешательства, в качест-

#### И Н Ф О Р М А Ц И Я / I N F O R M A T I O N

ве дополнительных — применение гемостатических агентов, специфических антидотов, продуктов крови.

Ведению пациентов с острой тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) посвящено исследование S. Hendriks и соавт. (Нидерланды) [13], которые разрабатывают алгоритм выбора пациентов для амбулаторного лечения ТЭЛА. В соответствии с целью поставлены задачи: оценить возможность и частоту, преимущества и недостатки ведения больных с ТЭЛА амбулаторно, показания для госпитализации, а также определить сроки госпи-

тализации, число рецидивов ТЭЛА, причины смерти, в том числе вследствие венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) и/или массивного кровотечения в течение 3 мес. В исследование включено 444 пациента с доказанной ТЭЛА до назначения антикоагулянтов, 191 из них наблюдался амбулаторно и 253 — в стационаре. Для оценки возможности амбулаторного ведения больного с ТЭЛА был использован специальный опросник для врачей, состоящий из 11 пунктов, ответ «да» на любой из вопросов был показанием для госпитализации пациента (табл. 4).

Госпитализированные больные были старше амбулаторных (средний возраст — 62 года и 56 лет соответствен-

**Таблица 3.** Частота осложнений в периоперационном периоде в зависимости от типа оперативного вмешательства (неотложное или плановое) на фоне введения или без использования антикоагулянтов. %

**Table 3.** The frequency of postoperative complications according to the type (emergency or elective) of surgical intervention with or without the use of anticoagulants, %

Осложнения	Хирургическое вмег ургент антагонисты витамина К		плановое
Тромбоэмболизм	10	7	0,5-1
Крупное кровотечение	23	18	1-3
Смертельные исходы	3	1	<0,5

но), у них чаще встречались хроническая болезнь почек (12 и 22%) и сердечная недостаточность (1 и 3,3% соответственно). Показанием для госпитализации были: необходимость тромболизиса (1%), активное кровотечение (4%), необходимость оксигенотерапии >24 ч (32%), необходимость в парентеральном обезболивании >24 ч (8%), социальные показания (41%), хроническая почечная недостаточность (2%), рецидив тромбоза на фоне антикоагулянтной терапии (1%). В течение 3 мес наблюдения у 3,7% амбулаторных пациентов с ТЭЛА отмечались неблагоприятные исходы: у двух из них произошел рецидив ВТЭО, у трех — крупное кровотечение, два пациента умерли. Медиана длительности госпитализации составила 3 [2; 5] сут.

**Таблица 4.** Критерии отбора больных для лечения ТЭЛА в амбулаторных условиях («критерии Гестии»\*) [14] **Table 4.** Criteria for selecting patients for the treatment of pulmonary embolism in an outpatient setting (Hestia criteria\*) [14]

№	Вопрос	Ответ
1	Является ли больной гемодинамически нестабильным?1	Да/Нет
2	Есть ли необходимость проведения тромболизиса или эмболэктомии?	Да/Нет
3	Имеется ли активное кровотечение или высокий риск кровотечения? <sup>2</sup>	Да/Нет
4	Показана ли оксигенотерапия >24 ч для достижения сатурации 90%	Да/Нет
5	Верифицирован ли диагноз ТЭЛА уже на фоне проводимой антикоагулянтной терапии?	Да/Нет
6	Выявлен ли выраженный болевой синдром, требующий >24 ч парентерального введения обезболивающих препаратов?	
7	Присутствуют ли медицинские или социальные причины для лечения в стационаре >24 ч [инфекции, онкологические заболевания, отсутствие системы обеспечения и поддержки (одинокие пенсионеры)]?	Да/Нет
8	Снижен ли клиренс креатинина <30 мл/мин? <sup>3</sup>	Да/Нет
9	Имеется ли выраженная печеночная недостаточность?4	Да/Нет
10	Беременна ли больная?	Да/Нет
11	Есть ли анамнестические указания на документально подтвержденный эпизод гепарин-индуцированной тромбоцитопении?	Да/Нет

Примечания. \*Гестия — богиня домашнего очага в древнегреческой мифологии. ¹ на усмотрение врача, в том числе систолическое артериальное давление (САД) <100 мм рт. ст., пульс >100 ударов в минуту в покое, другие симптомы, требующие пребывания в отделении интенсивной терапии; ² желудочно-кишечное кровотечение в течение последних 14 дней, геморрагический инсульт в течение последних 4 нед, оперативное вмешательство в течение последних 2 нед, другие геморрагические нарушения или тромбоцитопения <75⋅10<sup>9</sup>/л, неконтролируемая артериальная гипертензия (САД >180 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление >110 мм рт. ст.); ³ расчетный клиренс креатинина по формуле Кокрафта—Голта; ⁴ на усмотрение врача.

Note. \*Hestia is the goddess of the hearth in ancient Greek mythology. ¹ criteria at the physician's discretion, including systolic blood pressure (SBP) <100 mm Hg; resting heart rate, >100 beats per minute; other symptoms requiring a stay in the intensive care unit; ² gastrointestinal bleeding in the past 14 days, hemorrhagic stroke in the past 4 weeks; surgery in the past 2 weeks, other hemorrhagic disorders or thrombocytopenia <75·10°/I, uncontrolled high blood pressure (SBP >180 mm Hg or diastolic blood pressure >110 mm Hg); ³ estimated creatinine clearance according to the Cocroft-Gault formula; ⁴ at the physician's discretion.

Исходы в стационаре пока не анализировались и не представлены, исследование продолжается.

Авторы сделали вывод, что из-за низкой частоты НР «домашнее лечение» предпочтительно и безопасно у отдельных пациентов с ТЭЛА. И хотя в Европе большинство больных ТЭЛА подлежат госпитализации почти на 2 нед, использование ППАК может привести к дальнейшему сокращению продолжительности госпитализации и увеличению числа пациентов, выписанных в течение 24 или 48 ч с момента постановки диагноза. Ожидается, что результаты текущего исследования будут способствовать созданию рекомендаций по амбулаторному ведению пациентов с острой ТЭЛА.

Доклад профессора М. Rodger (Канада) [15] был посвящен тактике врача при рецидивах тромбозов на фоне адекватной антикоагулянтной терапии. Диагностика и лечение рецидивирующих тромбозов у таких пациентов включают три этапа: доказательство рецидива ВТЭО, уточнение причин и смена/усиление терапии. К редким (<2% случаев) причинам рецидивов ВТЭО относятся некомплаентность больного, злокачественные новообразования, АФС и тромбофилии, гепарин-индуцированная тромбоцитопения, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, миелопролиферативные заболевания и др.

Пациент может не признаться, что отменил терапию. К косвенным лабораторным свидетельствам некомплаентности пациента относятся: 1) нормальный уровень анти-Хаактивности плазмы, если пациент получает ривароксабан, апиксабан, эдоксабан; 2) нормальное тромбиновое время, если пациент получает дабигатран; 3) международное нормализованное отношение (MHO) <1,5, если больной принимает варфарин. При подтверждении некомплаентности следует решить только организационные вопросы (носить таблетки с собой, напоминания в смартфоне, помощь родственников и друзей, социальные службы), в этом случае усиления и смены терапии не требуется. Нужно возобновить первую линию терапии: НМГ→антагонисты витамина К, НМГ→эдоксабан, ривароксабан по 15 мг 2 раза в сутки, затем 20 мг 1 раз в сутки или апиксабан 10 мг 2 раза в сутки, затем 5 мг 2 раза в сутки.

У больных со злокачественными новообразованиями в 3-4 раза чаще встречается неэффективность антикоагулянтной терапии, у 5-15% больных в течение 6 мес, несмотря на лечение, развивается рецидив тромбоза. У больных с повторными неспровоцированными тромбозами на фоне лечения в 38% случаев (95% доверительный интервал 19,7-59,2%; р<0,05) выявлено онкологическое заболевание. Поэтому при неэффективности адекватной антикоагулянтной терапии показано проведение онкопоиска.

Больные АФС входят в группу крайне высокого риска рецидива тромбоза. Недавние результаты исследований показали неэффективность ривароксабана при АФС. При доказанном АФС предпочтительно назначение варфарина с поддержанием высокого уровня гипокоагуляции (МНО 2,5–3,5).

При назначении НМГ показан контроль уровня тромбоцитов (своевременная диагностика гепарин-индуцированной тромбоцитопении).

Наличие у пациента цитопении и признаков гемолиза (ретикулоцитоз и повышение уровня лактатдегидрогеназы) является показанием для проведения проточной цито-

метрии (выявление клеток с дефицитом GPI-связанных белков с целью диагностики пароксизмальной ночной гемоглобинурии).

При выявлении «цитозов» (высокое содержание эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофильный лейкоцитоз) больному показана консультация гематолога.

При верификации какого-либо из вышеуказанных заболеваний в качестве причины тромбоза назначают соответствующее лечение. При отсутствии явной причины и неэффективности антагонистов витамина К и ППАК целесообразно назначение НМГ для постоянного приема на срок минимум 4 нед. При неэффективности стандартных доз НМГ их необходимо увеличить до 120—125% под контролем анти-Ха-активности плазмы.

Российские ученые также внесли свой вклад в работу Конгресса ISTH.

Л.Р. Горбачева (Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова) в своем докладе «Новый пептид — агонист протеаз-активируемого рецептора 1 демонстрирует нейропротективный эффект при фототромбоз-индуцированном поражении мозга у мышей» представила экспериментальные данные и новую молекулу для разработки потенциального препарата, который в дальнейшем может быть использован в терапии ишемического инсульта [16].

По данным Е.С. Ястребовой и соавт. (Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского Сибирского отделения Российской академии наук), проточная цитометрия в режиме сцинтиграфии обеспечивает одномоментное достоверное измерение формы, размера и рефракционного индекса для каждого эритроцита, характеризуя клетку по 48 параметрам: концентрация и содержание веществ (9), морфология (26), возраст (5) и функциональные способности (8). Результаты обследования пациентов с атеросклерозом показали, что у больных со стабильной атеромой отмечалось повышенное соотношение «эффективные» анионообменники / эритроциты по сравнению с больными с нестабильной атеромой [17].

Физические модели тока крови были представлены в докладах М.А. Пантелеева (Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова) «Гемодинамика: скорость касательного напряжения стенки / характеристики тока крови в сосудах человека и мыши» и А.М. Шибеко (Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук) «Резистентность фибринового стустка к тромболитической терапии зависит от тока крови через коллатеральные сосуды, проницаемости стустка и уровня ингибитора активатора плазминогена 1» [18, 19].

В исследовании М.А. Сатыбалдыевой и соавт. [20] была проведена сравнительная оценка эффективности и переносимости терапии дабигатраном и варфарином у больных АФС с высоким риском рецидивов тромбозов. Пациенты были разделены на три группы: в первой проводилось проспективное наблюдение 53 больных, получавших дабигатран, во второй — ретроспективный анализ применения варфарина (n=56) и в третьей — проспективное наблюдение 31 пациента на фоне лечения варфарином. Результаты показали, что наиболее частыми нарушениями были тромбоз глубоких вен голеней и ишемический инсульт. На фоне лечения дабигатраном их частота составляла 9,4 и

13,2%, а при использовании варфарина — 8 и 4,6% соответственно. Осложнения в виде кровотечения были зарегистрированы у 9% больных, получавших дабигатран, и у 46% — в группе варфарина. На фоне терапии дабигатраном тром-

бозы ассоциировались с наличием ожирения (индекс массы тела  $\geqslant 30~{\rm кг/m^2}$ ), ливедо, полиморфизмом гена тромбоцитарного рецептора гликопротеина IIIа и Іа и перенесенными ранее тромбозами.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Medcalf R. Message from the ISTH 2019 Congress President. ISTH 2019 Final program. 2019. P. 4-5.
- 2. McLintock C. Message from the ISTH President. ISTH 2019 Final program. 2019. P. 6-7.
- 3. Moulinet T, Dufrost V, Clerc-Urmes I, et al. Predictive value of thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome. ISTH 2019 Final program. 2019; OC 23.4. Available from: https://academy.isth.org/isth/#!\*menu=6\*br owseby=3\*sortby=2\*media=1\*ce id=1497 4. Sato T. Amengual O. Fujieda Y. et al. IgM antiphospholipid antibodies: long term follow-up ant thrombotic risk. ISTH 2019 Final program. 2019; OC 23.3. Available from: https://academy.isth.org/isth/#!\*menu=6\*br owseby=3\*sortby=2\*media=1\*ce id=1497 5. Ohnishi N, Fujieda Y, Kono M, et al. The prothrombin/MHC class II complex on procoagulant cells as the novel immune target for pathogenic antiphospholipid syndrome. ISTH 2019 Final program. 2019; OC 23.5. Available from: https://academy.isth.org/isth/#!\*menu =6\*browseby=3\*sortby=2\*media=1\*ce\_id=1
- 6. Dufrost V, Reshetnyak T, Satybaldyeva M, et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. ISTH 2019 Final program. 2019; OC 23.1. Available from: https://academy.isth.org/isth/#!\*menu=6\*browseby=3\*sort-by=2\*media=1\*ce\_id=1497
  7. Yin D, Chayoua W, De Laat B, et al. Detection of anti-domain I antibodies enables the identification of high-risk antiphospholipid syndrome patients: results of a multicenter study. ISTH 2019 Final pro-

- gram. 2019; OC 23.2. Available from: https://academy.isth.org/isth/#!\*menu=6\*br owseby=3\*sortby=2\*media=1\*ce\_id=1497 8. Zuily S. What is the association between antiphospholipid antibodies and disseminated intravascular coagulation during pregnancy or postpartum period? Proceedings of the ISTH 2019 Congress. 2019; July 6-10; Melbourne, Australia.
- 9. Griffin J. The multiple function of protein C and its potential as a therapeutic target. Proceedings of the ISTH 2019 Congress. 2019; July 6-10; Melbourne, Australia. 10. Brandao L. Clinical presentation and diagnosis of protein C deficiency. Proceedings of the ISTH 2019 Congress. 2019; July 6-10; Melbourne, Australia.
- 11. Monagle P. Acute- and long-term management of protein C deficiency. Proceedings of the ISTH 2019 Congress. 2019; July 6-10; Melbourne, Australia.
- 12. Siegal DM. Timing and management of patients needing urganr and emergent procedures: PAUSE ER Study. Proceedings of the ISTH 2019 Congress. 2019; July 6-10; Melbourne, Australia.
- 13. Hendriks SV, Bavalia R, Van Bemmel T, et al. Current practice patterns of outpatient management of acute pulmonary embolism: a post-hoc analysis of the year study. ISTH 2019 Final program. 2019; OC 14.1. Available from: https://academy.isth.org/isth/#!\*menu =6\*browseby=3\*sortby=2\*media=1\*ce\_id=1 497
- 14. Van der Wall SJ, Hendriks SV, Huisman MV, Klok FA. Home treatment of acute pulmonary embolism: state of the art in 2018. *Curr Opin Pulm Med.* 2018;24(5):425-31. doi: 10.1097/MCP.000000000000512
  15. Rodger M. Recurrent VTE on anticoagu-

- lant therapy: what next? Proceedings of the ISTH 2019 Congress. 2019; July 6-10; Melbourne, Australia.
- 16. Galkov M, Sidorova M, Kiseleva E, Gorbacheva L. New peptide agonist of PAR1 demonstrates neuroprotective effect at the photothrombosis induced damage of mouse brain. ISTH 2019 Final program. 2019; OC 02.5. Available from: https://academy.isth.org/isth/#!\*menu=6\*browseby=3\*sor tby=2\*media=1\*ce id=1497
- 17. Iastrebova E, Konokhova A, Strokotov D, Maltsev V. Role of erythrocyte gas transport function in the destabilization of atherosclerotic plaque. ISTH 2019 Final program. 2019; OC 12.4. Available from: https://academy.isth.org/isth/#!\*menu=6\*browseby=3\*sortby=2\*media=1\*ce\_id=1497
- 18. Panteleev M. Hemodynamics: wall shear rate/blood flow values in human and mouse vessels. Proceedings of the ISTH 2019 Congress. 2019; July 6-10; Melbourne, Australia.
- 19. Shibeko AM, Chopard B, Hoekstra AG, Panteleev MA. Fibrin clot resistance to thrombolytic therapy is controlled by bypassing flow through collateral vessels, clot permeability and PAI-1 level. ISTH 2019 Final program. 2019; OC 17.4. Available from: https://academy.isth.org/isth/#!\*menu=6\*browseby=3\*sortby=2\*media=1\*ce\_id=1497 20. Satybaldyeva MA, Seredavkina NV, Nasonov EL, et al. Dabigatran for failed warfarin treatment in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. ISTH 2019 Final program. 2019; PB 1097. Available from: https://academy.isth.org/isth/#!\*menu=6\*browseby=3\*sortby=2\*media=1\*ce\_id=1497

Поступила/отрецензирована/принята к печати Received/Reviewed/Accepted 18.09.2019/15.11.2019/28.01.2020

#### Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest.

The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Середавкина H.B. https://orcid.org/0000-0001-5781-2964