

ИНТЕГРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ В ОЦЕНКЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ Rh-НЕГАТИВНЫМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Силина Н.Н.*, Корсакова Н.Е., Головина О.Г., Матвиенко О.Ю., Тарковская Л.Р., Ефремова Е.В., Волошин С.В.

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», 191024, г. Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Тромбозы — частое клиническое проявление Rh-негативных миелопролиферативных новообразований (МПН). Оценить наличие факторов риска развития тромбоза позволит внедрение интегральных методов оценки системы гемостаза: теста генерации тромбина (ТГТ) и тромбоэластографии (ТЭГ).

Цель: оценить показатели интегральных тестов, характеризующих состояние системы гемостаза у больных Rh-негативными МПН.

Материалы и методы. Обследованы 62 больных МПН: истинной полицитемией (ИП) — 27, эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) — 14, первичными миелофиброзом (ПМФ) — 21. Группа контроля включала 55 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту (19 человек при исследовании ТЭГ, 36 человек при исследовании ТГТ). ТЭГ выполняли на тромбоэластографе «TEG 5000», ТГТ — методом калиброванной автоматизированной тромбографии на планшетном флуориметре.

Результаты. Параметры Ly30 и Ly60 (ТЭГ) у больных ЭТ, ИП и ПМФ были значимо меньше (0,35 (0,20–0,48), 0,00 (0,00–0,40) и 0,00 (0,00–0,43) и 3,15 (2,45–3,60), 1,25 (0,10–3,58) и 0,60 (0,00–3,05) соответственно), чем в контроле (1,60 (1,05–2,75) и 6,20 (4,15–8,30) соответственно), что свидетельствует о неэффективности фибринолиза. Значения MA и G у больных ЭТ и ИП значимо превышали контрольные (69,15 (67,98–70,78) и 65,20 (59,65–63,83) мм против 62,00 (57,75–6,75) мм и 11,20 (10,60–12,15) и 9,40 (7,40–11,60) дин/см² против 8,20 (6,85–8,75) дин/см² соответственно). Чувствительность к тромбомодулину (ЧТМ) в ТГТ была значимо снижена относительно контроля у всех больных. Наиболее выраженное изменение ЧТМ по эндогенному потенциалу тромбина (ЭПТ) и пиковой концентрации тромбина (Пик) отмечено у больных ЭТ (27,94 (17,35–43,58) и 13,29 (-3,48–23,60) % соответственно; $p < 0,05$). У больных МПН нарушение функционирования системы протеина С ассоциировалось с низкими количественными показателями, характеризующими образование тромбина. Значение Пик было значимо меньше у больных ЭТ, ИП и ПМФ (198,38 (163,39–209,08), 145,77 (110,41–189,12) и 150,00 (109,44–226,64) М соответственно) по сравнению с одноименными показателями здоровых лиц (285,57 (265,51–311,81) нМ). Достоверное снижение ЭПТ отмечено у больных ИП и ПМФ (1244,13 (1166,84–1525,17) и 1228,15 (1000,84–1369,50) нМ*мин соответственно; $p < 0,05$).

Заключение. Изменения гемостаза, ассоциированные с МПН, носят разнонаправленный характер. Увеличение времени, необходимого для начала фибринообразования, сочетается с повышенной прочностью сгустка и заторможенным фибринолизом, которые представляют собой факторы риска развития тромбоэмболических осложнений. Выявлено снижение количественных характеристик генерации тромбина и в то же время несостоятельность антикоагулянтной системы протеина С, приводящей к развитию гиперкоагуляции.

Ключевые слова: истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз, тромбоэластография, тест генерации тромбина

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Силина Н.Н., Корсакова Н.Е., Головина О.Г., Матвиенко О.Ю., Тарковская Л.Р., Ефремова Е.В., Волошин С.В. Интегральные методы в оценке системы гемостаза у больных Rh-негативными миелопролиферативными новообразованиями. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(3):374–381. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-3-374-381>

GLOBAL TESTS IN PATIENTS WITH Ph-NEGATIVE MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS

Silina N.N.*, Korsakova N.E., Golovina O.G., Matvienko O.U., Tarkovskaya L.R., Efremova E.V., Voloshin S.V.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 191024, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction: A frequent clinical manifestation of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (MPN) is the development of thrombosis. To identify the state of hypercoagulation it is relevant and promising to introduce global tests for evaluating the hemostasis — the thrombin generation test (TGT) and thromboelastography (TEG).

Aim: to evaluate the parameters of thrombin generation and thromboelastography in patients with Ph-negative MPN.

Material and methods. In total, 62 patients with MNP were included in the study: 27 with polycythemia vera (PV), 14 with essential thrombocythemia (ET) and 21 with primary myelofibrosis (PMF). The control group included 55 practically healthy individuals, comparable in gender and age (19 people in the study of TEG, 36 people in the study of TGT). The TEG was performed using a “TEG 5000” thromboelastograph. TGT was measured with Calibrated Automated Thrombinography.

Results: Ly30 and Ly60 in TEG in patients were significantly lower (0.35 (0.20–0.48), 0.00 (0.00–0.40) and 0.00 (0.00 — 0.43) and 3.15 (2.45–3.60), 1.25 (0.10–3.58) and 0.60 (0.00–3.05) respectively), than in the control (1.60 (1.05–2.75) and 6.20 (4.15–8.30), respectively), which indicates the ineffectiveness of fibrinolysis. The values of MA and G in patients with ET and PV significantly exceeded the control (69.15 (67.98–70.78) mm and 65.20 (59.65–63.83) mm versus 62.00 (57.75–6.75) mm and 11.20 (10.60–12.15) din/cm² and 9.40 (7.40–11.60) din/cm² versus 8.20 (6.85–8.75) din/cm², respectively. The most pronounced change in sensitivity to TM was observed in patients with ET (27.94 (17.35–43.58) % and 13.29 (-3.48–23.60) %, respectively; $p < 0.05$). A significant decrease in ETP was observed in patients with PV and PMF.

Conclusion. The study of hemostasis in patients with MPN using TEG and TGT revealed the presence of multidirectional changes associated with the disease. The TEG showed that an increase in the time required for the onset of fibrin formation is combined with increased clot strength and inhibited fibrinolysis, which are risk factors for the development of thromboembolic complications. The study of TGT determined a decrease in the quantitative characteristics of thrombin generation and at the same time the failure of the anticoagulant system of protein C, leading to the development of hypercoagulation.

Keywords: polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis, thromboelastography, thrombin generation test

Conflict of interest: the authors declare no competing interests.

Financial disclosure: no financial support was received for this study.

For citation: Silina N.N., Korsakova N.E., Golovina O.G., Matvienko O.U., Tarkovskaya L.R., Efremova E.V., Voloshin S.V. Global tests in patients with Ph-negative myeloproliferative neoplasms. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2023;68(3):374–381 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-3-374-381>

Введение

Ph-негативные миелопролиферативные новообразования (МПН), среди которых наиболее часто встречаются истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ), — это группа заболеваний клональной природы, для которых характерна аномальная пролиферация миелоидного ростка кроветворения и соединитель-

нотканых структур костного мозга. При длительном течении заболевания может происходить развитие миелофиброза или бластной трансформации. Частым клиническим проявлением МПН, особенно ИП и ЭТ, является развитие тромботических осложнений [1]. Частота артериальных и венозных тромбозов у больных ИП и ЭТ составляет 2,62 и 1,77% в год соответ-

ственно, что в 1,5 и 3,2 раза выше, чем у населения в целом [2]. В этиологии и патогенезе МПН большую роль играет наличие мутации *JAK2V617F*, которая встречается более чем у 95% больных ИП и у 50–60% больных ЭТ и ПМФ [3]. Носительство данной мутации может быть ассоциировано с увеличением риска развития как венозных, так и артериальных тромбозов, появлением симптомов интоксикации, повышенным содержанием гемоглобина и лейкоцитозом [4, 5]. Относительный риск развития венозных тромбозов (ВТЭО) у больных МПН по сравнению с контрольной группой равен 53 [6]. По данным зарубежных авторов, мутация *JAK2V617F* встречается у 32% больных ВТЭО, она в основном проявляется тромбозами вен внутренних органов [7]. В проспективных исследованиях общая частота крупных ВТЭО составила 0,7–1,3 на 100 пациенто-лет у больных ИП и 0,5–1,2 на 100 пациенто-лет у больных ЭТ. Больные МПН, у которых был тромбоз в анамнезе, отнесены к группе высокого риска развития ВТЭО, так как частота повторного артериального или венозного тромбоза при данной нозологии составляет 6,0–7,6 на 100 пациенто-лет [8].

Развитию тромбоза у больных МПН способствуют клинические факторы, такие как возраст, наличие тромбозов в анамнезе, ожирение, артериальная гипертензия и гиперлипидемия, а также изменения клеток крови, происходящие по причине клональной пролиферации гемопоэтических стволовых клеток, которые лежат в основе патогенеза ВТЭО [7].

Для оценки гемостатического потенциала у больных МПН в рутинной практике применяют отдельные лабораторные тесты контроля свертывающей системы крови, по которым зачастую трудно оценить, что происходит с гемостазом при одновременном воздействии целого ряда разнонаправленных эндогенных факторов, а также интенсивного медикаментозного воздействия, что характерно для гематологической патологии. Предполагается, что у данной категории больных для выявления состояния гиперкоагуляции, предшествующего тромбозам, актуально и перспективно внедрение так называемых интегральных методов оценки системы гемостаза, которыми являются, в частности, тест генерации тромбина (ТГТ) и тромбоэластография (ТЭГ) [9, 10].

ТГТ — интегральный лабораторный метод, позволяющий получить количественную характеристику процесса генерации тромбина у конкретного больного. В настоящее время ТГТ считается одним из наиболее перспективных способов контроля эффективности и индивидуализации терапии, направленной на коррекцию состояния свертывающей системы крови [11]. Такие возможности ТГТ предполагают его исключительное значение как при определении гемостатического статуса больного, так и при мониторин-

ге терапии, направленной на коррекцию гемостаза. Возможность анализа гемокоагуляционного статуса больных при проведении терапии позволит избежать тромбоэмболических или геморрагических осложнений [12].

ТЭГ позволяет в течение короткого промежутка времени оценить отдельные фазы свертывания крови и функциональное состояние системы гемостаза в целом [10]. Важным преимуществом метода ТЭГ является отсутствие сложной пробоподготовки и возможность быстро и непосредственно «у постели больного» выполнить исследование. Большое значение имеет то, что для оценки динамики коагуляционного процесса необходимо лишь малое количество цельной стабилизированной крови, не требующей центрифугирования и, следовательно, содержащей все форменные элементы, принимающие непосредственное участие в функционировании гемостаза. Данный метод позволяет отобразить кинетику тромбообразования, качество фибринового сгустка (начало образования сгустка и его максимальную стабильность), функциональную активность тромбоцитов и фибринолиз [13]. ТЭГ является важным инструментом для оценки состояния гипои гиперкоагуляции, мониторинга гемостатической и антитромботической терапии [13]. Учитывая особенности ТГТ и ТЭГ, можно предположить, что выполнение исследований с помощью данных методов позволит наиболее полно оценить наличие факторов риска развития тромботических осложнений у больных МПН.

Целью исследования явилась оценка показателей интегральных тестов, характеризующих состояние системы гемостаза у больных Rh-негативными МПН.

Материалы и методы

Группу исследования составили 62 больных: ИП — 27 человек в возрасте 63 (58–74) года, мужчин было 14, женщин — 13. ЭТ — 14 больных, из них мужчин — 2, женщин — 12 от 41 до 67 лет, медиана возраста составила 56 лет. ПМФ — 21 человек в возрасте 60 (53–68) лет, мужчин — 11, женщин — 15. У больных ИП тромбозы в анамнезе были у 8 (29,63%) человек, ЭТ — у 4 (28,57%) и ПМФ — у 5 (23,81%). Больные получали различную терапию, включавшую антиагрегантную препаратами ацетилсалициловой кислоты, циторедуктивную в сочетании или без антиагрегантных препаратов, таргетную в сочетании или без циторедуктивной и антиагрегантной терапии. Не получали медикаментозного лечения 5 человек. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями классификации ВОЗ 2016 г. [14]. Группа контроля включала 55 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту (19 человек при исследовании ТЭГ, 36 человек при исследовании ТГТ).

Всем больным выполняли исследование на анализаторе гемостаза — тромбоэластографе «TEG 5000»

(Haemonetics, США). Для записи тромбоэластограмм использовали цитратную кровь больных с добавлением каолина (Haemonetics, США) в качестве активатора свертывания. Все манипуляции выполняли согласно инструкции производителя. Определяли следующие показатели тромбоэластограмм: R (Reaction time, мин) — время с начала исследования до появления первых нитей фибрина; K (мин) — время, необходимое для достижения фиксированного уровня прочности сгустка; MA (мм) — максимальная амплитуда при образовании сгустка; G (dyn/cm²) — прочность сгустка; CI — индекс коагуляции, оценивающий весь процесс свертывания крови. CI является производным параметром от R, K, MA и угла (α) и рассчитывается программным обеспечением прибора. Нормальные значения CI лежат в диапазоне между -3.0 и $+3.0$. Положительные значения ($CI > +3.0$) указывают на гиперкоагуляцию, тогда как отрицательные ($CI < -3.0$) — на гипокоагуляцию.; Ly30 и Ly60 — характеризуют результаты процесса фибринолиза через 30 и 60 минут соответственно после достижения MA.

Интегральный ТГТ выполняли методом калиброванной автоматизированной тромбографии в бедной тромбоцитами плазме на планшетном флуориметре (Fluoroscanner, ThermoScientific, Финляндия) по Н.С. Hemker [9]. В качестве триггерного реактива использовали «PPP-reagent ± ТМ», конечная концентрация тканевого фактора составляла 5 пМ, прокоагулянтных фосфолипидов — 4 мкМ. Осуществляли параллельную постановку ТГТ без тромбомодулина (ТМ) и с добавлением в реакцию смесь ТМ. По кривым тромбограмм с помощью программного обеспечения «Thrombinoscope» (Thrombinoscope BV, Нидерланды) оценивали эндогенный потенциал тромбина (ЭПТ), пиковую концентрацию тромбина (Пик). Чувствительность к ТМ (ЧТМ), которая характеризует эффективность работы системы протеина С, рассчитывали как процент падения показателей ЭПТ и Пик после добавления ТМ.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили при помощи программ «Microsoft Office Excel» и «Statistica 12.0». Для представления результатов использовали медиану (Me) и межквартильный интервал (МКИ). Корреляционный анализ проводили, определяя коэффициент корреляции Спирмена. Для определения достоверности различий между группами применяли критерий Манна — Уитни, различия считали статистически достоверными при значимости $p < 0,05$.

Результаты

Результаты обследования больных МПН, полученные при выполнении ТЭГ, представлены в таблице 1.

Наибольшее количество показателей, отличавшихся от контрольных значений, были характерны для больных ЭТ. У больных ЭТ параметры MA, G и CI отличались наиболее выраженными отклонениями от значений в группе контроля. В меньшей степени, чем у больных ИП и ПМФ, но также значимо, была выражена разница между показателями больных ЭТ и здоровых лиц, характеризующих процесс фибринолиза (Ly30 и Ly60). Основные параметры ТЭГ (MA, G, Ly30 и Ly60) в группе больных ЭТ значимо отличались не только от таковых в группе контроля, но и от групп больных ИП и ПМФ. Общей особенностью, характерной для всех больных МПН, явилось наличие выраженных нарушений процесса фибринолиза, которые проявлялись меньшими, чем в норме, показателями Ly30 и Ly60.

Результаты выполнения ТГТ в тех же группах больных представлены в таблице 2.

При анализе результатов ТГТ, приведенных в таблице 2, выявлена существенная разница между показателями больных МПН и здоровых лиц. Для больных каждой обследованной группы были характерны низкие параметры максимальной концентрации образованного тромбина (Пик). ЭПТ также был ниже нормы у больных ИП и ПМФ. В то же время ЧТМ

Таблица 1. Значения показателей ТЭГ в группе контроля и у больных ЭТ, ИП и ПМФ, данные представлены в виде Me (МКИ)

Table 1. TEG parameters in the control group and in patients with ET, PV and PMF (Me, Q1–Q3)

Показатели ТЭГ Parameters of TEG	Группа контроля Control group (n = 19)	Больные ЭТ Patients with ET (n = 14)	Больные ИП Patients with PV (n = 27)	Больные ПМФ Patients with PMF (n = 21)
R, мин/min	6,40 (5,65–7,15)	6,85 (6,03–7,63)	7,65 (5,65–9,88)	7,65 (5,35–9,13)
K, мин/min	1,90 (1,75–2,00)	1,50 (1,23–1,80)*	1,85 (1,35–3,10)	1,70 (1,18–2,20)
MA, мм/mm	62,00 (57,75–63,75)	69,15 (67,98–70,78)*, **, ***	65,20 (59,65–69,83)*	63,60 (60,58–70,95)
G дин/см ² / G dyn/cm ²	8,20 (6,85–8,75)	11,20 (10,60–12,15)*, **, ***	9,40 (7,40–11,60)*	8,75 (7,70–12,20)
CI	-0,20 (-0,48–0,70)	1,30 (-0,10–2,40)*	0,25 (-3,83–1,63)	-0,55 (-2,03–0,40)
Ly30	1,60 (1,05–2,75)	0,35 (0,20–0,48)*, **, ***	0,00 (0,00–0,40)*	0,00 (0,00–0,43)*
Ly60	6,20 (4,15–8,30)	3,15 (2,45–3,60)*, **, ***	1,25 (0,10–3,58)*	0,60 (0,00–3,05)*

Примечания: * $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, ** $p < 0,05$ при сравнении показателей больных ЭТ и с ИП, *** $p < 0,05$ при сравнении показателей больных ЭТ и ПМФ.

Notes: * $p < 0.05$ differences between patients and control group, ** $p < 0.05$ differences between ET and PV, *** $p < 0.05$ differences between ET and PMF.

Таблица 2. Значения показателей ТГТ в группе контроля и у больных ЭТ, ИП и ПМФ, данные представлены в виде Ме (МКИ)
Table 2. TGT parameters in the control group and in patients with ET, PV and PMF (Me, Q1–Q3)

Показатели ТГТ TGT parameters	Группа контроля Control group (n = 36)	Больные ЭТ Patients with ET (n = 14)	Больные ИП Patients with PV (n = 27)	Больные ПМФ Patients with PMF (n = 21)
ЭПТ, нМ*мин ETP, nM*min	1642,25 (1489,88–1777,00)	1389,06 (1194,56–1682,31)	1244,13 (1166,84–1525,17)*	1228,15 (1000,84–1369,50)*
Пик, нМ Peak thrombin, nM	285,57 (265,51–311,81)	198,38 (163,39–209,08)*	145,77 (110,41–189,12)*	(150,00) (109,44–226,64)*
ЧТМ по ЭПТ, % Sensitivity to TM (ETP), %	52,90 (47,83–57,67)	27,94 (17,35–43,58)*	41,12 (29,74–47,59)*	36,21 (24,41–54,56)*
ЧТМ по Пик, % Sensitivity to TM (Peak thrombin), %	42,13 (36,20–47,00)	13,29 (-3,48–23,60)*	19,16 (12,61–26,50)*	16,39 (8,97–23,29)*

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Note: * $p < 0.05$ differences between patients and control group.

была значимо снижена относительно значений в контрольной группе у больных всех обследованных групп. Наиболее выраженное снижение процента падения ЭПТ и Пик отмечено в группе больных ЭТ. ЧТМ по ЭПТ и Пик имела только тенденцию к более выраженному снижению у больных ЭТ по сравнению с ИП и ПМФ. У больных двух последних групп не выявлено разницы между названными показателями.

Для выявления взаимосвязи показателей, характеризующих процессы коагуляции и генерации тромбина, полученных с помощью двух разных интегральных методов (ТЭГ и ТГТ), проведен корреляционный анализ. У больных ИП выявлена обратная корреляция средней силы между показателем ТЭГ МА и количественными значениями, оценивающими генерацию тромбина (ЭПТ и Пик) (соответственно, $r = -0,554$, $p < 0,01$ и $-0,592$, $p < 0,01$). Взаимосвязь обнаружена также между показателями G и ЭПТ и Пик, коэффициенты корреляции между которыми составили $-0,557$ и $-0,586$ соответственно ($p < 0,01$).

Обсуждение

В основе предрасположенности к тромбозу при МПН лежат локальные и общие нарушения свертывания крови [3]. С одной стороны, это повреждение сосудистой стенки и замедление тока крови, а с другой — гиперкоагуляция. Прокоагулянтные изменения можно оценить с помощью определения активности факторов свертывания крови, показателей системы фибринолиза и коагуляционной активности микрочастиц [5]. Информация о специфических причинах повышения гемостатического потенциала плазмы не дает представления о способности крови к свертыванию в целом, а значимость изменений отдельных компонентов для полной системы может быть не очевидной, особенно при разнонаправленных изменениях. Возможным решением проблемы диагностики развития тромбозов являются интегральные или глобальные тесты, которые имитируют патофизиологические процессы, позволяя оценить общий потенциал системы гемостаза

[15]. Исследование состояния гемостаза у больных МПН с помощью двух разных методов, ТЭГ и ТГТ, позволило выявить наличие разнонаправленных изменений, ассоциированных с заболеванием.

При анализе результатов ТЭГ обнаружили выраженную тенденцию к удлинению времени R, необходимого для появления первых нитей фибрина, у больных всех обследованных групп. Увеличение времени, необходимого для начала фибринообразования и считающегося признаком гипокоагуляционных отклонений, сочеталось с повышенной прочностью сгустка и заторможенным фибринолизом, которые представляют собой факторы риска развития тромбоэмболических осложнений. Параметры МА и G у больных ЭТ и ИП значительно превышали аналогичные значения в контрольной группе. У больных ПМФ отмечена тенденция к увеличению перечисленных показателей относительно контроля ($p = 0,156$). Данная особенность характеризует способность к образованию более прочных, чем в контрольной группе, сгустков, что особенно выражено у больных ЭТ и ИП. Показатели Ly_{30} и Ly_{60} у больных ЭТ, ИП и ПМФ были значимо меньше, чем в группе контроля, что указывает на неэффективность фибринолиза у обследованных больных. Наименее выраженные нарушения процесса фибринолиза обнаружены у больных ЭТ, что подтверждает тот факт, что у них показатели Ly_{30} и Ly_{60} превышали таковые у больных ИП и ПМФ ($p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о способности к образованию более прочных, чем в норме, сгустков, что наряду с заторможенным фибринолизом может явиться фактором риска тромботических осложнений у больных МПН.

По данным ТГТ также были обнаружены разнонаправленные изменения исследованных параметров у обследованных больных, что отличало их от контрольной группы. Чувствительность к ТМ была значимо снижена относительно контрольных параметров у больных всех обследованных групп. Наиболее выраженное изменение по проценту падения как ЭПТ, так и Пик отмечено в группе больных ЭТ.

Однако данные значения обнаружили только тенденцию к более выраженному снижению у больных ЭТ по сравнению с больными ИП и ПМФ. У больных двух последних групп не выявлено разницы между вышеуказанными показателями. Падение чувствительности к ТМ свидетельствует о несостоятельности системы естественных антикоагулянтов — системы протеина С, что обуславливает гиперкоагуляционные изменения и является фактором риска развития тромботических осложнений [16]. У больных МПН нарушение функционирования системы протеина С ассоциируется с низкими количественными показателями, характеризующими образование тромбина. Значения Пик, оценивающие максимальную концентрацию тромбина, были значимо меньше у больных каждой обследованной группы по сравнению с одноименными показателями в контрольной группе. Наименьшие изменения данного показателя относительно нормальных значений обнаружены у больных ЭТ. Однако значимых различий с данными других обследованных групп больных не выявлено. Другой показатель, характеризующий общий потенциал образованного тромбина, ЭПТ, не достигал значений в контрольной группе ни в одной из обследованных групп. При этом значимое снижение ЭПТ отмечено у больных ИП и ПМФ, тогда как у больных ЭТ данный показатель имел лишь тенденцию к уменьшению. Подобное снижение количества образуемого тромбина у больных МПН обнаружено и другими авторами [17].

Проведенный корреляционный анализ позволяет заключить, что у больных ИП уменьшение количественных показателей генерации тромбина не связано

с замедлением фибринообразования, но ассоциируется с увеличением прочности сгустка, которая в значительной степени обеспечивается процессом ретракции тромбоцитов. Известно, что у больных МПН тромбоциты обладают повышенной агрегационной активностью, что может способствовать их участию в процессе ретракции образуемого сгустка [18]. У больных ЭТ и ПМФ подобных взаимосвязей не выявлено. Также не обнаружено связи между показателями, оценивающими эффективность процесса фибринолиза и состоятельность антикоагулянтной системы протеина С (Ly30, Ly60 и ЧТМ по ЭПТ и Пик), что свидетельствует об отсутствии зависимости между этими процессами. Отсутствие корреляции между показателями, полученными двумя разными методами, указывает на то, что оба метода характеризуют различные процессы гемостаза и могут дополнить, но не заменить друг друга. Обратная корреляция между количественными показателями ТГТ и значениями МА и G, полученными при выполнении ТЭГ у больных ИП, требует дальнейшего изучения.

Таким образом, обследование больных МПН с помощью интегральных методов ТЭГ и ТГТ выявило несостоятельность антикоагулянтных механизмов, которая проявлялась угнетением процесса фибринолиза, а также низкой чувствительностью к ТМ, отражающей эффективность системы протеина С. Уменьшение количественных показателей генерации тромбина ассоциировалось с увеличением прочности сгустка у больных МПН. Обнаруженные отклонения являются причиной дисбаланса в системе гемостаза, который приводит к развитию протромботических изменений у больных МПН.

Литература

1. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Современные подходы к диагностике и лечению эссенциальной тромбоцитемии: обзор литературы и собственные данные. Клиническая онкогематология. 2015; 8(3): 235–47.
2. Barbui T., Vannucchi A.M., Guglielmelli P., et al. An agenda for future research projects in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Haematologica. 2020; 105(8): 1999–2003. DOI: 10.3324/haematol.2019.246207.
3. Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. Am J Hematol. 2016; 91(1): 50–8. DOI: 10.1002/ajh.24221.
4. Lussana F., Carobbio A., Salmoiraghi S., et al. Driver mutations (JAK2V617F, MPLW515L/K or CALR), pentraxin-3 and C-reactive protein in essential thrombocythemia and polycythemia vera. J Hematol Oncol. 2017; 10: 54–61. DOI: 10.1186/s13045-017-0425-z.
5. Duchemin J., Ugo V., Ianotto J.-C., et al. Increased circulating procoagulant activity and thrombin generation in patients with myeloproliferative neoplasms. Thromb Res. 2010; 126: 238–42. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.06.025.
6. Dentali F., Pegoraro S., Barco S., et al. Clinical course of isolated distal deep vein thrombosis in patients with active cancer: a multicenter cohort study. J Thromb Haemost. 2017; 15: 1757–63. DOI: 10.1111/jth.13761.

References

1. Abdulkadyrov K. M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. Modern approaches to the diagnosis and treatment of essential thrombocythemia: literature review and own data. Klinicheskaya onkogematologiya. 2015; 8(3): 235–47 (In Russian).
2. Barbui T., Vannucchi A.M., Guglielmelli P., et al. An agenda for future research projects in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Haematologica. 2020; 105(8): 1999–2003. DOI: 10.3324/haematol.2019.246207.
3. Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. Am J Hematol. 2016; 91(1): 50–8. DOI: 10.1002/ajh.24221.
4. Lussana F., Carobbio A., Salmoiraghi S., et al. Driver mutations (JAK2V617F, MPLW515L/K or CALR), pentraxin-3 and C-reactive protein in essential thrombocythemia and polycythemia vera. J Hematol Oncol. 2017; 10: 54–61. DOI: 10.1186/s13045-017-0425-z.
5. Duchemin J., Ugo V., Ianotto J.-C., et al. Increased circulating procoagulant activity and thrombin generation in patients with myeloproliferative neoplasms. Thromb Res. 2010; 126: 238–42. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.06.025.
6. Dentali F., Pegoraro S., Barco S., et al. Clinical course of isolated distal deep vein thrombosis in patients with active cancer: a multicenter cohort study. J Thromb Haemost. 2017; 15: 1757–63. DOI: 10.1111/jth.13761.

7. Landolfi R., Di Gennaro L. Pathophysiology of thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*. 2011; 96(2): 183–6. DOI: 10.3324/haematol.2010.038299.
8. De Stefano V., Ruggeri M., Cervantes F., et al. High rate of recurrent venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms and effect of prophylaxis with vitamin K antagonists. *Leukemia*. 2016; 30: 2032–8. DOI: 10.1038/leu.2016.85.
9. Hemker H.C., Giesen P., Al Dieri R. et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003; 33(1): 4–15 DOI: 10.1159/000071636.
10. Ефремова О.В., Мамаев А.Н., Елыкомов В.А. и др. Кровоточивость и особенности показателей тромбэластографии у больных хроническим миелолейкозом. Новосибирский государственный медицинский университет. 2014; 6: 30.
11. Смирнова О.А. Новые технологии в оценке заместительной терапии при гемофилии. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2016; 3(67): 394–5.
12. Barrowcliffe W., Cattaneo M, Podda G.M., et al. New approaches for measuring coagulation. *Haemophilia*. 2006; 12(3):76–81. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2006.01262.x.
13. Lance M.D. A general review of major global coagulation assays: thromboelastography, thrombin generation test and clot waveform analysis. *Thromb J*. 2015; 13: 1. DOI: 10.1186/1477-9560-13-1.
14. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127(20): 2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
15. Липец Е.Н., Атауллаханов Ф.И., Пантелеев М.А. Интегральные лабораторные тесты гемостаза в диагностике гиперкоагуляции и оценке риска тромбоза. *Онкогематология*. 2015; 10(3): 73–91. DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-73-91.
16. Brummel-Ziedins K.E., Wolberg A.S. Global assays of hemostasis. *Curr Opin Hematol*. 2014; 21: 395–403. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000074.
17. Dargaud Y., Sorensen B., Shima M., et al. Global haemostasis and point of care testing. *Haemophilia*. 2012; 18(4): 81–8. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02855.x.
18. van Geffen M., van Heerde W.L. Global haemostasis assays, from bench to bedside. *Thromb Res*. 2012; 129: 681–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.12.006.
7. Landolfi R., Di Gennaro L. Pathophysiology of thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*. 2011; 96(2): 183–6. DOI: 10.3324/haematol.2010.038299.
8. De Stefano V., Ruggeri M., Cervantes F., et al. High rate of recurrent venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms and effect of prophylaxis with vitamin K antagonists. *Leukemia*. 2016; 30: 2032–8. DOI: 10.1038/leu.2016.85.
9. Hemker H.C., Giesen P., Al Dieri R. et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003; 33(1): 4–15 DOI: 10.1159/000071636.
10. Efremova O.V., Mamaev A.N., Elykomov V.A., et al. Bleeding and features of thromboelastography indicators in patients with chronic myeloid leukemia. *Novosibirskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet*. 2014; 6: 30 (In Russian).
11. Smirnova O.A. New technologies in the evaluation of replacement therapy for hemophilia. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2016; 3(67): 394–5 (In Russian).
12. Barrowcliffe W., Cattaneo M, Podda G.M., et al. New approaches for measuring coagulation. *Haemophilia*. 2006; 12(3):76–81. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2006.01262.x.
13. Lance M.D. A general review of major global coagulation assays: thromboelastography, thrombin generation test and clot waveform analysis. *Thromb J*. 2015; 13: 1. DOI: 10.1186/1477-9560-13-1.
14. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127(20): 2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
15. Lipets E.N., Ataulakhov F.I., Panteleev M.A. Integral laboratory tests of hemostasis in the diagnosis of hypercoagulation and risk assessment of thrombosis. *Onkogematologiya*. 2015; 10(3): 73–91 (In Russian). DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-3-73-91.
16. Brummel-Ziedins K.E., Wolberg A.S. Global assays of hemostasis. *Curr Opin Hematol*. 2014; 21: 395–403. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000074.
17. Dargaud Y., Sorensen B., Shima M., et al. Global haemostasis and point of care testing. *Haemophilia*. 2012; 18(4): 81–8. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02855.x.
18. van Geffen M., van Heerde W.L. Global haemostasis assays, from bench to bedside. *Thromb Res*. 2012; 129: 681–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.12.006.

Информация об авторах

Силина Наталья Николаевна*, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии гемостаза ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»,
e-mail: silina@niigt.ru
ORCID: <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0003-4165-0475>

Корсакова Наталья Евгеньевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии гемостаза ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»,
e-mail: natalya_kors@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1762-6862>

Information about the authors

Natalia N. Silina*, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Research Department of Hemostasis Pathology of the Russian Research Institute of hematology and Transfusiology,
e-mail: silina@niigt.ru
ORCID: <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0003-4165-0475>

Natalia E. Korsakova, Cand. Sci. (Biol.), Researcher of the Research Department of Hemostasis Pathology of the Russian Research Institute of hematology and Transfusiology,
e-mail: natalya_kors@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1762-6862>

Головина Ольга Георгиевна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии гемостаза ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»,
e-mail: olga.golovina.48@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8532-8958>

Матвиенко Олеся Юрьевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии гемостаза ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»,
e-mail: matolesya@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2728-6590>

Тарковская Лана Ростиславна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии гемостаза ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»,
e-mail: l-r-t@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5227-1158>

Ефремова Елизавета Викторовна, гематолог научно-исследовательского отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга с БИТ ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»,
e-mail: efremova@niigt.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2183-5299>

Волошин Сергей Владимирович, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»,
e-mail: voloshin@niigt.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1784-0375>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 08.06.2023

Принята к печати: 18.09.2023

Olga G. Golovina, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher of the Research Department of Hemostasis Pathology of the Russian Research Institute of hematology and Transfusiology,
e-mail: olga.golovina.48@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8532-8958>

Olesya U. Matvienko, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Research Department of Hemostasis Pathology of the Russian Research Institute of hematology and Transfusiology,
e-mail: matolesya@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2728-6590>

Lana R. Tarkovskaya, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Research Department of Hemostasis Pathology of the Russian Research Institute of hematology and Transfusiology,
e-mail: l-r-t@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5227-1158>

Elizaveta V. Efremova, Hematologist of the Research Department of Chemotherapy of Hemoblastoses, Depressions of Hematopoiesis and Bone Marrow Transplantation with the ICU of the Russian Research Institute of hematology and Transfusiology,
e-mail: efremova@niigt.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9255-8623>

Sergey V. Voloshin, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Work of the Russian Research Institute of hematology and Transfusiology,
e-mail: voloshin@niigt.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1784-0375>

*** Corresponding author**

Received 08 Jun 2023

Accepted 18 Sep 2023