



1 ЛМИ - ПСПбГМУ им. И.П.Павлова

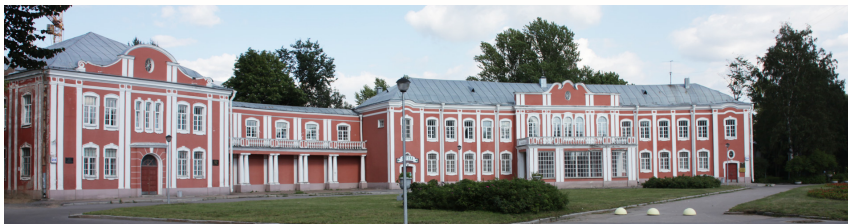


ФМИЦ им. В.А.Алмазова - СЗФМИЦ

Татьяна Владимировна Вавилова



Годы, прожитые в клинической
гемостазиологии
или один в поле не воин



СПбГМА - СЗГМУ им. И.И.Мечникова

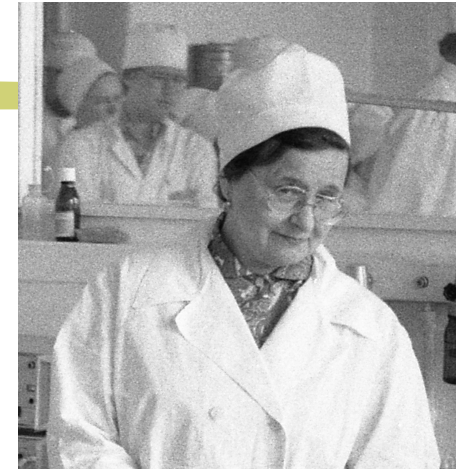
Кафедра факультетской хирургии 1 ЛМИ
им.акад. И.П.Павлова
1974-1992



Проф. В.И. Колесов



Проф. Л.В. Лебедев



Ст.н.с. В.И.Хныкина



Врач и наставник Н.Ф. Иостина

Рос НИИГ, Лаборатория свертывания крови



Проф. З.Д. Федорова



Проф. Л.П. Папаян

Решение клинических задач - профилактика тромбозэмболических осложнений у больных высокого риска

Ожирение III-IV степени



121 больной; М-27, Ж-94

36,2 ± 0,9 лет

ИМТ 38,4-70,0 (N ≤ 25)

Операция - еюноилеошунтирования

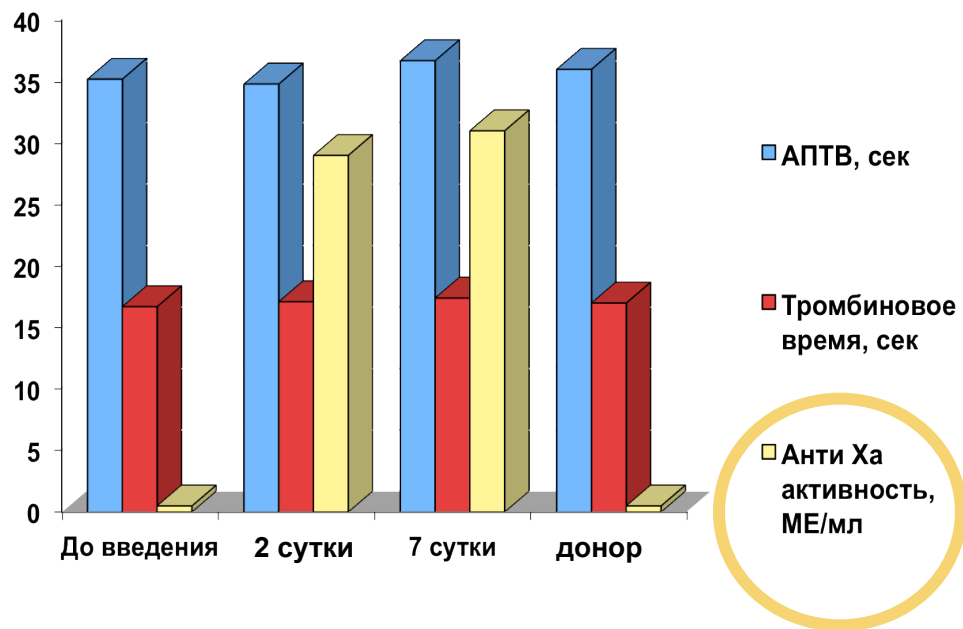
НФГ - 5000 ЕД x 3 п/к

ТЭЛА мелких ветвей - 2, нефатальные

Общая летальность - 3,1%

Лебедев Л.В., Хныкина В.И., Седлецкий Ю.И.,
Вавилова Т.В., Корешкин И.Н., Александрова Л.С.,
1980-1983

Низкомолекулярные гепарины в профилактике ВТЭО и лабораторный контроль - опыт применения дальтепарина



100 больных высокого риска ВТЭО

Дальтепарин 2500-5000 МЕ
1-2 раза в сутки

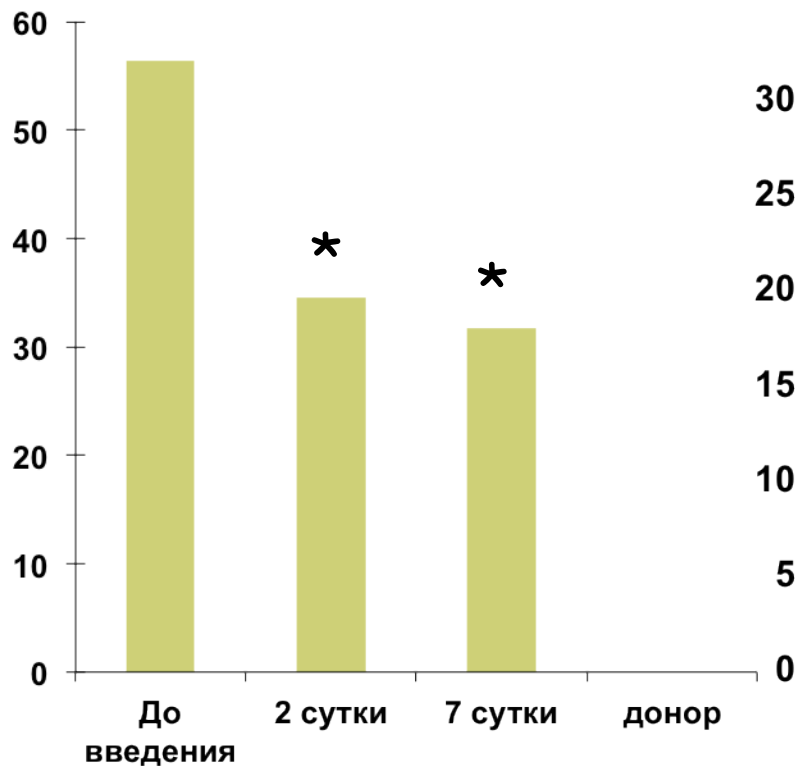
Осложнения:

ТЭО - 0

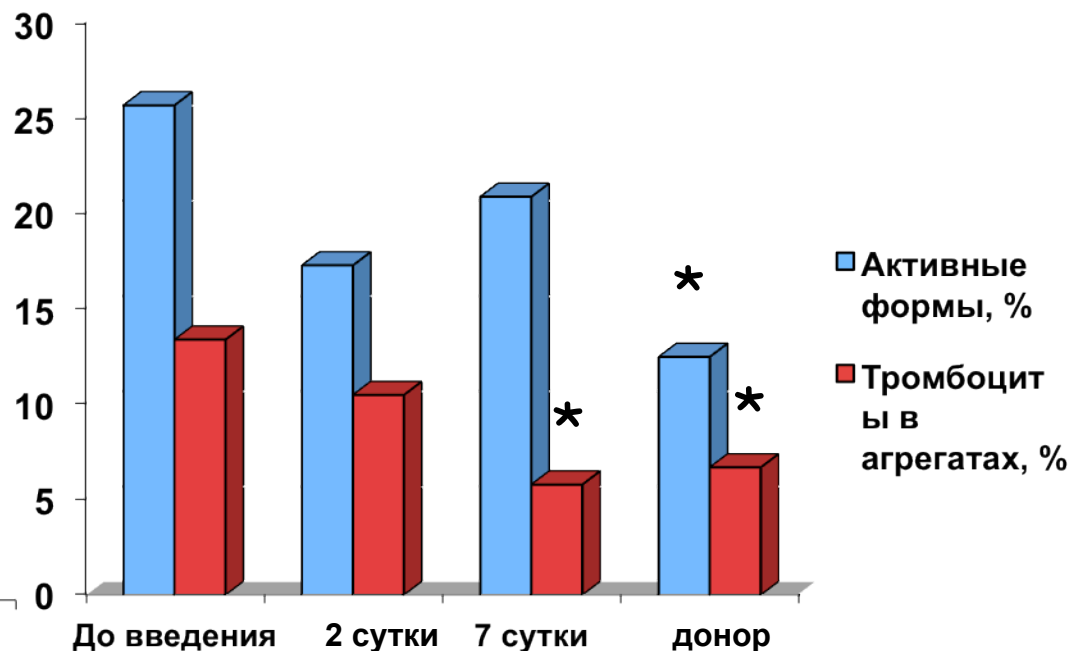
гематома в зоне операции - 2

ГИТ - 0

Динамика лабораторных показателей на фоне введения дальтепарина



D-димер (полukoличественный метод)



Активность тромбоцитов

Кафедра госпитальной хирургии №2 для субординаторов СПбГМУ им. И.П.Павлова



Академик Ф.Г. Углов



Проф. В.В.Гриценко

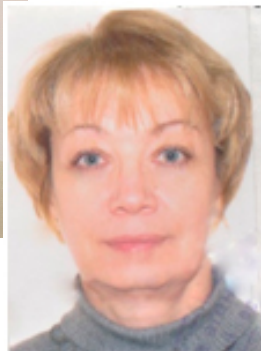


Проф. П.И. Орловский

Кафедра клинической
лабораторной диагностики
1992-2006



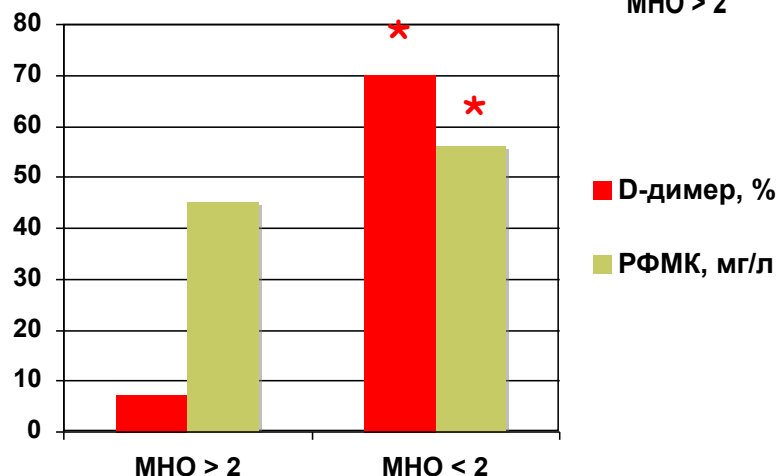
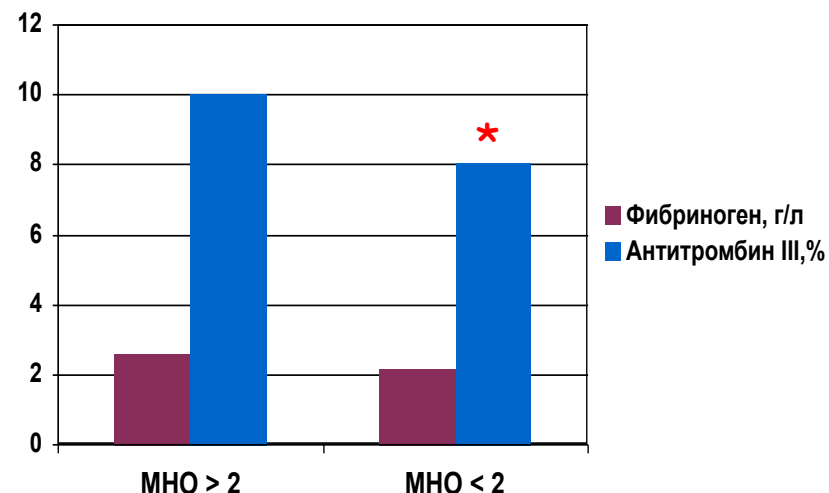
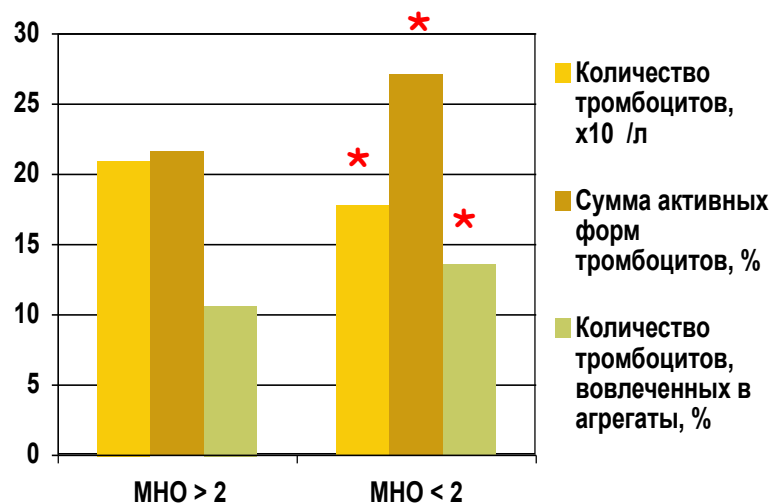
Проф. В.Л.Эмануэль



Доц. М.И.Кадинская



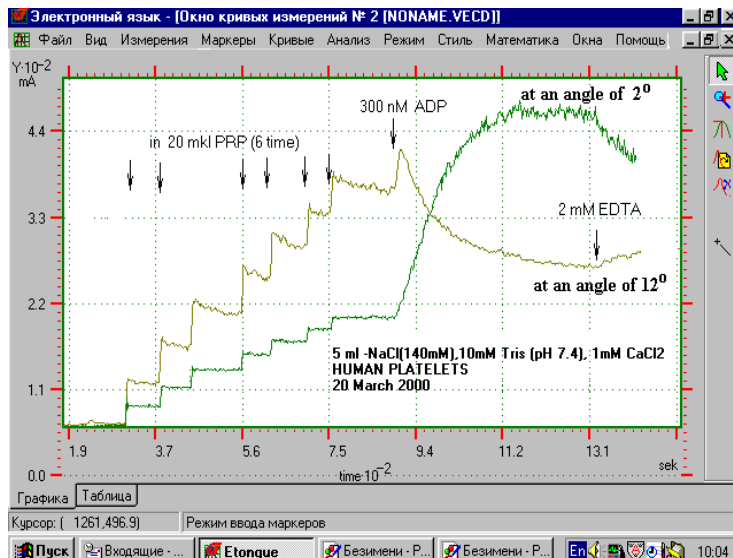
Адекватная антикоагулянтная защита у больных с ИКС нормализует активность тромбоцитов и устраняет тромбинемию



Вавилова Т.В., Орловский П.И.,
Гриценко В.В., Кадинская М.И.,
Эмануэль В.Л. и др., 1998-2003

Диагностика нарушений тромбоцитарной активности у больных с искусственными клапанами сердца методом малоуглового светорассеяния (Деркачев Э.Ф. и др., 1996)

	$MNO \geq 2,0$	$MNO < 2,0$	Ревматические пороки сердца
$EC_{50}, \text{ нМ}$	$91,95 \pm 8,89^{***'}$	$57,26 \pm 7,33^{***}$	$160,01 \pm 21,77$
V_{\max}	$42,65 \pm 10,12$	$37,96 \pm 12,12$	$49,80 \pm 8,52$



V_{\max} - максимальная скорость агрегации, достигаемая при насыщающей дозе АДФ = **максимально возможное количество мест связывания на поверхности клетки**
 EC_{50} - концентрация АДФ, при которой наблюдается 50% от максимальной начальной скорости агрегации = **чувствительность тромбоцитов к АДФ и состояние внутриклеточных сигнальных систем** (Сакаев М.Р. и др., 2000).



Проф. Е.И. Шварц

Молекулярно-генетические исследования механизмов развития и чувствительности к терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

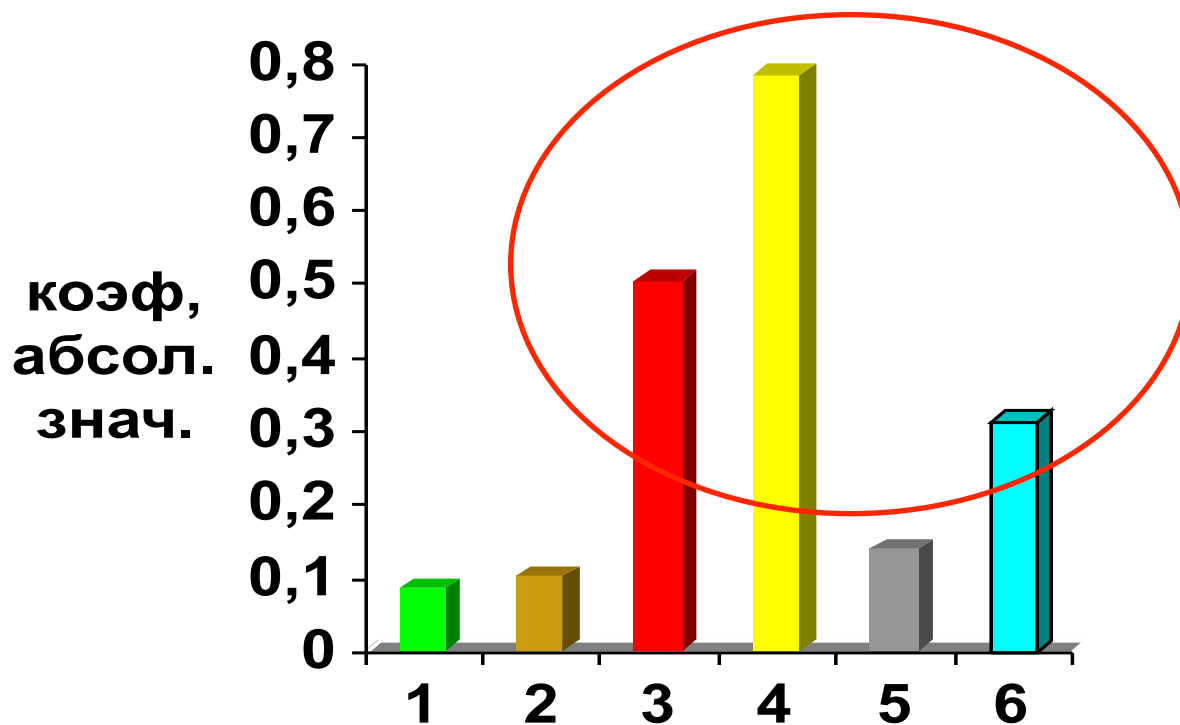
СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова
ПНЦ им. Б.П. Константинова
СЗГМУ им. И.И. Мечникова
СЗФМИЦ

Первые исследования фармакогенетических аспектов использования антитромботических препаратов в России начаты в 2002 году под руководством профессора Е.И. Шварца



Д.б.н. О.В. Сироткина,
профессор кафедры КЛД и
генетики СЗФМИЦ

Количественная характеристика вклада анализируемых признаков в формирование постоянного внутрисосудистого свертывания крови у больных с ИКС по данным статусметрических моделей (дискриминантный анализ)



1 - число малых агрегатов на 100 своб.тромб.

2 - тромбиновое время

3 - D-димер, положительный результат

4 - сумма активных форм тромбоцитов

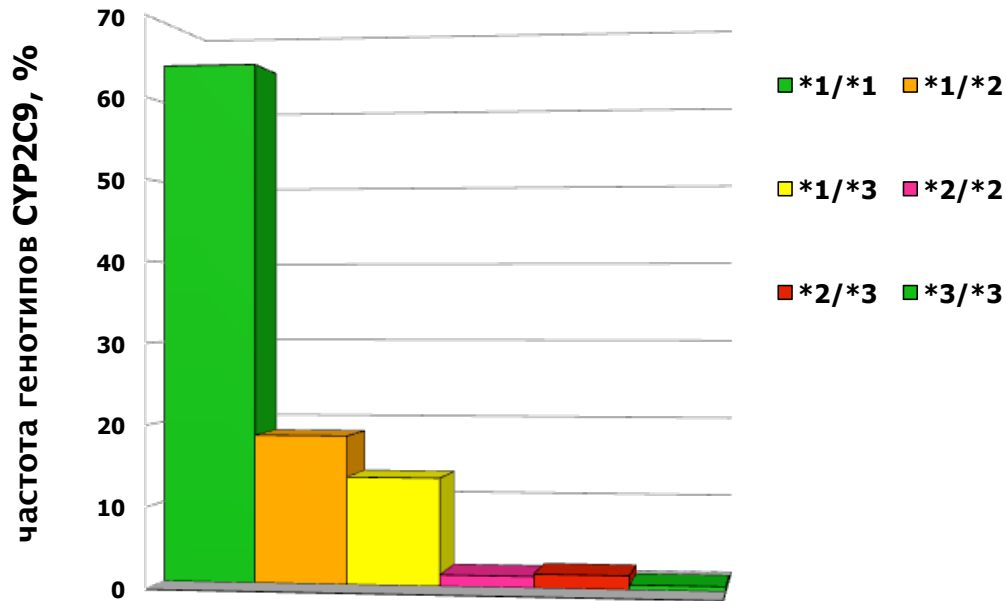
5 - количество тромбоцитов

6 - полиморфизм P1A1A2 гена GPIIIa

Алгоритм выявления и коррекции нарушений гемостаза у больных с ИКС в отдаленные сроки наблюдения

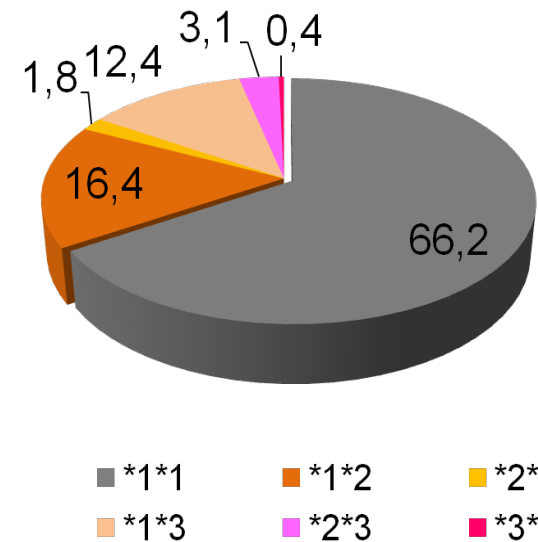


Фармакогенетика варфарина - распределение генотипов CYP2C9 в популяции Северо-Западного региона РФ



n = 563

Российская Федерация



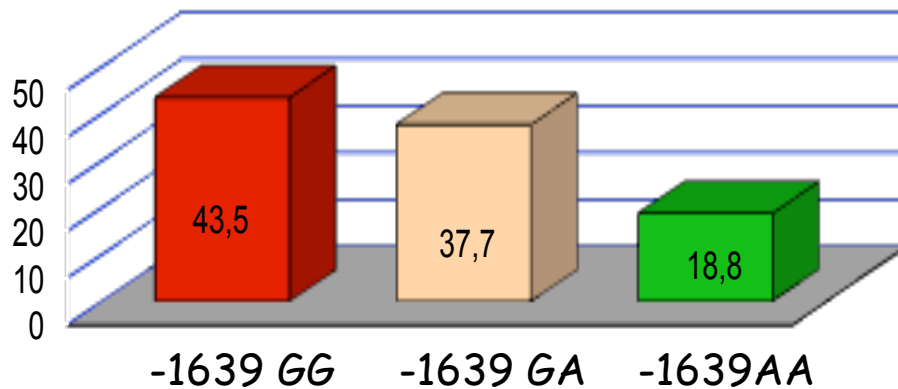
Исследование ВАРФАГЕН, 2013

n = 263

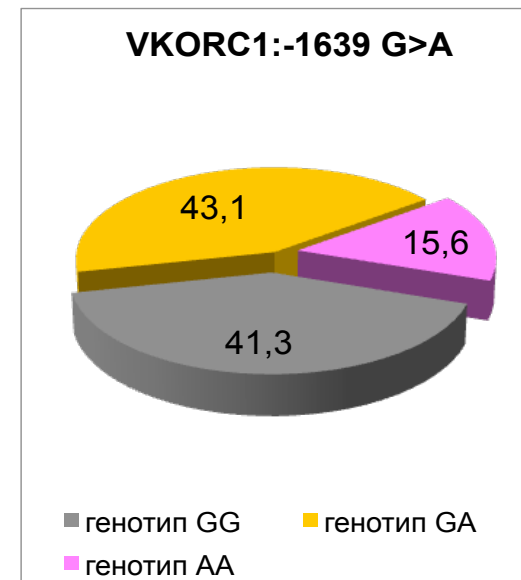
Сироткина О.В., Улитина А.С., Вавилова Т.В. и соавт.
 Ученые записки СПбГМУ им.акад. И.П.Павлова, 2003,
 Российский кардиологический журнал, 2004; Кардиология, 2005
 Pchelina SN, Sirotkina OV, Vavilova TV, ... Schwartz EI et al. Thromb Research, 2005

Фармакогенетика варфарина - распределение генотипов VKORC1 в популяции Северо-Западного региона РФ

Российская Федерация



n = 154



Исследование ВАРФАГЕН, 2013

n = 263

Потребление витамина К в популяции Северо-Западного региона

	Варфарин - НЕТ	Варфарин - ДА	Нормы потребления	
	n=48	n=64	Россия ¹	FDA (м/ж) ²
Суточное потребление витамина К, мкг	88,3 ± 5,4	63,9 ± 7,4*	120	120/90

* - $p < 0,0001$

¹ «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (МР 2.3.1.2432-08)

² Food and Nutrition Board IOM/ Dietary intakes for Vitamin A, Vitamin K - Washington, D. C.: National Academy Press, 2002

Вавилова Т.В., Клеменкова О.А., Топанова А.А.
Неопубликованные данные

Суточное потребление витамина К и функциональный ответ на прием варфарина

	МНО в терапевтическом интервале > 50%	МНО > терапевтического интервала	МНО < терапевтического интервала
Суточное потребление витамина К, мкг	84,0 ± 25,0	58,9 ± 8,2	55,8 ± 8,4

Чем больше потребление витамина К, тем стабильнее ответ на терапию
(+ меньше времени пациент находится в зоне < целевого МНО)

Кафедра госпитальной терапии СПбГМА (СЗГМУ) им. И.И.Мечникова 2006-2013



Академик А.В. Шабров



Зав.ЦКДЛ д.м.н. Л.Б. Гайковья



Кафедра госпитальной терапии



Курс клинической лабораторной
диагностики
Центральная клиничко-
диагностическая лаборатория



Кафедра факультетской терапии





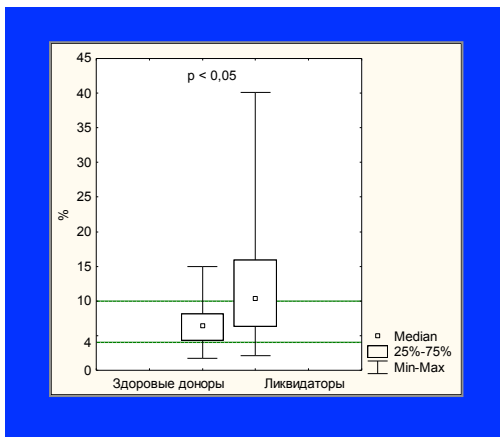
Проф. С.С. Алексанин

ВЦЭРМ и. А.М. Никифорова МЧС РФ Отдел лабораторной диагностики (зав.отделом д.б.н. Н.Н.Зыбина)

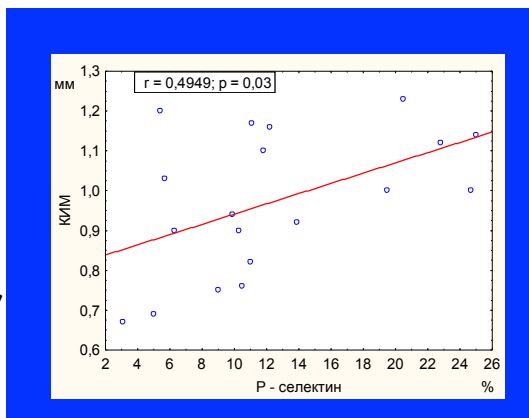


74 ликвидатора аварии на ЧАЭС
Оценка функции тромбоцитов -
определение Р-селектина на
поверхности, ТЭГ

Количество тромбоцитов,
экспрессирующих
Р-селектин, %



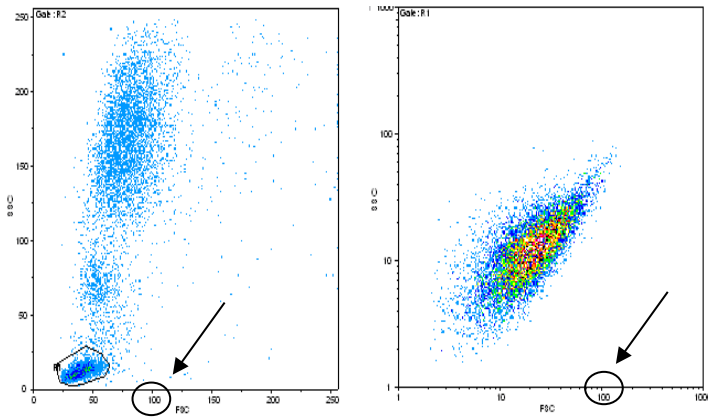
	Здоровые (n = 106)	ликвидаторы риск ССО 2	Ликвидаторы риск ССО 3	ликвидаторы риск ССО 4
Р - селектин, %	6,45 [4,3; 8,2]	11,1** [9,0; 17,5]	13,2** [8,3; 25,7]	8,1S [5,7; 12,5]



Корреляционная связь
Р-селектина с
коэффициентом интима/
медиа (КИМ)

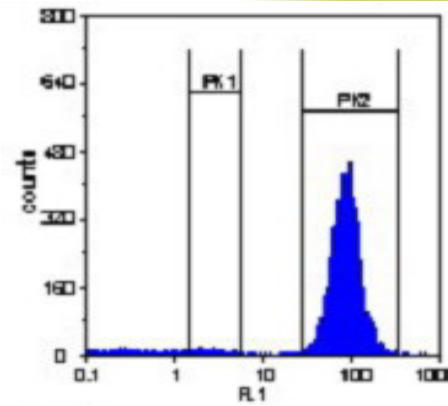
Авдушкина Л.А., Зыбина Н.Н.,
Вавилова Т.В. и соавт.
2008-2012

Использование метода проточной цитометрии для характеристики рецепторов тромбоцитов и оценки экспрессии Р-селектина на их поверхности

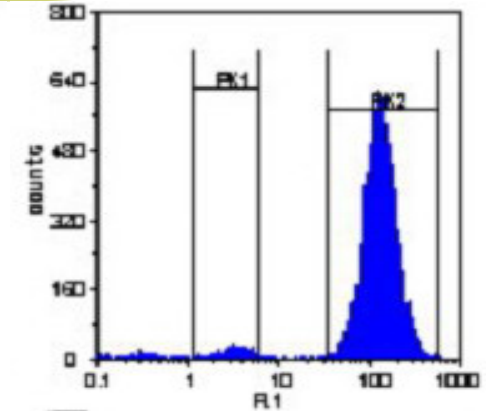


[A] FL2 Log - ADC

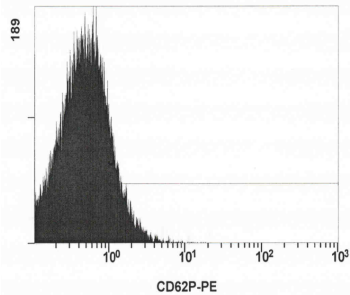
[A] FL2 Log - ADC



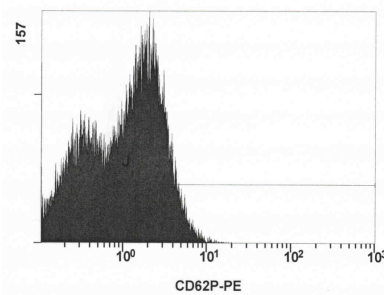
Количество
рецепторов GpIIb/IIIa
49 651



Количество
рецепторов GpIIb/IIIa
74 097



Без активации



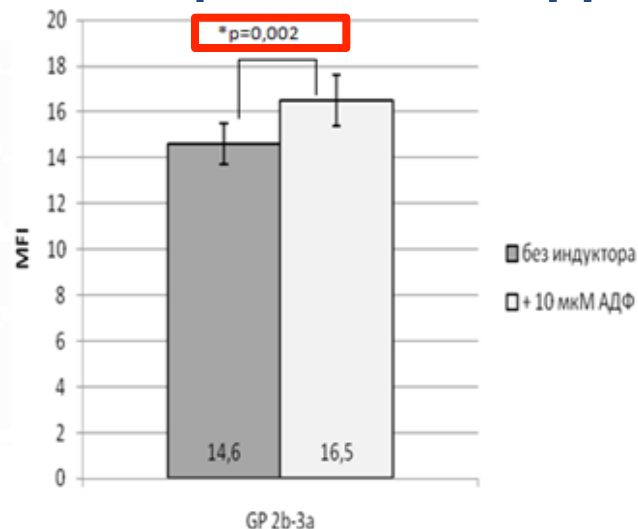
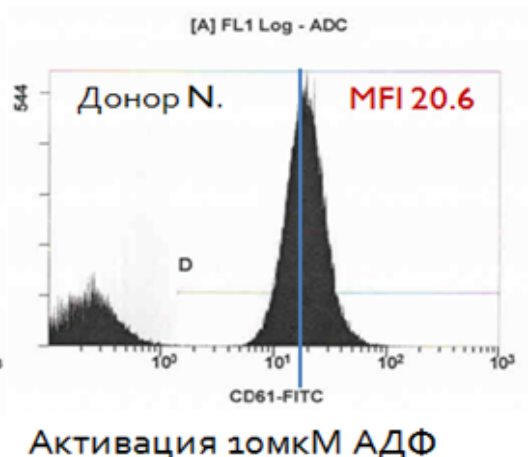
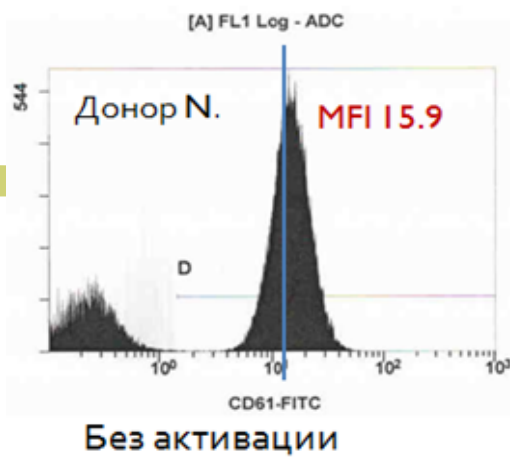
Активация 10μМ АДФ

Определение количества рецепторов и Р-селектина с помощью FITC-меченых антител и в соответствии с CD-принадлежностью.
Одновременное определение CD61, как маркера тромбоцитов

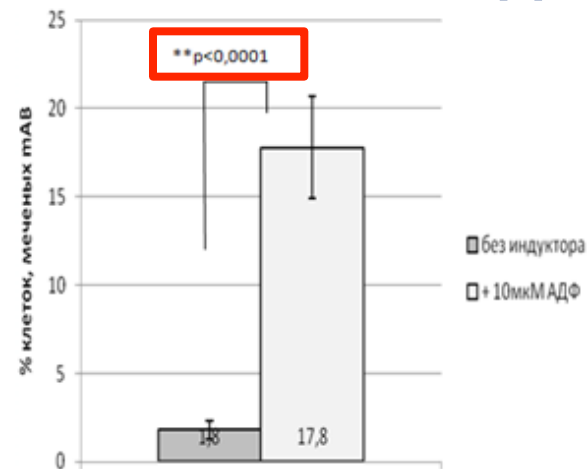
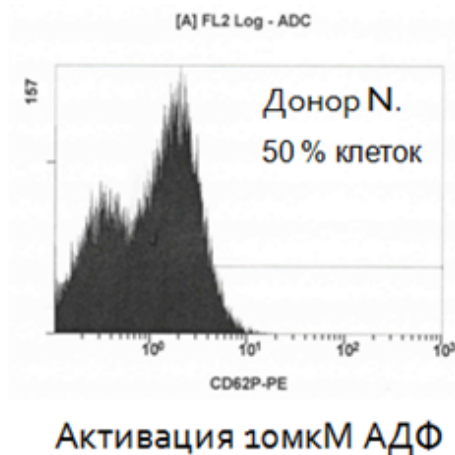
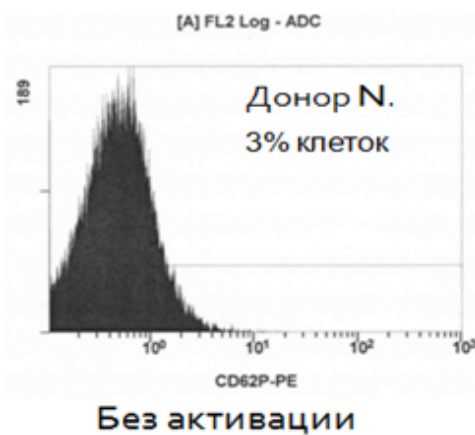
Средний % тромбоцитов, экспрессирующих Р-селектин после активации - $35 \pm 3\%$ (от 15% до 52%)

Сиваченко Е.Б., Сироткина О.В., Боганькова Н.А., Ласковец А.Б., Вавилова Т.В. с соавт., 2006-2011

Количество GP IIb-IIIa на поверхности тромбоцитов здоровых доноров до и после активации 10 мкМ АДФ



Экспрессия Р-селектина на поверхности тромбоцитов здоровых доноров до и после активации 10 мкМ АДФ





ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2442167

**СПОСОБ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЙСТВИЯ
АНТИАГРЕГАНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА МЕТАБОЛИЗМ
АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПУТЕМ ИНГИБИРОВАНИЯ
ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ-1 КАК В ОТДЕЛЬНОСТИ, ТАК И СОВМЕСТНО С
АНТАГОНИСТОМ РЕЦЕПТОРА АДФ P2Y₁₂ НА ТРОМБОЦИТАРНЫХ
МЕМБРАНАХ, НА СОСТОЯНИИ ТРОМБОЦИТОВ КРОВИ ПАЦИЕНТА,
ПРИНИМАЮЩЕГО АНТИАГРЕГАНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ УКАЗАННОЙ
ГРУППЫ**

Патентообладатель(ли): *Государственное образовательное учреждение
высшего профессионального образования "Санкт-Петербургская
государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию"
(RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2010130629

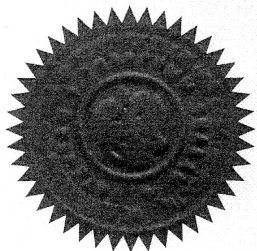
Приоритет изобретения **21 июля 2010 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре
изобретений Российской Федерации **10 февраля 2012 г.**

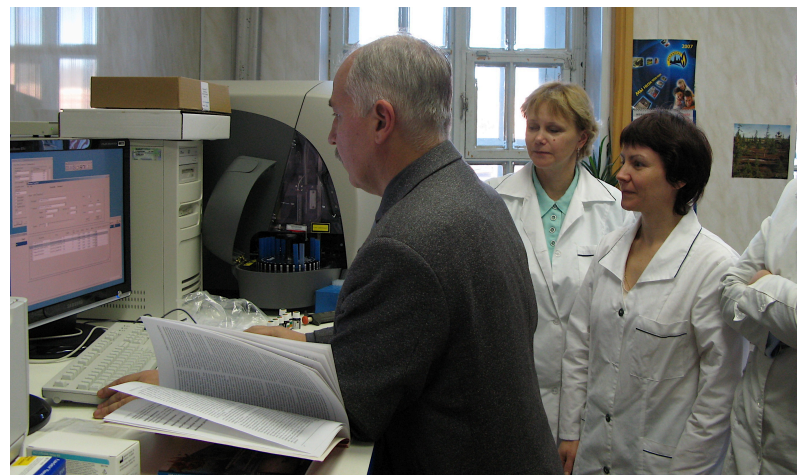
Срок действия патента истекает **21 июля 2030 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Б.П. Симонов



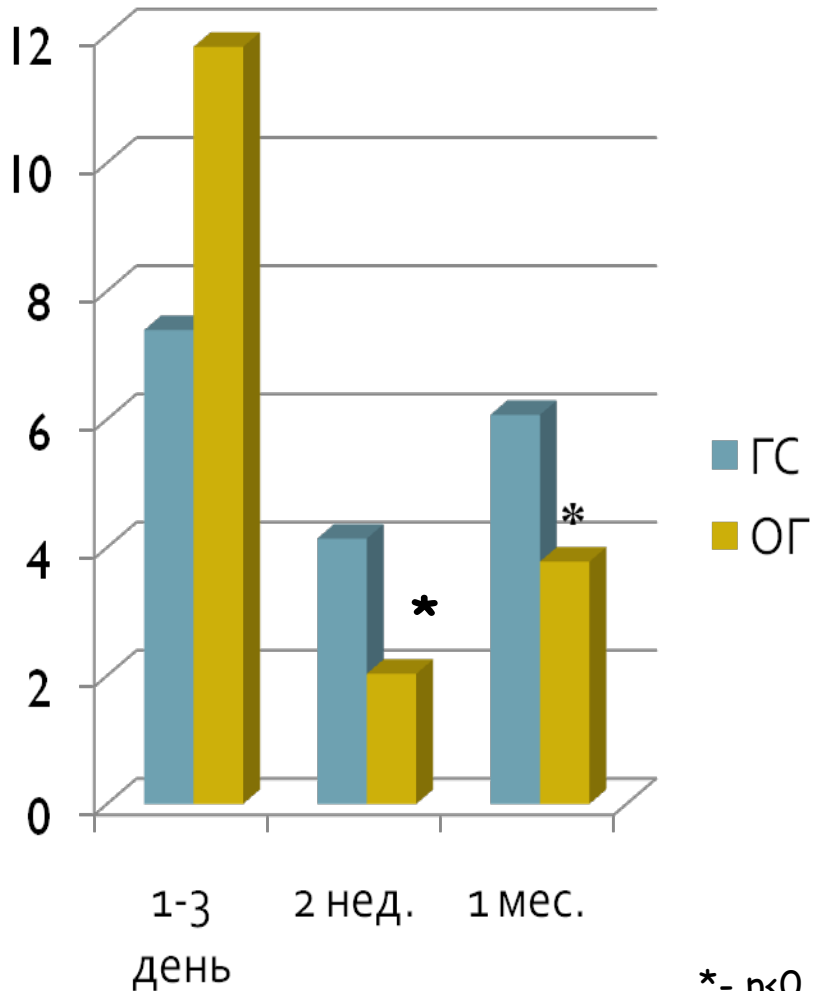
Индукцированная проточная тромбоцитометрия



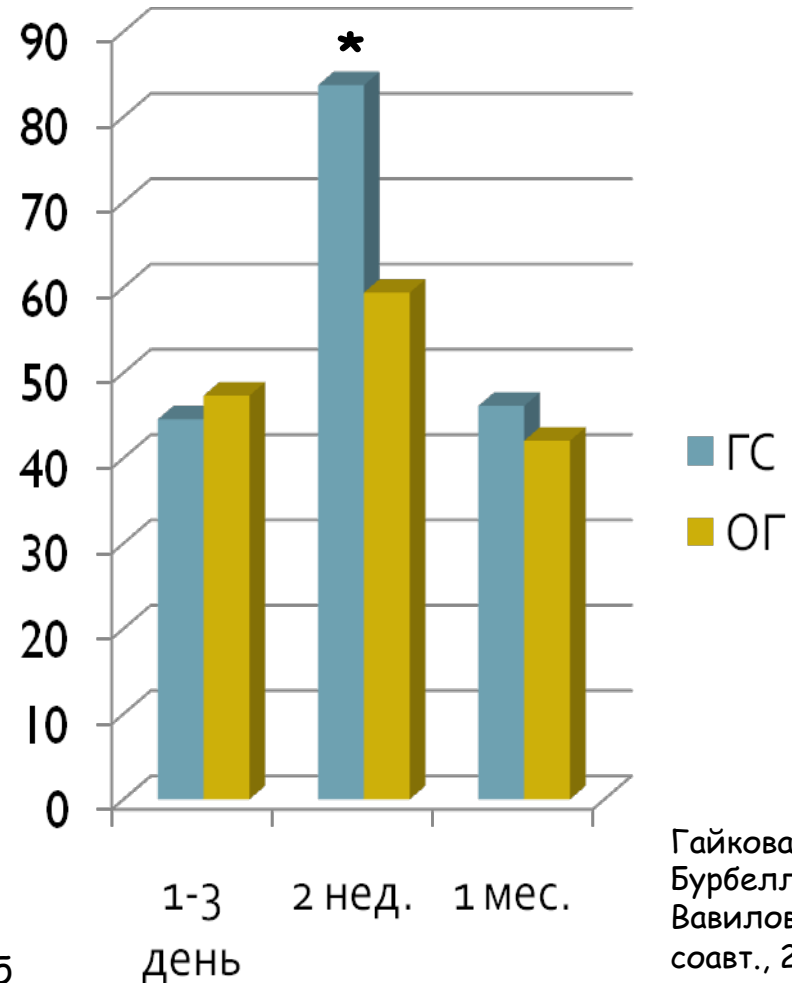
**Зал СТИРИДОНОВ
30 января с 13-00**

Динамика изменений рецепторов GP IIb-IIIa и экспрессии P-селектина тромбоцитов у пациентов с ИМ, принимающих Омега-2 ПНЖК, n=238

Изменение количества рецепторов GP IIb-IIIa



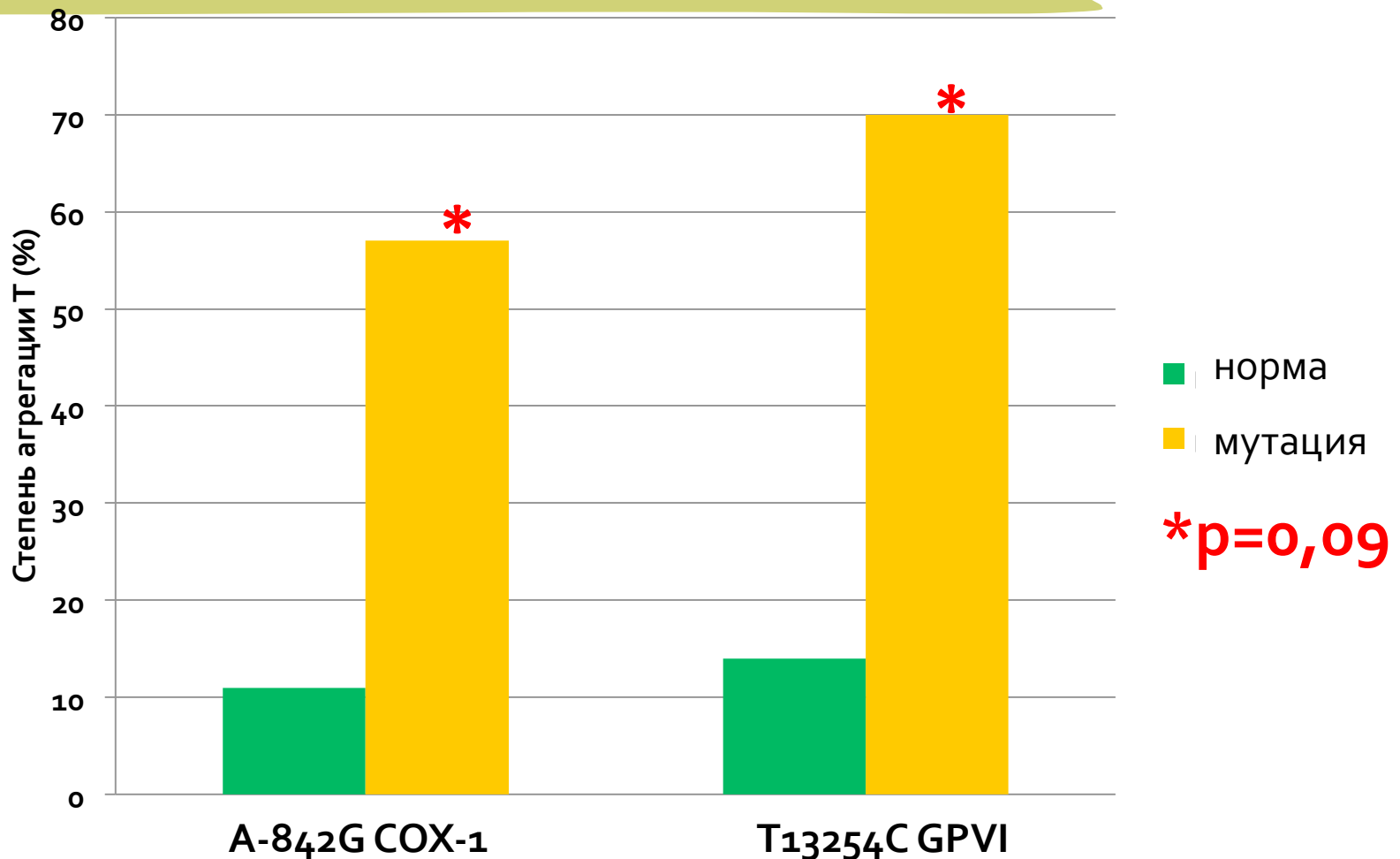
Изменение кол-ва тромбоцитов, экспонирующих P-селектин



Гайковая Л.Б.,
Бурбелло А.Т.,
Вавилова Т.В. С
соавт., 2009-2011

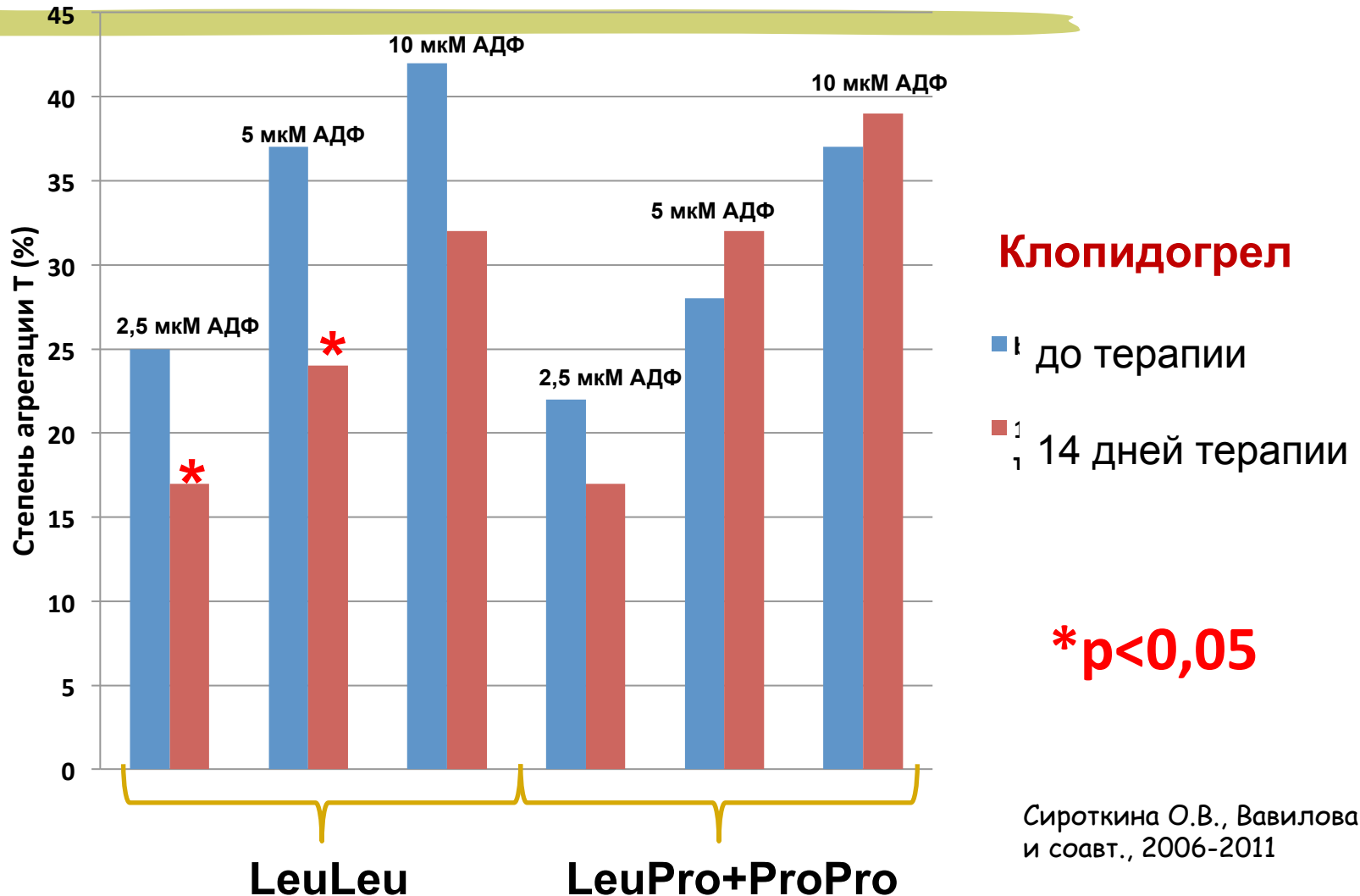
Фармакогенетика антитромбоцитарных препаратов

14 день терапии аспирином
Полиморфизмы генов COX-1 (n=331) и GP VI (n=68)



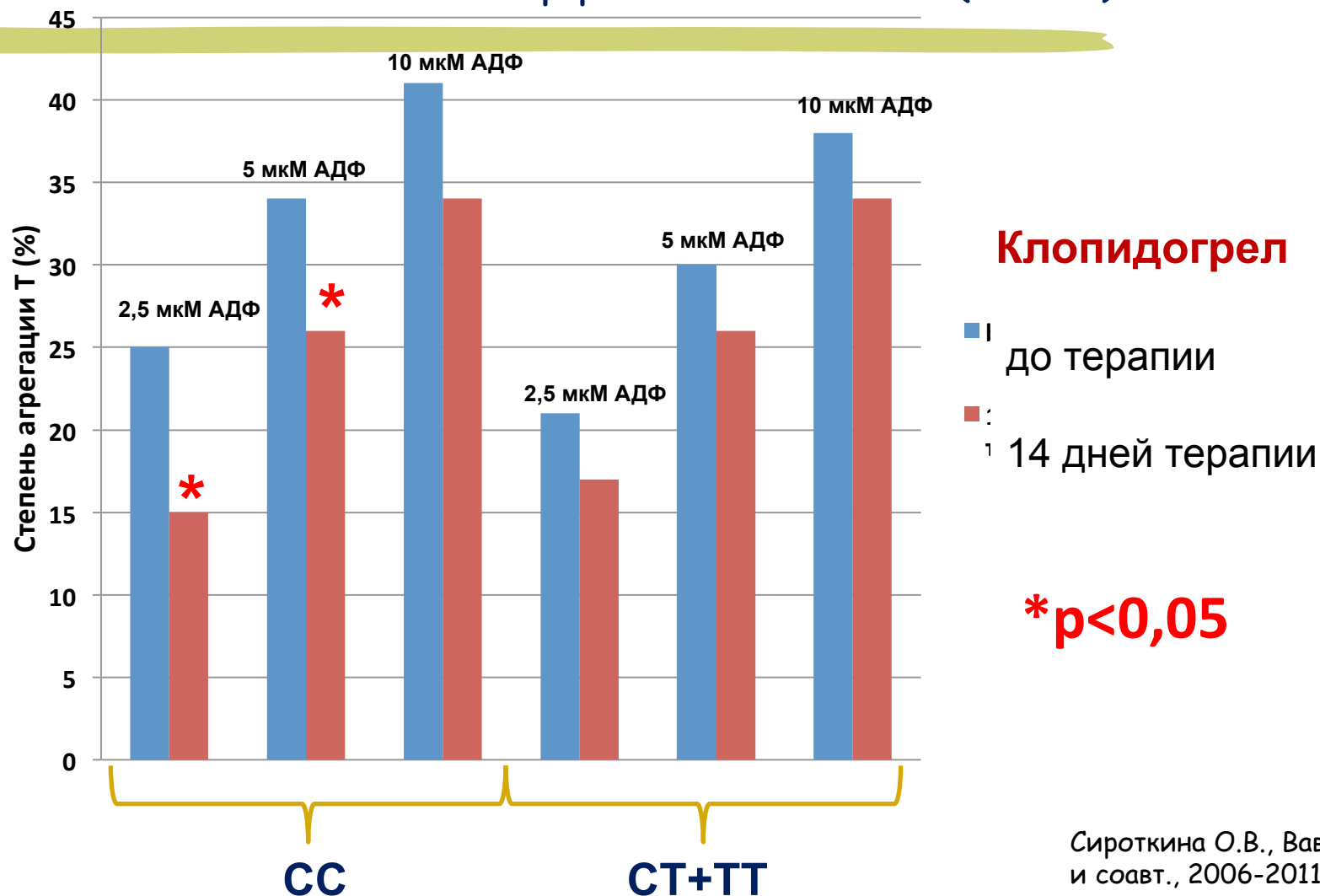
Фармакогенетика антитромбоцитарных препаратов

14 день терапии клопидогрелом
Полиморфизм Leu33Pro GP IIIa (n=324)



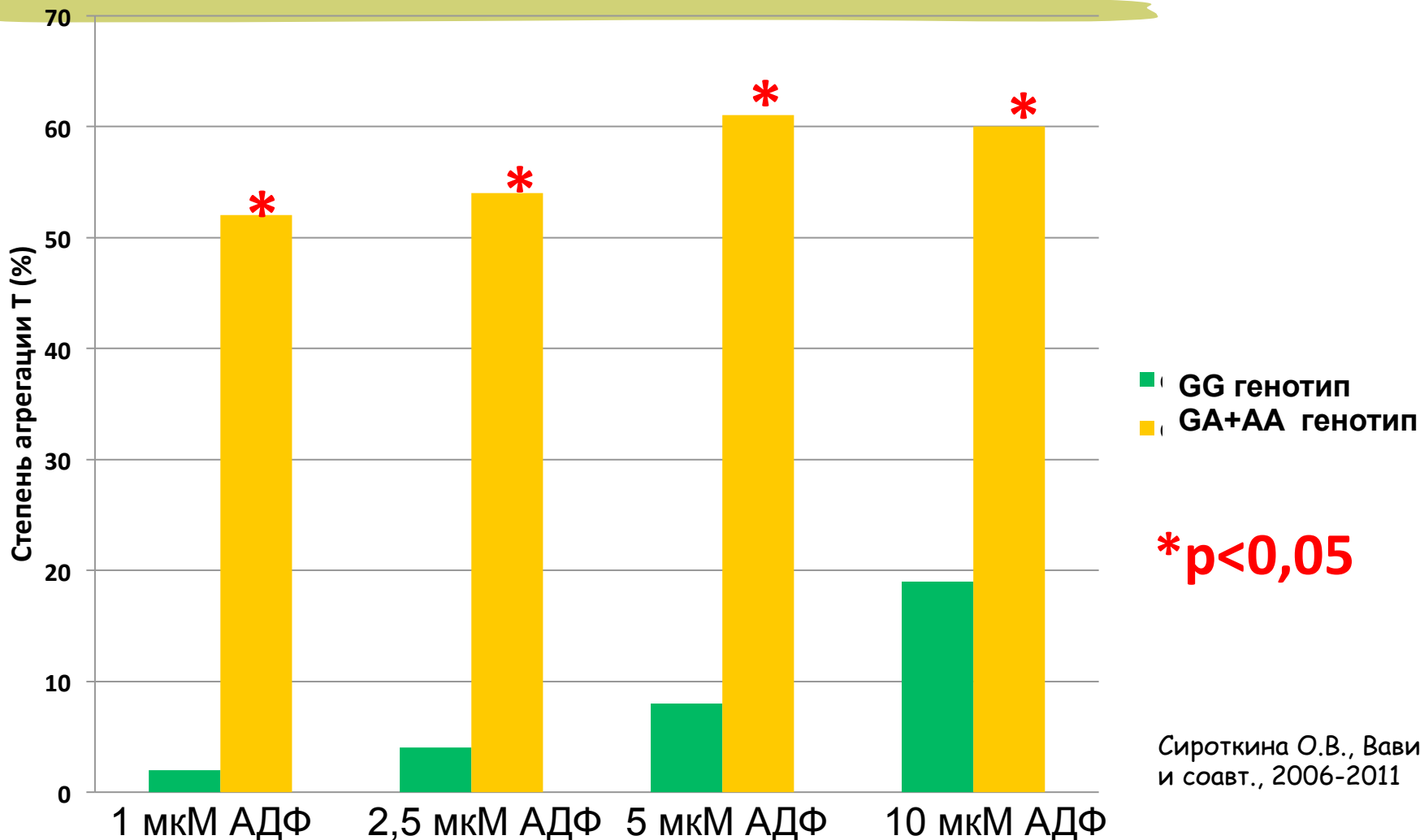
Фармакогенетика антитромбоцитарных препаратов

14 день терапии клопидогрелом
Полиморфизм C18T R2Y12 (n=246)



Фармакогенетика антитромбоцитарных препаратов

14 день терапии клопидогрелом
полиморфизм гена G6986A CYP3A5 (n=246)



Сироткина О.В., Вавилова Т.В.
и соавт., 2006-2011

ПЕРВИЧНАЯ ОЦЕНКА БОЛЬНОГО С ССЗ

Нет антиагрегантной
терапии

Аспирин
100 мг/день

Определение функциональной активности тромбоцитов

АДФ-индуцированная
агрегация (2.5, 5 и 10 мкМ АДФ)

Проточная
цитометрия: K1 и K2

Коллаген-индуцированная
агрегация

Генетический анализ

Leu33Pro GP IIIa

C18T P2Y12

G6986A CYP3A5

T 13254C GP VI

A-842G COX-1

Аспирин
100 мг/день

Аспирин 100 мг/день +
Клопидогрел 75 мг/день

Определение функциональной активности тромбоцитов

T (АДФ) < 50%
T (коллаген) < 50%, ↑ лаг-фаза
K1 < 10% и K2 < 50%
Нет генетических нарушений

T (АДФ) < 50%, T (коллаген) > 50%
K1 < 10% и K2 > 50%
Мутации T 13254C GP VI,
A-842G COX-1

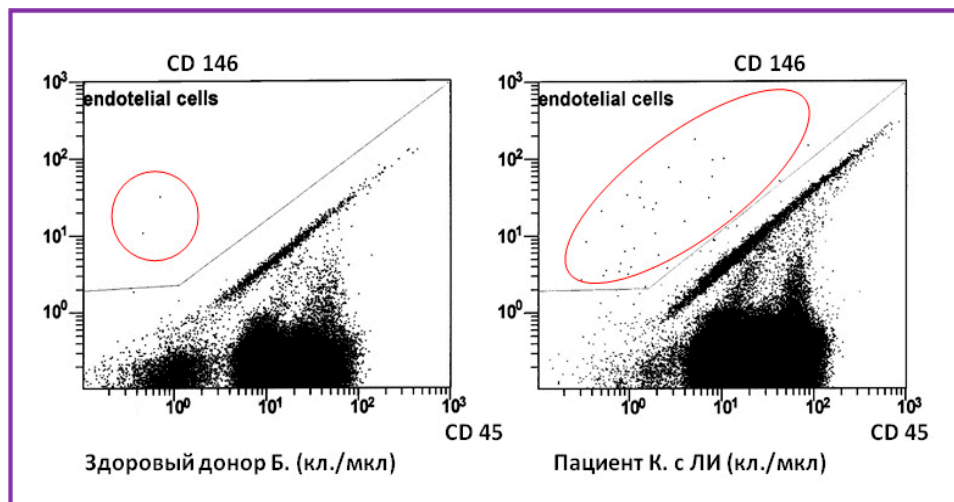
T (АДФ) > 50%, T (коллаген) > 50%
K1 > 10% и K2 > 50%
Мутации Leu33Pro GP IIIa, C18T P2Y12,
G6986A CYP3A5

Коррекция терапии не
требуется

Требуется коррекция
антиагрегантной терапии

Контроль функциональной активности тромбоцитов

Метод проточной цитометрии в определении количества циркулирующих эндотелиоцитов



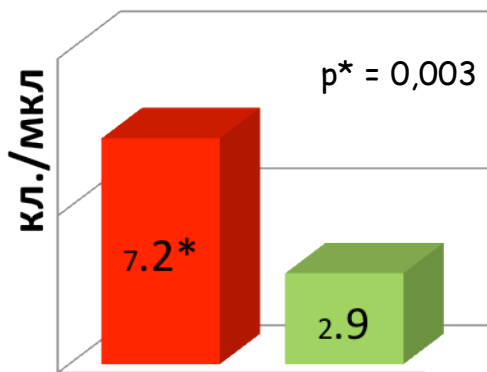
Сотрудники кафедры неврологии СЗГМУ
им. И.И. Мечникова
Асс. М.С. Топузова, проф. Е.Г. Клочева,
доц. В.В. Голдобин

Интерфейс программы оценки количества ЦЭ с использованием флуоресцентно-меченых моноклональных антител CD146-PE в качестве метки для ЦЭ и CD45-PC5 как панлейкоцитарного маркера

Топузова М.С., Клочева Е.Г.,
Вавилова Т.В., Сироткина О.В.,
2013

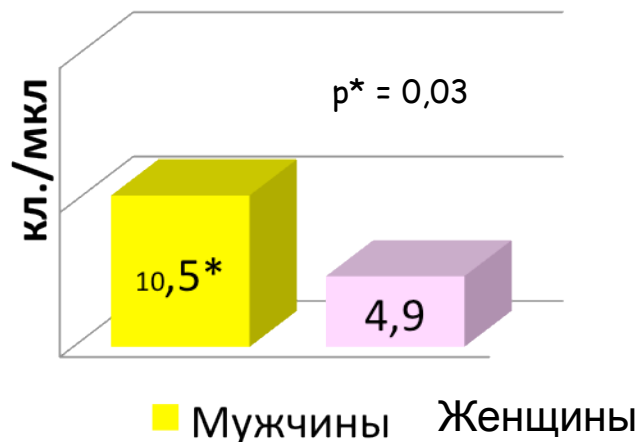


Определение количества циркулирующих эндотелиоцитов методом проточной цитометрии (n=149)

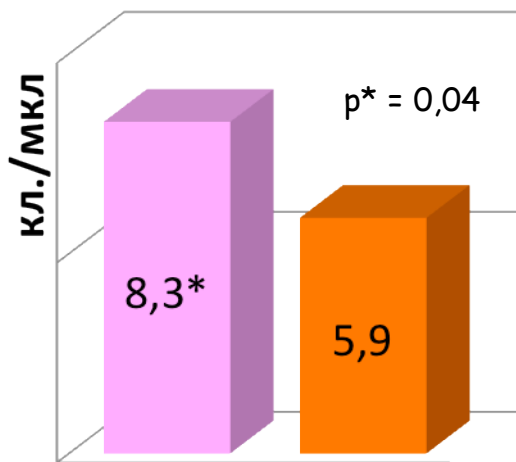


■ Лакунарный инсульт

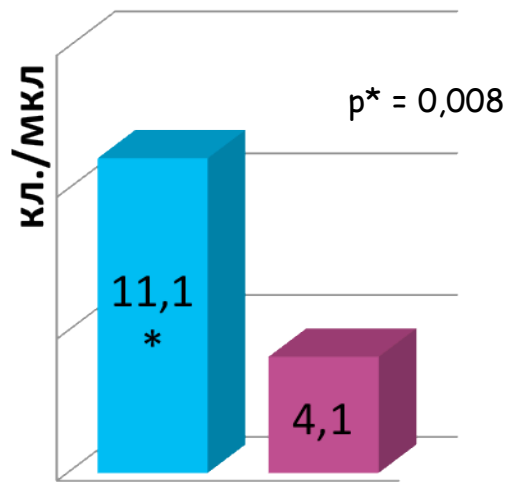
■ Контрольная группа



■ Мужчины ■ Женщины

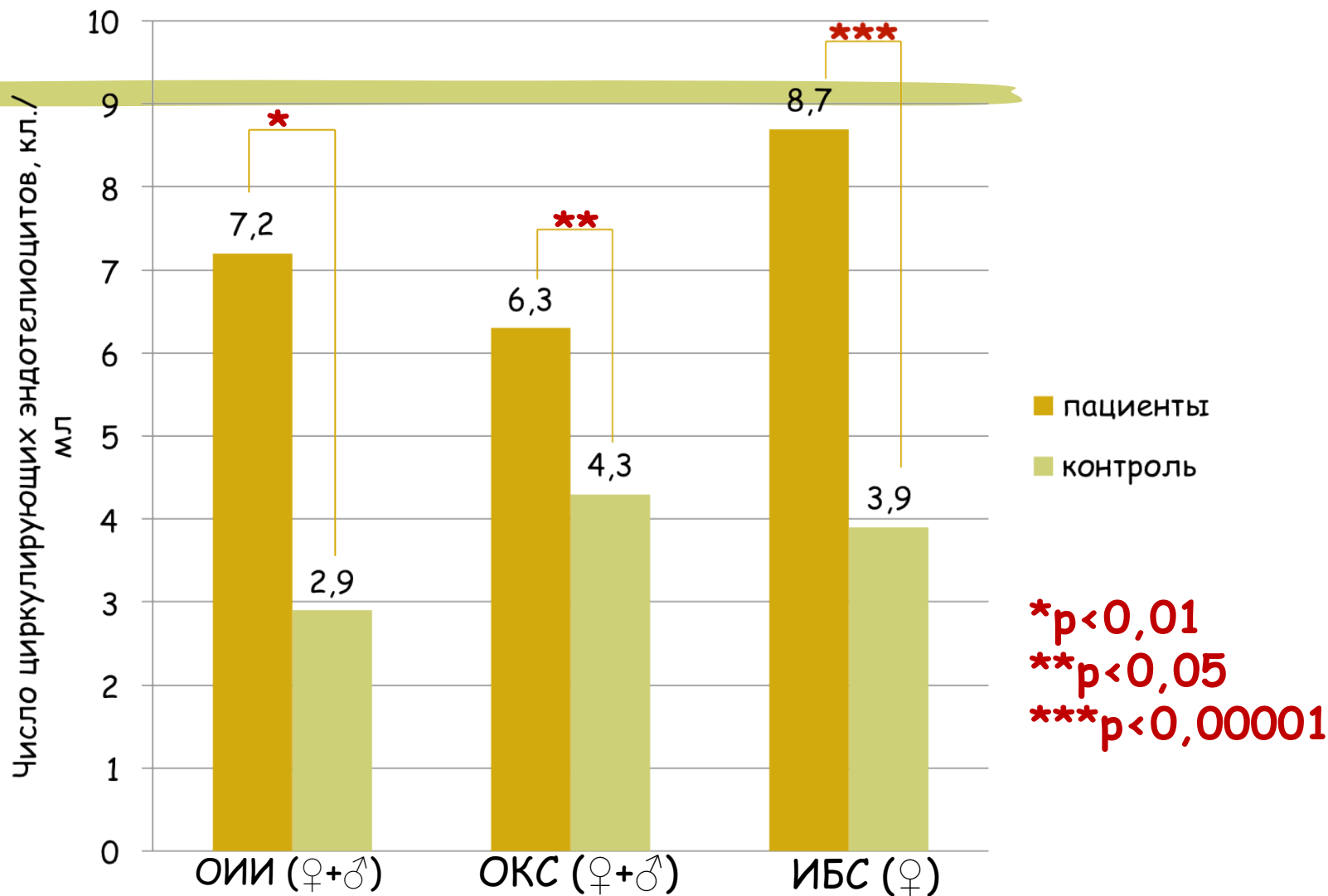


■ АГ ■ АГ + Атеросклероз



■ средняя степень ■ Легкая степень

Количество циркулирующих эндотелиоцитов у мужчин и женщин с разными формами сердечно сосудистых заболеваний





Консультативная работа Городской консультативно- диагностический центр №1 Санкт- Петербурга

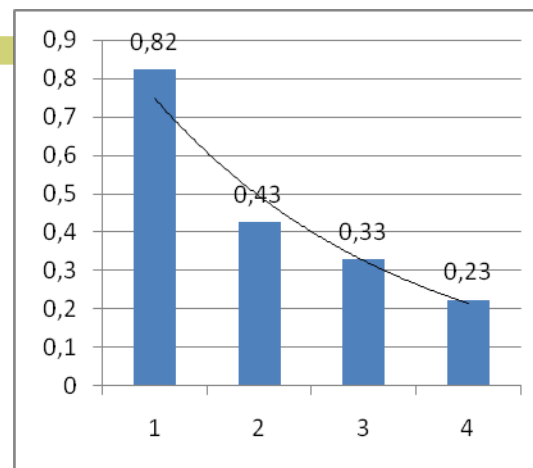
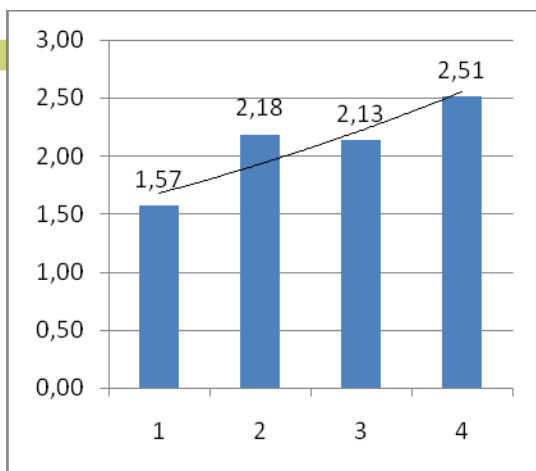
- # Консультирование больных с клиническими проявлениями и высоким риском тромбозов, принимающих антитромботическую терапию, для определения гематологических причин и оптимизации тактики лечения
- # 2006-2015 гг. - принято **более 3000 больных**
- # Определен перечень исследований и разработан алгоритм диагностики и мониторинга терапии
- # Проведена оценка влияния НТРОАК на лабораторные показатели гемостаза
- # Организован кабинет антикоагулянтной терапии с использованием программы PortaVita
- # Осуществлены образовательные проекты совместно с СЗГМУ им.И.И.Мечникова и СЗФМИЦ



Засл.врач РФ Г.В. Рюмина

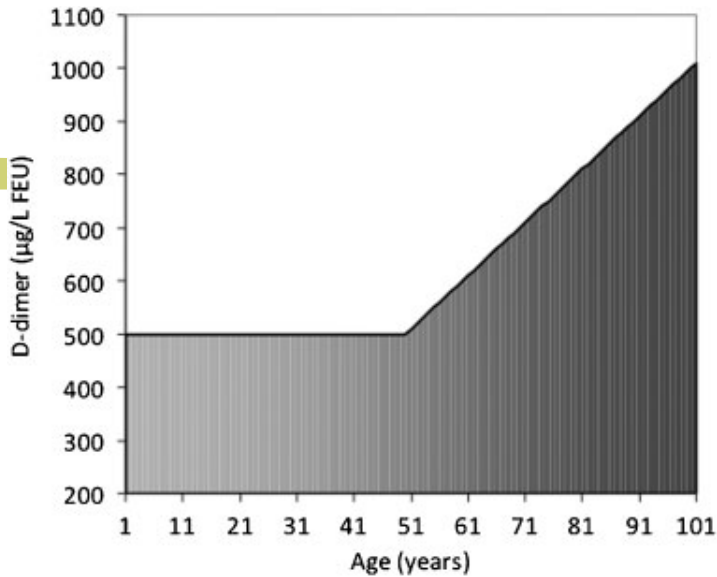
Вавилова Т.В.,
Белявская О.О.,
Крупоткина И.Г.,
Мнускина М.М.,
2009-2014

Динамика D-димера и МНО в ходе подбора и коррекции дозы варфарина

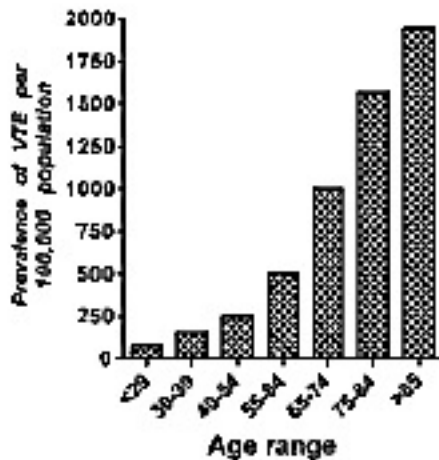


Корреляция показателей	r	p
АЧТВ ↔ D-димер	0,05	ns
Протромбиновое время ↔ D-димер	0,01	ns
Фибриноген ↔ D-димер	0,22	0,05
МНО ↔ D-димер	0,40	p<0,01

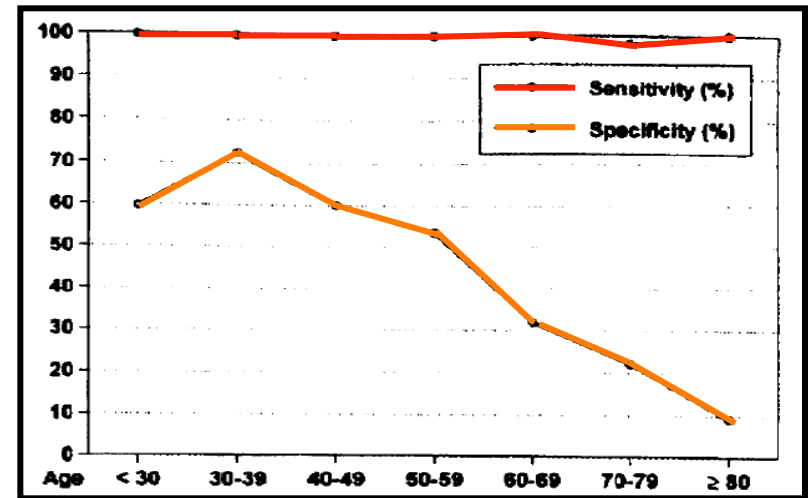
D-димеры и возраст



Lippi et al, Semin Thromb Hemost 2014



Deitelzweig et al, Am J Hematol 2011;



Perrier, Am J Respir Crit Care Med 1997, 156 : 492-6

D-димер с поправкой на возраст - увеличивает специфичность?

Пороговое значение (мкг/л) = возраст \times 0,01

Например: для 76 лет = 0,76 мкг/мл

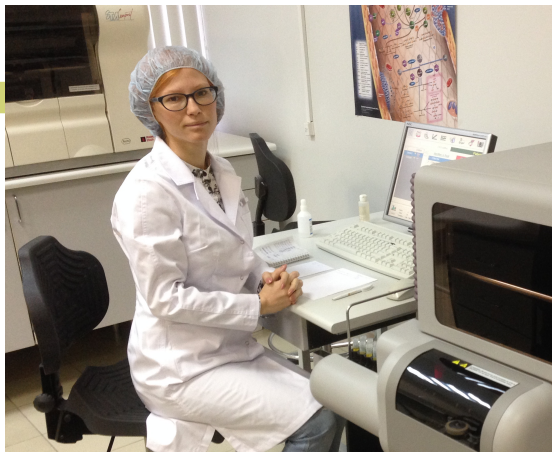
Изменение порогового значения позволяет: увеличить специфичность исследования в старшей возрастной группе с 15% до 35%, не изменяя чувствительности

Schouten et al, BMJ 2013

MAGELLAN trail (7581 пациент): D-димер является предиктором ВТЭО у госпитализированных больных с острым заболеванием, для которых профилактика обязательна!

Cohen et al, JTH 2014

Лабораторная оценка и клиническое значение уровня D-димера у амбулаторных больных



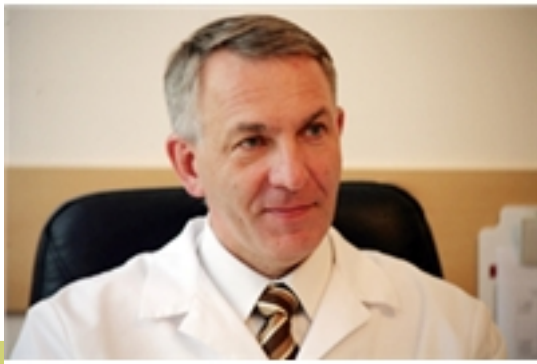
2212 больных без острых ТЭО.

Средний возраст 61 [49;70] лет

Реагенты STA® - Liatest® D-Di (Stago, Франция) на анализаторе STA-Revolution (Roche, Швейцария).

	До 50 лет	≥ 50 лет
Количество	567	1642
D-димер, мкг/мл FEU	0,32 [0,24; 0,49]	0,46 [0,31; 0,83]*
(+) рез. до коррекции до возраст		727 (44,3%)
(+) рез. с коррекцией на возраст		530 (32,3%)

Снижение (+) результатов на 12%

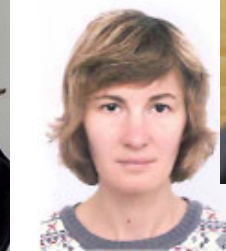
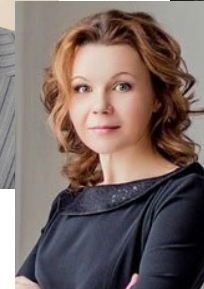
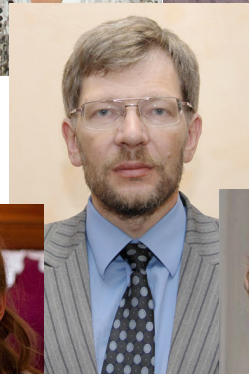


Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр
Кафедра клинической лабораторной
диагностики и генетики
с 2013 по настоящее время

Академик Е.В. Шлякто

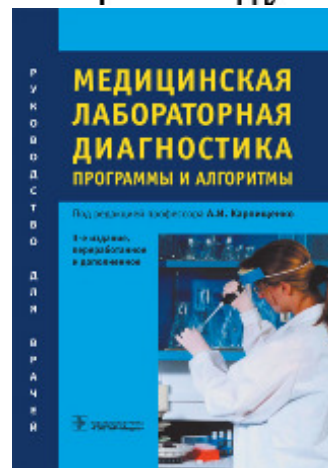
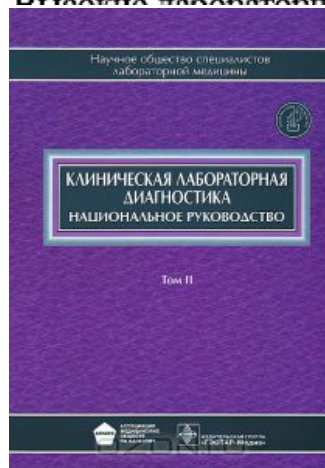
«Цель за горизонтом ...»

- # Исследование молекулярно-генетических механизмов регуляции тромбоцитарной активности
- # Поиск молекулярных факторов риска рестенозов стентов
- # Оценка состояния тромбоцитов в различных ситуациях *in vivo*
- # Курация и развитие проекта антикоагулянтных клиник в СПб
- # Антитромботическая терапия от НМГ до НПОАК



Образовательные программы: НМО, сетевая форма образования, междисциплинарные циклы и др. проекты

	диагностика		
12.01.15 – 24.01.15	Клинические и лабораторные проблемы патологии гемостаза *	ПК	72
Февраль 2015 г.	Основы проведения клинических исследований (Good Clinical Practice)	ПК	72
09.02.15 – 21.02.15	Избранные вопросы клинической лабораторной диагностики при заболеваниях сердечно-сосудистой системы *	ПК	72
02.03.15 – 14.03.15	Прикроватная диагностика в оценке системы гемостаза *	ПК	72
15.06.15 – 27.06.15	Молекулярно-генетические технологии в практике клинико-диагностических лабораторий *	ПК	72



Совместно с
А.Ж.Гильмановым,
А.Н. Мамаевым,
А.Р. Грашиным



Один в поле - не воин!!

