

Система гемостаза – одна из основополагающих систем организма, которая обеспечивает функционирование всех органов. Неразрывная связь и постоянное взаимодействие двух разнонаправленных компонентов этой системы позволяют остановить кровотечение в случае повреждения кровеносного сосуда и обеспечивают текучесть крови и, следовательно, адекватное кровообращение в органах. Любой сбой, разбалансировка в этой сложной системе ведет к цепи патологических реакций, которые всегда заканчиваются одинаково – недостаточностью жизненно важных органов. В патогенезе этих нарушений важнейшее значение имеет взаимодействие с другими гуморальными факторами (иммунная система, система комплемента, гормональная и др.) и генетическая детерминированность функционирования гемостатических компонентов.

Патология системы гемостаза часто встречается в практике акушера-гинеколога. Физиологически протекающая беременность и роды сопровож-

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА КОАГУЛОПАТИЙ В ПРАКТИКЕ АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА

Т.В. ВАВИЛОВА,
Кафедра клинической лабораторной диагностики
Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета им. акад. И.П. Павлова
(зав. кафедрой – проф. В.А. Эмануэль)

даются увеличением содержания факторов свертывания на 150-200 %, без признаков тромбинемии, местным интра- и экстравазальным отложением фибрина в системе маточно-плацентарного кровообращения [16], увеличением содержания фибриногена [6], активацией тромбоцитов [19]. При осложненной беременности система гемостаза становится мишенью и активным участником событий. Ее нарушения часто определяют исход родов и течение послеродового периода.

Наиболее грозным расстройством системы гемостаза в акушерстве является синдром диссеминированного

внутрисосудистого свертывания (синдрома ДВС) – неспецифическая активация системы гемостаза с образованием в сосудистом русле микротромбов и нарушением функционирования жизненно важных органов. Причины острого синдрома ДВС и его патогенетические механизмы хорошо изучены. Неконтролируемое внутрисосудистое тромбообразование и последующие стадии развертывающиеся события ведут к коагулопатии потребления, активации фибринолиза и полному несвертыванию крови [8].

Объем и ассортимент лабораторных коагулологических исследований в

конкретном лечебно-профилактическом учреждении определяется в первую очередь клиническими задачами: профилем лечебного учреждения и контингентом больных или беременных женщин. Ургентность ситуаций вызывает необходимость работы лаборатории в экспресс-режиме.

Особое значение при проведении коагулологических исследований имеет доаналитический этап. Основные правила, которые позволяют уменьшить вероятность внесения ошибок на этом этапе, – малотравматичная пункция вены, использование закрытых коммерческих систем для взятия крови, правильное соотношение стабилизатора и крови, их хорошее перемешивание, быстрая доставка пробы в лабораторию, соблюдение режима центрифугирования при получении богатой и бедной тромбоцитами плазмы, сроков проведения исследования от момента пункции вены [4, 10, 12].

Лаборатория, в которой проводятся исследования системы гемостаза, должна подбирать тесты и строить диагностический лабораторный алгоритм по нескольким направлениям: выявление причин повышенной кровоточивости или повышенного тромбообразования, оценка состояния системы гемостаза при различной патологии без клинических проявлений кровоточивости или тромбообразования, контроль антитромботической терапии.

В каждом из этих направлений могут быть выделены скрининговые тесты, которые должны быть доступны в любом учреждении в любое время суток. Всероссийской ассоциацией тромбозов, геморрагии и патологии сосудов им. А. Шмидта – Б. Кудряшова в 2003 году приняты рекомендации по использованию алгоритмов лабораторного обследования больных с нарушениями свертывающей системы крови [3].

На основании анализа литературных данных и собственного опыта в лабораториях СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова с 2000 года разработаны стандарты обследования системы гемостаза, в том числе для пациентов клиники акушерства и гинекологии.

Экспресс-исследования в условиях оказания экстренной помощи – количество тромбоцитов, время кровотечения, активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновый тест, фибриноген, D-димер (полуколичественная реакция – латексный метод).

Коагулограмма 1 – сокращенная выполняется в случае предполагаемых приобретенных нарушений свертывающей системы, в основном в коагуляционном гемостазе, при заболеваниях печени, почек, в акушерской практике – без подозрения на развитие острого синдрома ДВС: количество тромбоцитов, активированное время рекальцификации (АВР), индекс коагуляции, АПТВ, протромбиновый индекс и международное нормализованное отношение (МНО), тромбиновое время, фибриноген, растворимые фибриномономерные комплексы (РФМК).

Коагулограмма 2 – развернутая выполняется при наблюдении за больной с выраженными расстройствами системы гемостаза, при предполагаемом развитии синдрома ДВС, после массивных кровопотерь и гемотрансфузий, при всех видах шока, у гематологических больных: количество тромбоцитов, длительность кровотечения, АВР, индекс коагуляции, АПТВ, протромбиновый индекс и МНО, тромбиновое время, фибриноген, антитромбин III, РФМК, этаноловый тест, D-димер, лизис эуглобулинов.

Скрининговые тесты при кровоточивости выполняются при первичной постановке диагноза у больного с геморрагическим синдромом неясного генеза, в основном для диагностики врожденных коагулопатий: количество тромбоцитов, мазок периферической крови, время кровотечения, АПТВ, протромбиновый индекс и МНО, фибриноген, РФМК.

Дополнительные тесты при кровоточивости выполняются для окончательной постановки диагноза при геморрагическом синдроме. Выбор исследования зависит от результатов скрининговых тестов, анамнестических данных и клинической картины болезни: фактор Виллебранда – активность, функциональная активность

тромбоцитов, активность плазменных факторов (VIII).

Скрининговые тесты при повышенном тромбообразовании выполняются при венозном тромбозе любой локализации: количество тромбоцитов, АПТВ, протромбиновый тест, фибриноген, РФМК, D-димер.

Дополнительные тесты при повышенном тромбообразовании выполняются при склонности к повышенному тромбообразованию в артериальном, венозном или микроциркуляторном русле, а также при клиническом подозрении на тромбофилию. Выбор исследования зависит от клинической картины и локализации тромбообразования: морфофункциональная оценка активации тромбоцитов, антитромбин III, волчаночный антикоагулянт, АРС-резистентность, уровень гомоцистеина. При соответствующих показаниях проводится молекулярно-генетическое исследование.

Контроль антикоагулянтной терапии. Непрямые антикоагулянты (только гинекологические больные, беременным женщинам непрямыми антикоагулянтами противопоказаны!) – МНО; нефракционированный гепарин – АПТВ (зависит от дозы препарата), тромбоциты, общий анализ мочи; низкомолекулярный гепарин (любой) – контроль уровня тромбинемии, тромбоциты, общий анализ мочи; антиагрегантная терапия – морфофункциональная оценка активации тромбоцитов (по согласованию с лабораторией).

Подготовка к оперативным вмешательствам. Общехирургические операции и операции без значительной кровопотери: количество тромбоцитов, АВР, индекс коагуляции, АПТВ, протромбиновый тест, фибриноген. Травматичные гинекологические операции и операции с предполагаемой значительной кровопотерей – коагулограмма 2.

Приведенный перечень требует комментариев и обоснований.

В экстренных ситуациях, возникающих в гемостазиологии, необходима, как правило, скрининговая оценка состояния гемостаза и определение причин кровоточивости (в первую очередь – исключение или подтверждение

синдрома ДВС) или внезапно развившегося тромбоза. Для этой цели достаточно определения АПТВ и протромбинового теста, которые «охватывают» оба пути активации свертывания, фибриногена и счета количества тромбоцитов – для исключения коагулопатии потребления; РФМК и D-димера – для оценки уровня тромбин- и плазминемии. Надо отметить, что информативность определения D-димера в акушерской практике, к сожалению, невысока из-за неспецифической положительной реакции. Представленный набор тестов может быть выполнен за короткий промежуток времени (30–40 мин.) и позволит определить правильную тактику в лечении пациентки. Исследования могут быть дополнены определением спонтанного лизиса сгустка и выполнением развернутой коагулограммы в плановом порядке.

Исключительно важным введением последних лет в практику лабораторий было МНО. Это исследование основано на определении протромбинового времени (протромбиновый тест, предложенный Quick в 1935 году) с использованием стандартизованного реагента-тромбопластина. Однако, основной областью применения МНО является контроль действия и дозирования не-прямых антикоагулянтов (варфарин). Для скрининговых исследований этот показатель не годится, т.к. не является чувствительным к небольшим изменениям активности факторов внешнего пути. Оптимальной оценкой протромбинового теста является расчет активности по Quick (по калибровочному графику) или, на крайний случай – протромбинового индекса [5, 7].

Выполненные в плановом порядке скрининговые исследования позволяют выявить причину повышенной кровоточивости и предложить алгоритм дальнейшего обследования для постановки окончательного диагноза (рис.1) [17].

В последние годы внимание исследователей привлекают расстройства гемостаза, проявляющиеся повышенным тромбообразованием. Это связано с расшифровкой молекулярных механизмов артериальных и ве-

нозных тромбозов и пониманием патогенеза многих патологических состояний, в том числе в акушерстве и гинекологии.

Анализ 9487 историй болезни женщин, находившихся на лечении в клинике акушерства и гинекологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в 1999-2001 годах, показал, что 24,8% из них имели повышенный риск или реализованное тромбообразование в венозном, артериальном и микроциркуляторном русле. Более половины (65,2%) составили пациентки с заболеваниями, в генезе которых важная роль принадлежит повышенному тромбообразованию, в том числе с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, варикозной болезнью вен нижних конечностей, тромбозами, сахарным диабетом и др. Другая часть (34,8%) – это женщины с акушерской патологией, тесно связанной с врожденной тромбофилией (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, угроза прерывания бе-

ременности, выкидыши, преждевременные роды и т.д.).

Оценивая повышенное тромбообразование, в том числе лабораторными методами, необходимо помнить, что его механизмы отличны в артериальном и венозном русле. В артериях и зоне микроциркуляции преобладает активация тромбоцитов на фоне повреждения сосудистой стенки (атероматоз, иммунные комплексы, бактерии и вирусы, диабетическая ангиопатия и т.д.) и вазоконстрикции с участием тромбаксана А2 и эндотелина-1. Венозное тромбообразование – это в первую очередь системная гиперкоагуляция с активацией свертывания и нарушением ингибирования при наличии замедления и нарушения кровотока [17].

В соответствии с этими положениями необходимо строить и программу лабораторного обследования. При нарушениях микроциркуляции в плацентарной ткани (угроза прерывания беременности, гестоз) и у жен-



ПВ – протромбиновое время, ВК – время кровотечения, АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время, ВМК – высокомолекулярный кининоген, ПК – прекалликреин, АФА – антифосфолипидные антитела, АКА – антикардиолипидные антитела

Рис. 1. Алгоритм лабораторного обследования больной с повышенной кровоточивостью при изолированно пролонгированном АПТВ (Приведено по: Шиффман Ф.Д. (2000), в модификации [17]).

**Факторы риска венозного тромбоза в клинике акушерства и гинекологии
и меры профилактики в соответствии с Российским Консенсусом 2001 года [15]**

Риск	Вид вмешательства	Дополнительные факторы риска	Меры профилактики венозных тромбозов
Низкий IA	I. Неосложненные вмешательства продолжительностью до 45 мин., роды, аборт	A. факторы риска, связанные с состоянием больного, отсутствуют	Ранняя активизация больных. Эластическая компрессия нижних конечностей
Умеренный I B; I C; II A; II B	II. Большие вмешательства кесарево сечение, ампутация матки	B. Возраст > 40 лет; варикозные вены; прием эстрогенов; недостаточность кровообращения; постельный режим > 4 дней; инфекция; ожирение; послеродовый период (6 нед.)	Низкомолекулярный гепарин или нефракционированный гепарин или длительная прерывистая пневмокомпрессия
Высокий II C; III A; III B; III C	III. Расширенные вмешательства	C. Онкологические заболевания; тромбоз глубоких вен и тромбоз эмболия легочной артерии в анамнезе; паралич нижних конечностей	Низкомолекулярный гепарин или нефракционированный гепарин + методы ускорения венозного кровотока

щин с поражением артериального русла необходима дополнительная информация о функциональном состоянии тромбоцитов. К сожалению, стандартная индуцированная агрегация недостаточно информативна, и результаты ее трудно интерпретировать. В таких ситуациях желательно использовать морфофункциональную оценку внутрисосудистой активации тромбоцитов, фиксированных глутеральдегидом [18]. Так, например, по нашим данным, у женщин с нефропатией даже I степени в третьем триместре беременности достоверно повышено количество активированных тромбоцитов, и они охотно формируют агрегаты в кровеносном русле.

Факторы риска венозного тромбоза хорошо изучены. Российский Консенсус 2001 года, касающийся факторов риска и основ профилактики венозного тромбоза (ВТЭ) – тромбоз глубоких вен и/или тромбоз эмболия легочной артерии, включает в себя и ситуации, возникающие в практике акушера-гинеколога [15] (представлены в табл. 1).

Определение факторов риска основывается, как правило, на клинических и анамнестических данных. Лабораторные исследования, которые могут быть выполнены в обычной кли-

нико-диагностической лаборатории, не выявляют каких-либо изменений в скрининговых, а подчас и в дополнительных тестах. Об активации свертывания в таких случаях можно судить по наличию и уровню тромбинемии. Тромбин как центральный компонент коагуляционных реакций появляется в малых дозах уже в начальных стадиях процесса свертывания. Это сопровождается формированием фрагментов 1+2 протромбина, фибрин-мономера, комплекса тромбин-антитромбин (ТАТ), которые и являются основными маркерами тромбинемии. Последующее действие на формирующийся фибриновый сгусток плазмина ведет к появлению D-димера (продукт деградации фибрина). Последний является маркером не только тромбинемии, которая привела к образованию фибрина, но и плазминемии. В клинической практике российских лабораторий наиболее доступными маркерами тромбинемии являются фибрин-мономер, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) и D-димер [1, 11, 14].

Среди факторов риска формирования тромбозов в артериальном и венозном руслах особое место принадлежит генетической предрасположенности – наследственной тромбофилии.

Это важно, т.к. часто первым клиническим проявлением наследственной тромбофилии является тромбоз глубоких вен, возникший на фоне беременности, при приеме пероральных контрацептивов или эстрагенной заместительной терапии. Тромботические осложнения у беременных составляют 0,3–0,7%. В послеродовом периоде тромботические осложнения происходят в 0,7–3,2%, а смертельная тромбоз эмболия легочной артерии – в 0,05–0,09% случаев. Тромбоз эмболии с летальным исходом после нормальных родов имеют место в 0,03% случаев [13]. Наиболее изученными и известными дефектами в настоящее время являются дефицит антитромбина III, протеинов C и S, резистентность к активированному протеину C (APC-резистентность) в результате мутации в гене фактора V (фактор V Leiden – фVL), мутации в гене протромбина (протромбин G20210A) [9, 2]. Несмотря на небольшую распространенность в популяции, среди больных с ТГВ и ТЭЛА около 90% имеет тот или иной наследственный дефект свертывания и антикоагуляции. Носительство фVL, особенно в гомозиготном состоянии, увеличивает риск ВТЭ в 50–100 раз [20]. Тестирование на фVL дает возможность выявить женщин-пробан-

дов и членов семей высокого риска, для которых решение об использовании оральных контрацептивов, гормональной заместительной терапии или лечение осложнений беременности может зависеть от наличия или отсутствия фVL.

В мировой практике молекулярно-генетический анализ не рекомендуется в качестве скрининга [23]. Press R.D. с соавторами в 2002 году обобщил данные о клиническом значении выявления мутации фактора VL для диагностики и лечения тромбоэмболических расстройств. На основании анализа литературы были суммированы показания к молекулярно-генетической диагностике наследственных тромбофилий [21].

Тестирование на фVL рекомендуется у следующих больных:

- повторные ВТЭ в анамнезе;
- первый эпизод ВТЭ в возрасте моложе 50 лет или непровоцированного ВТЭ в любом возрасте;
- первый эпизод ВТЭ с необычной анатомической локализацией – церебральные, мезентериальные, портальная или печеночные вены;
- первый эпизод ВТЭ в любом возрасте у больного, ближайшие родственники которого (первой степени родства) имели ВТЭ в возрасте до 50 лет;
- первый эпизод ВТЭ развился в связи с беременностью, родами, приемом оральных контрацептивов или в связи с гормональной заместительной терапией;
- женщины с самопроизвольным прерыванием беременности на II или III триместре неясной этиологии.

Показания к тестированию на фVL являются спорными:

- если первый эпизод ВТЭ связан с приемом тамоксифена;
- в отдельных случаях тяжелой преэклампсии, отслойки плаценты или внутриутробной задержки развития неясной этиологии.

После предварительной консультации тестирование на фVL может быть показано:

- у бессимптомных взрослых членов семьи пробанда с известной мутацией фVL, особенно при наличии строгой семейной истории тромбозов в молодом возрасте (младше 50 лет);

– у бессимптомных женщин-членов семьи, имеющей историю тромбозов, при беременности или решении вопроса о беременности и приеме оральных контрацептивов.

Тестирование на фVL не показано:

- в качестве сплошного скрининга в популяции;
- в качестве рутинного общего теста при беременности;
- в качестве рутинного предварительного теста перед началом или в период приема оральных контрацептивов, гормональной заместительной терапии;
- в качестве пренатального теста, теста у новорожденных или рутинного теста у асимптомных подростков.

Вопрос о ведении больных с венозными тромбоэмболическими эпизодами (направленность и интенсивность антикоагулянтной терапии) при наличии тромбофилических мутаций продолжает обсуждаться [22].

Молекулярно-генетические исследования для выявления наследственной тромбофилии у больных с венозными тромбозами включают в себя комплекс генов: обычно – фVL ген протромбина G20210A, ген метилен-тетрагидрофолатредуктазы. В Санкт-Петербурге такие исследования успешно проводятся в течение ряда лет в лаборатории Отдела молекулярно-генетических технологий НИЦСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (зав. отделом проф. Е.И. Шварц) и лаборатории свертывания крови РНИИ-ГиТ (зав. лабораторией проф. Л.П. Папаян).

Неоценимую роль в определении причин невынашивания беременности и привычных выкидышей может сыграть и обследование женщин на наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и фосфолипидам для постановки диагноза антифосфолипидного синдрома (рис. 1).

Несомненно, сложность расшифровки результатов коагулологических и молекулярно-генетических исследований, многокомпонентность влияний на гемостаз факторов, присутствующих данному заболеванию и данному индивидууму, делает необходимым наличие квалифицированных кадров в лаборатории и тесное взаимодействие их с клиницистами. Мак-

симальная польза от лабораторных исследований может быть получена только в случае, если врач лаборатории понимает клинические задачи, а акушер-гинеколог разбирается в современных возможностях лабораторных исследований и знает, как правильно прочитать полученные из лаборатории сведения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Баркаган З.С. Общие принципы исследования системы гемостаза и анализ новых методов выявления внутрисосудистого свертывания крови // Терапевтический архив. – 1989. – №5. – С. 104-110.

2. Баркаган З.С., Цывкина Л.П., Мамаев А.Н., Цеймах И.Я. Распространенность, диагностика и клиническое значение тромбофилии, обусловленной резистентностью фактора V к активированному протеину C // Вестник Российской Академии наук. – №2. – 1997. – С.39-40.

3. Бокарев И.Н. Лабораторные методы исследования свертывания крови в клинической практике // Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов. Приложение №2. – Материалы юбилейной конференции, посвященной 10-летию основания Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагии и патологии сосудов им. А.Шмидта-Б.Кудряшова. – 2003. – С.5-10.

4. Вавилова Т.В., Кадинская М.И. Контроль качества лабораторных коагулологических исследований - путь к объективной оценке состояния системы гемостаза // Лабораторные аспекты диагностики нарушений гемостаза. Под ред. Н.Н.Петрищева, Л.П.Папаян. – СПб.: Издательство СПбГМУ, 1998. – С.69-75.

5. Вавилова Т.В., Кадинская М.И., Орловский П.И., Полежаев Д.А. Лабораторный контроль антикоагулянтной терапии у хирургических больных // Методические рекомендации. Под ред. проф. В.Л. Эмануэля, проф. В.В. Гриценко. – СПб., 2002. – 55 с.

6. Гемореология в акушерстве // Савельева Г.М., Дживелегова Г.Д., Шалина Р.И. и др. – М., 1986.

7. Добровольский А.Б., Косырев А.Б. Протромбиновый тест: методика вы-

полнения и клиническое значение // Информационный бюллетень Ассоциации Медицинской Лабораторной диагностики. Часть II. – 1995. – С.34-38.

8. *Лычев В.Г.* Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. – М.: Медицина, 1993. – 160с.

9. *Макаров О.В., Озолия Л.А., Шполянская Н.Ю., Патрушев Л.И.* Роль генетических факторов в развитии тромбофилий в акушерстве и гинекологии // Русский медицинский журнал. С.7-9.

10. *Меньшиков В.В., Гаранина Е.Н.* Контроль качества клинических лабораторных исследований. Принципы и методы. – М., 1994.

11. *Момот А.П., Елыкомов В.А., Баркаган З.С.* Методика и клиническое значение паракоагуляционного фенантролинового теста // Клинич. лабораторная диагностика – 1996. – №4. – С.17-20.

12. Обеспечение качества лабораторных исследований. Преаналитический этап. Под ред. В.В. Меньшикова. – М. – 1999. – С.252-262.

13. *Озолия Л.А., Патрушев Л.И., Шполянская Н.Ю., Макаров О.В., Стукачева Е.А., Струкова С.М., Мирошников А.И.* Распространенность мутаций в генах фактора V (G1691A, LEIDEN), протромбина (G20210A) и метилентетрагидро-фолатредуктазы (C677T) среди беременных московской популяции и их связь с патогенезом венозных тромбозов // Тромбоз, гемостаз и реология. 2001, № 51(5).

14. Полезные факты о коагуляции. Под ред. Ф. Хоффман-Ля Рош. – 1999.

15. Российский Консенсус «Профилактика послеоперационных венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений» – М., 2000.

16. *Серов В.Н., Макацария А.Д.* Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве. – Москва, «Медицина», 1987. – 288 с.

17. *Шиффман Ф.Д.* Патофизиология крови: Пер.с англ. – М.; СПб., 2000. – С.191-282.

18. *Шитикова А.С.* // Клинико-лабораторная диагностика предтромбо-

за и тромботических состояний. – Л., 1991. – С.38-52.

19. *Шмаков Р.Г., Савушкин А.В., Сидельникова В.М., Василенко И.А.* Сравнительная оценка адаптационных изменений системы гемостаза и морфофункциональных характеристик тромбоцитов во время беременности. // Акушерство и гинекология. 2003, №3. – С.17-21.

20. *Bloomenthal D., von Dadelszen P., Listen R. et al.* The effect of factor V Leiden carriage on maternal and fetal health // CMAJ 2002; 167(1):48-54.

21. *Press R.D., Bauer K.A., Kujovich J.L., Heit J.A.* Clinical Utility of Faktor V Leiden (R506Q) Testing for the Diagnosis and Management of Thromboembolic Disorders // Arch Pathol Lab Med 2002; 126 (11) : 1304-1318.

22. *Schulman S.* Unresolved issues in anticoagulant therapy // J of Thrombosis and Haemostasis 2003; 1(7) : 1464-1470.

23. *Tripodi A., Mannuccii P.M.* Laboratory Investigation of Thrombophilia // Clinical Chemistry 2001; 47(9): 1597-1606.