

# НАРУШЕНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ: КЛИНИКО- ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

А.В. Иванов

Научно-практический Центр медицинской помощи  
Россия, Москва

## АННОТАЦИЯ

В данной статье обобщена информация о мониторинге лабораторно-диагностических показателей гемостаза у беременных. Приводятся референсные значения показателей и проведен краткий обзор лабораторных методов выполнения исследований.

**Ключевые слова:** Гемостаз, беременность, тромбоз, лабораторная диагностика.

При беременности наблюдается усиление коагулянтного потенциала (суммарная активность факторов свертывания), что физиологически объяснимо подготовкой организма к возможному кровотечению в процессе родов. В связи с этим возрастает уровень почти всех факторов свертывания, за исключением XI и XIII. Также значительно увеличивается уровень фибриногена и в конце нормально протекающей беременности он возрастает не менее чем в два раза по сравнению с небеременным состоянием [2].

Так же следует отметить, что в организме беременной женщины создаются определенные условия для развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Это выражается в повышении общего коагулянтного потенциала, повышении функциональной активности тромбоцитов при неко-

тором снижении их количества, снижении фибринолитической активности при увеличении продуктов деградации фибрина (ПДФ), снижение активности антитромбина-III (АТ-III) при некотором уменьшении его содержания (см. таблицу). Эти особенности носят компенсаторно-приспособительный характер и необходимы, как для нормального формирования фетоплацентарного комплекса, так и для снижения кровопотери при родах [8].

Частота развития тромбофилий (состояний, при которых резко увеличивается риск развития тромбозов и тромбоэмболии) при беременности может достигать 30%.

Таким образом, очень важно проводить мониторинг основных показателей гемостаза при постановке женщины на учет и после 30 недели беременности.

Таблица 1 - Значения факторов свертывания и их ингибиторов при беременности [2]

Показатель	Референсные значения в начале беременности	Референсные значения в конце неосложненной беременности
Фибриноген,	2,0-4,5	4,0-6,5
Фактор II, %	75-125	100-125
Фактор V, %	75-125	100-150
Фактор VII, %	75-125	150-250
Фактор VIII, %	75-125	200-500
Фактор VIII, %	75-125	100-150
Фактор X, %	75-125	150-250
Фактор XI, %	75-125	50-100
Фактор XII, %	75-125	100-200
Фактор XIII, %	75-125	35-75
Антитромбин III, %	85-110	75-100
Протеин S, %	80-120	60-80
Протеин C, %	65-145	70-150

На сегодняшний день существует возможность определять достаточно обширный спектр показателей гемостаза как тканевого, так и плазменного звена. Безус-

ловно, проводить определение всех показателей - не рационально как с клинической, так и с экономической точки зрения. Рядом авторов [2,3] рекомендуется поэ-

тапный клинико-диагностический алгоритм выявления тромбофилических состояний у беременных (схема).

Как показано на схеме, на первом этапе основную информацию можно получить всего по двум тестам: протромбиновое время (выраженное как процент активности по Квику и/или МНО) и АЧТВ (выраженное в секундах и отношение).

На следующем этапе при увеличении ПВ и/или АЧТВ необходимо провести диагностику антифосфолипидного синдрома (АФС). Впервые антифосфолипидные антитела были выявлены у больных системной красной волчанкой (СКВ). При исследовании свертываемости крови было выявлено нарушение в виде удлинения АЧТВ и ПВ, на основании этого был сделан вывод, что существует ингибитор свертывания крови у некоторых больных СКВ. Этот ингибитор назвали волчаночным антикоагулянтом (ВА). ВА - это иммуноглобулины классов G и/или M, которые являются ингибиторами отрицательно заряженных фосфолипидов. Взаимодействие антифосфолипидных антител с фосфолипидами представляет собой сложный феномен, в реализации которого важную роль играют так называемые ко-факторы. Установлено, что антикардиолипины связываются с кардиолипином в присутствии ко-фактора, который был идентифицирован как  $\beta 2$ -гликопротеин-I - гликопротеин с молекулярной массой 50 кД, присутствующий в нормальной плазме в концентрации примерно 200 мкг/мл и циркулирующий в ассоциации с липопротеинами. Он обладает естественной антикоагулянтной активностью. Антитела, присутствующие в сыворотке больных с АФС, на самом деле распознают антигенные детерминанты не анионовых фосфолипидов (кардиолипин), а конформационных эпитопов, формирующихся в процессе взаимодействия ( $\beta 2$  - гликопротеин-I с фосфолипидами [6, 7].

Антифосфолипидные антитела обладают способностью перекрестно реагировать с компонентами сосудистого эндотелия, включая фосфатидилсерин и другие отрицательно заряженные молекулы (сосудистый гепарансульфат протеогликана, хондроитинсульфатный компонент тромбомодулина). Антифосфолипидные антитела подавляют синтез простаглицлина клетками сосудистого эндотелия и ингибируют гепаринзависимую активацию антитромбина III с образованием анти-тромбин III-тромбинового комплекса. При этом они стимулируют синтез фактора Виллебранда, активность тканевого фактора эндотелиальными клетками и прокоагулянтную активность. Предполагается, что особенно важную роль в процессе взаимодействия антифосфолипидных антител с эндотелием играет  $\beta 2$ -гликопротеин I, что увеличивает прокоагулянтную активность эндотелия. Кроме этого, при АФС часто обнаруживаются антитела к аннексину V, протромбину, протеину С и S, тромбомодулину и другим белкам [9].

Таким образом, ВА ассоциируются не с кровоточивостью, а связаны с развитием тромбофилических состояний и встречаются не только у больных с СКВ,

но и у практически здоровых женщин и у женщин с отягощенным акушерским анамнезом - привычное невынашивание, плацентарная недостаточность, внутриутробная гибель плода, отслойка плаценты, тяжелая эклампсия, HELLP-синдром.

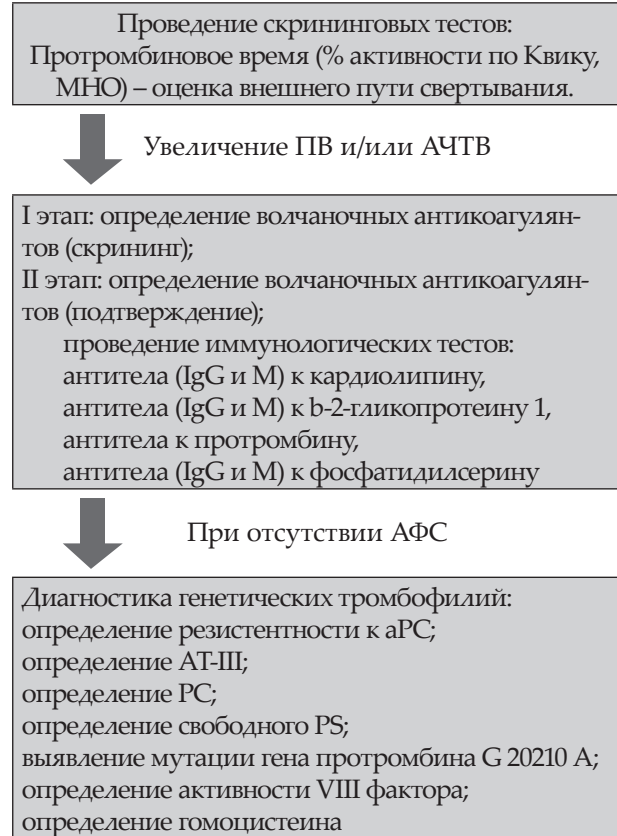


Рисунок 1 - Лабораторно-диагностический алгоритм выявления тромбоэмболических состояний у беременных [по 2, 3]

Диагностику АФС (см. схему) необходимо проводить в два этапа: скрининг и подтверждение. При отсутствии АФС, но при увеличении значений ПВ и/или АЧТВ необходимо переходить к следующему этапу - диагностике генетически детерминированных тромбофилий.

В настоящее время известно и хорошо изучено шесть основных генетически обусловленных форм тромбофилий:

- ~ резистентность к активированному протеину С, или мутация V фактора (мутация Лейдена);
- ~ гипергомоцистеинемия;
- ~ дефицит или нарушение структуры AT-III;
- ~ дефицит или нарушение структуры протеина С;
- ~ дефицит или нарушение структуры протеина S;
- ~ мутация гена протромбина G 20210 A.

К этому списку можно добавить увеличение активности VIII фактора, которое может быть также следствием наследственного заболевания, но, безусловно, чаще всего значительное увеличение активности этого показателя наблюдается при беременности (см. таблицу 1).

Известно, что из шести выше перечисленных форм



тромбофилий наиболее частым фактором риска в европейской популяции является резистентность к активированному протеину С (мутация V фактора). Частота встречаемости у пациентов с тромбофилиями достигает 40%.

Мутация V фактора - это точечная мутация, в результате которой происходит замена аминокислот в положении Q 506 - Gln на Arg (Лейденовская мутация) или замена аминокислот в положении Q 306 Arg на Thr (Кембриджская мутация). У гетерозигот риск развития тромбозов возрастает в 5-10 раз, а у гомозигот в 50-100 раз [3,4,5].

#### ДИАГНОСТИКА РЕЗИСТЕНТНОСТИ АКТИВИРОВАННОГО ПРОТЕИНА С (APC)

Определение может проводиться различными методами, но самым удобным скрининговым методом является клотинговый метод на коагулометре с использованием диагностических наборов. Необходимо отметить, что при выборе диагностических наборов для выявления мутации V фактора более целесообразно использовать не классический метод Dahlback, а модифицированный. Основное отличие модифицированного метода заключается в следующем:

~ с целью исключения влияния: факторов преаналитического этапа, приема гепарина или пероральных антикоагулянтов, высокого уровня VIII(a) фактора,

дефектов протеинов С и S - проводится предварительное разведение плазмы пациентов (1:5 или 1:10 (для новорожденных)) плазмой дефицитной по V фактору и добавление стабилизатора (полибрена);

~ в модифицированном методе aPC не добавляется извне, как в классическом методе, а под воздействием Protac (торговое название реагента на основе яда гадюки Рассела) активируется эндогенный PC;

~ с целью исключения влияния качества реагентов на результат в модифицированном методе используется стандартизированный реагент для определения АРТТ, который входит в набор вместе с контрольной плазмой.

#### ДЕФИЦИТ АНТИТРОМБИНА III (АТ-III)

АТ-III - естественный антикоагулянт, на его долю приходится 75-80% всего коагулянтного потенциала крови. Синтезируется в печени и в эндотелиальных клетках. Частота встречаемости у пациентов с тромбофилиями 5% [3].

Диагностика - снижение активности АТ-III менее 60% может указывать на его наследственный дефицит, однако при диагностике необходимо исключить заболевания печени, т. к. нарушения ее функции наряду с септическими заболеваниями и острыми тромбозами являются главными причинами приобретенного и временного дефицита. Также

## АВТОМАТИЧЕСКИЙ КОАГУЛОМЕТР АС-4 Helena Biosciences Europe, Великобритания



  
**helena**  
Biosciences Europe

**ТОО «Лабтроник»**  
Республика Казахстан, 050009  
г. Алматы, ул. Айтиева, 44 А  
Тел.: +7 (727) 341 00 50/51/52/53/54/55  
Факс: +7 (727) 395 91 38  
e-mail: info@labtronic.kz  
[www.labtronic.kz](http://www.labtronic.kz)

при диагностике АТ-III важно использовать хромогенный метод, основанный на способности плазмы инактивировать фактор X(a).

### ДЕФИЦИТ ПРОТЕИНА С

Протеин С (РС) - естественный антикоагулянт, витамин К-зависимый гликопротеин, синтезируется в печени в неактивной форме. Частота встречаемости у пациентов с тромбофилиями - 4%. РС переходит в активную форму (АРС) путем взаимодействия с комплексом тромбин-тромбомодулин. Дефицит РС ведет к снижению концентрации АРС, что приводит к замедлению инактивации факторов Va и VIII(a).

Различают два типа дефицитных состояний: тип I - количественный дефицит протеина С (снижен синтез или снижено время жизни белка) и тип II - нарушение структуры белка. Описаны нарушения структуры белка, приводящие к нарушению взаимодействия с фосфолипидами, тромбомодулином, факторами V/VIII и другими веществами.

### ДИАГНОСТИКА

Протеин С можно определять различными методами: хромогенными, клоттинговыми и иммунохимическими. Оптимальные для клинической интерпретации результаты получаются при использовании хромогенного метода, т. к. определение протеина С иммунохимическим методом не отражает его функциональной активности, а показывает только снижение концентрации. При использовании клоттингового метода сложно провести различие между высоким уровнем фактора (который является белком острой фазы) и/или различиями между качеством и составом разных фосфолипидных реагентов. В этом случае уровень РС будет ложно занижен, т. к. АЧТВ отражает способность РС инактивировать V и VIII факторы.

Дополнительно к активности РС можно определять концентрацию его антигена. Если активность и концентрация антигена снижены, это свидетельствует о частичном снижении синтеза или времени полужизни РС. Если активность РС снижена по сравнению с концентрацией антигена, то это говорит о синтезе функционально измененного протеина [1,3].

### ДЕФИЦИТ ПРОТЕИНА S

Протеин S (PS) - неэнзиматический кофактор протеина С, участвует в инактивации V и VIII факторов, обладает своей, независимой от протеина С, антикоагулянтной активностью. PS - витамин К-зависимый гликопротеин, синтезируется в печени. Существует в двух формах: свободный протеин S и связанный с C4 (протеин комплимента). В норме 60-70% находится в связанном виде. Уровень связывания PS с C4 определяет его активность, т. к. активна только свободная форма. В норме уровень PS 80-120%, при беременности его уровень падает и составляет 60-80% [3].

Частота встречаемости наследственного дефицита у пациентов с тромбофилиями - 4%.

Диагностика - определение концентрации свободного PS. Наиболее точным является определение, проведенное иммунологическим методом.

### МУТАЦИЯ ГЕНА ПРОТРОМБИНА G 20210 A

Вследствие данной мутации увеличивается синтез протромбина. Частота встречаемости среди пациентов с тромбофилией - 1%.

Диагностика - молекулярно-генетический метод.

### ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ

Гипергомоцистеинемия определяется у пациентов с тромбофилией с частотой 13-27%. Гипергомоцистеинемия может быть следствием дефекта фермента или дефицита фолиевой кислоты и витаминов B<sub>12</sub> и B<sub>6</sub>. Молекулярные механизмы, которые вызывают тромботические воздействия, не идентифицированы до сих пор.

Диагностика - определение гомоцистеина проводится методом ИФА.

### ПОВЫШЕННАЯ АКТИВНОСТЬ VIII ФАКТОРА

Постоянное повышение активности VIII фактора более 150% без одновременного повышения концентрации С-реактивного белка как показателя реакции острой фазы, отмечается примерно у 20% пациентов с тромбофилией. Наследственная причина повышения уровня VIII фактора в плазме до сих пор не идентифицирована.

Диагностика - определение активности VIII фактора наиболее целесообразно проводить с помощью хромогенного метода.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Долгов В.В., Свирин П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. - М., - 2005, - С. 227.
2. Сидельникова В.М., Кирющенков П.А. Гемостаз и беременность. - М., - 2004, - С. 208.
3. Петч Б., Мадленер К., Сушко Е. Гемостазиология. Рациональная диагностика и терапия. - К., - 2006, - С. 246.
4. Баркаган З.С., Момот А.П. и др. Основы пролонгированной профилактики и терапии тромбозомболии антикоагулянтами непрямого действия (показания, подбор доз, лабораторный мониторинг): Методические указания. - М., - 2003. - С. 48.
5. Котельников М.В. Ведение больных с венозными тромбозомболиями. - М., - 2006, - С. 102.
6. Руководство по гематологии: В 3 т. / Под ред. акад. Воробьева В.И. - М., - 2005, - Т. 3. - С. 416.
7. Holmes V.A., Wallace J.M. W. Haemostasis in normal pregnancy: a balancing act? // Biochemical Society Transactions. 2005. 33 (2): 428-432.
8. Eichinger S. D-Dimer Testing in Pregnancy // Pathophysiol Haemost Thromb. 2003/2004. 33: 327-329.
9. Brandt J. T. Measurement of factor VIII. A potential risk factor for vascular disease // Arch. Pathol. Lab. Med. 1993.117 (1): 48-51.

## REFERENCES

1. Dolgov V.V., Svirin P.V. *Laboratornaya diagnostika narusheniy gemostaza*. - M., - 2005, - S. 227.
2. Sidelnikova V.M., Kiryuschenkov P.A. *Gemostaz i beremennost*. - M., - 2004, - S. 208.
3. Petch B., Madlener K., Sushko E. *Gemostaziologiya. Ratsionalnaya diagnostika i terapiya*. - K., - 2006, - S. 246.
4. Barkagan Z.S., Momot A.P. i dr. *Osnovni prolongirovannoy profilaktiki i terapii tromboembolii antikoagulyantami nepryamogo deystviya (pokazaniya, podbor doz, laboratorniy monitoring): Metodicheskie ukazaniya*. - M., - 2003. - S. 48.
5. Kotelnikov M.V. *Vedenie bolnykh s venoznyimi tromboemboliyami*. - M., - 2006, - S. 102.
6. *Rukovodstvo po gematologii: V 3 t. / Pod red. akad. Vorobeva V.I.* - M., - 2005, - T. 3. - S. 416.
7. Holmes V.A., Wallace J.M. W. *Haemostasis in normal pregnancy: a balancing act? // Biochemical Society Transactions*. 2005. 33 (2): 428-432.
8. Eichinger S. *D-Dimer Testing in Pregnancy // Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003/2004. 33: 327-329.
9. Brandt J. T. *Measurement of factor VIII. A potential risk factor for vascular disease // Arch. Pathol. Lab. Med*. 1993.117 (1): 48-51.

**ТҮЙІНДЕМЕ**  
**ЖҮКТІЛІК КЕЗІНДЕГІ ГЕМОСТАЗ ЖҮЙЕСІНІҢ БҰЗЫЛЫСЫ**  
**КЛИНИКА-ДИАГНОСТИКАЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ**

**А.В. Иванов**

*Медициналық жәрдем ғылыми-практикалық орталығы  
Ресей, Мәскеу*

Жүктілердің зертханалық - диагностикалық гемостаз көрсеткіштері туралы жалпы мәлімет. Референсты көрсеткіштер бойынша қысқаша жалпа лабораториялы әдістер жүргізілген.

*Түйін сөздер: гемостаз, жүктілік, тромбоз, зертханалық диагностика.*

**SUMMARY**  
**HEMOSTATIC DISORDERS IN PREGNANCY: CLINICAL AND DIAGNOSTIC ASPECTS**

**A.V. Ivanov**

*Scientific and Practical Center for medical care  
Russia, Moscow*

This article summarizes information about the monitoring of laboratory diagnostic hemostasis values in pregnant women and brief review of laboratory methods to perform research.

*Keywords: Hemostasis, pregnancy, thrombosis, laboratory diagnostics.*