

**А.Д. МАКАЦАРИЯ, О.Ю. ПАНФИЛОВА**

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

618.2

К вопросу о ДВС-синдроме в акушерстве: новое о старом

Макацария Александр Давыдович

доктор медицинских наук, профессор,

заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета

117333, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 4, корп. 2, кв. 432, тел.: (495) 137-23-77

В лекции изложены современные данные о роли ДВС-синдрома в акушерской патологии, причинах и механизмах его развития. Представлены особенности клинической картины синдрома и новые, усовершенствованные стратегии лечения.

Ключевые слова: акушерская патология, ДВС-синдром, клиника, лечение.

A.D. MAKATZARIA, O.J. PANFILOVA

I.M. Sechenov's Moscow Medical Academy

On the issue of DIC-syndrome in obstetrics: New on the old one

The lecture states the modern data on the role of DIC-syndrome in obstetric pathology, causes and mechanisms of its development. Features of clinical syndrome and the new, improved treatment strategies is presented.

Keywords: obstetric pathology, DIC-syndrome, clinic, therapy.

Исследователем, заявившем об огромной роли синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) в акушерской практике, был американский ученый Donald G. McKay. Целью исследования, проведенного McKay, являлось доказательство того, что в основе нарушений, приводящих к развитию осложнений беременности, лежит внутрисосудистое свертывание, отложение фибриновых депозитов, что, по мнению автора, вызвано механизмом, аналогичным феномену Санарели-Шварцмана. К результатам данного исследования некоторые ученые вначале отнеслись скептически (Schneider). Однако со временем, после более детального и пристального изучения выводов, сформулированных McKay, предложенные им концепции были признаны основополагающими в развитии учения о ДВС-синдроме в акушерстве.

Большой вклад в развитие учения о ДВС-синдроме внес американский ученый Robert M. Hardaway. Он описал клинические проявления ДВС, среди которых выделил следующие: тенденция к кровоточивости, снижение количества факторов

свертывания из-за массивного их потребления, эндогенная активация фибринолизина, артериальная гипотензия. Автор отметил, что ДВС играет важную роль в развитии шоковых состояний.

В начале 50-х годов ДВС-синдром стал рассматриваться как общебиологическая проблема. Большой вклад в развитие учения о ДВС-синдроме внесла М.С. Мачабелли, впервые раскрывшая важнейшие молекулярные механизмы и связи, обратившая внимание на их причинно-следственный характер и объединившая все эти явления в отдельный синдром, который она назвала тромбгеморрагическим. Она также указала на общепатологическую значимость ДВС-синдрома как своеобразной неспецифической болезни и обосновала стадийность течения данного синдрома.

За последнее время произошло открытие других синдромов (антифосфолипидный синдром, различные варианты генетических тромбофилий: мутация фактора V Leiden, дефицит AT III, дефицит протеина С, мутация протромбина и пр.), кроме

того, успехи в области биологии и медицины позволили совершенствовать представление о патогенезе ДВС.

Учитывая многообразие различных механизмов, протекающих у пациентов с ДВС, единое определение синдрома в течение многих лет оставалось предметом дискуссий и споров. Недавно определение было предложено Международным обществом тромбоза и гемостаза. В этом определении центральная роль в патогенезе ДВС отводится эндотелиальным клеткам, клеткам крови и коагуляционным белкам плазмы. Определение звучит следующим образом: «ДВС — приобретенный синдром, характеризующийся внутрисосудистой активацией коагуляции без специфической локализации и возникающий из-за различных причин. Он может развиваться вследствие повреждения микрососудистого русла; при тяжелом повреждении ДВС может вызвать полиорганную дисфункцию».

Необходимо учитывать несколько важных позиций, касающихся ДВС:

ДВС — это синдром, но не болезнь или симптом.

ДВС — промежуточный механизм заболеваний.

ДВС — это приобретенный синдром, который характеризуется активацией системы гемостаза вплоть до превращения фибриногена в фибрин.

ДВС — это пусковой механизм, запускающий кругооборот факторов свертывания крови.

ДВС характеризуется ускорением катаболизма.

ДВС — это не только диссеминированное «распространение» процесса физиологического свертывания. ДВС-синдром — это пусковой механизм, который обеспечивают ряд хорошо отрегулированных и сбалансированных взаимодействий между тромбоцитами, протеазами плазмы, ингибиторами протеаз, кофакторами ферментов и различными клетками, результатом чего является контролируемое формирование и, в дальнейшем, разрушение локализованного тромбоцит-связанного фибринового геля. В большинстве случаев этот процесс ограничивается экстраваскулярным пространством. В случаях нарушения регуляции свертывания возникает дисбаланс между протромботической и антипротромботической активностью системы гемостаза и зависит от:

- 1) триггера;
- 2) ответной реакции организма;
- 3) коморбидного состояния.

ДВС характеризуется чрезмерной активацией свертывания и ускорением катаболизма факторов. Сегодня выглядит аксиоматично, что синдром сопровождается многими состояниями и исчезает со многими состояниями.

Состояния, ассоциированные с ДВС:

- Фульминантные формы
- Хронический ДВС
- Акушерские ситуации
- Сердечно-сосудистые заболевания
- Эмболия околоплодными водами аутоиммунные заболевания
- Отслойка плаценты заболевания сосудов почек
- Эклампсия гематологические заболевания
- Выкидыш воспалительные заболевания
- Задержка мертвого плода в матке
- Внутрисосудистый гемолиз
- Гемолитическая реакция на трансфузию
- Гемолиз
- Массивные трансфузии
- Септицемия
- Грамотрицательные микроорганизмы (эндотоксин)

- Грамположительные микроорганизмы (мукополисахариды)
- Виремия
- ВИЧ
- Гепатиты
- Герпес
- Цитомегаловирус
- Метастазы при злокачественных новообразованиях
- Лейкемия
- Острая промиелоцитарная
- Острая миелоцитарная
- Другие
- Ожоги
- Синдром длительного сдавления (некроз тканей)
- Травмы
- Острые заболевания печени
- Механическая желтуха
- Острая печеночная недостаточность
- Сосудистые заболевания

Современное понимание основных патогенетических механизмов развития ДВС формировалось в течение последних десятилетий. Более четкое, усовершенствованное представление о патофизиологии ДВС в настоящее время значительно улучшило понимание клинической картины синдрома и способствовало развитию новых, усовершенствованных стратегий лечения.

Принятая в настоящее время концепция ДВС представлена на рисунке:



ДВС представляет собой патологическое состояние, при котором развивается распространенная системная активация коагуляции, приводящая к обструкции мелких и средних сосудов. Эти тромботические отложения могут нарушать кровоснабжение органов и приводить к полиорганной недостаточности. Вследствие активации системы свертывания и других факторов, например, нарушения синтеза тромбоцитов и белков системы коагуляции и их усиленного потребления или деградации, может возникнуть истощение факторов свертывания, ингибиторов и тромбоцитов. Эта ситуация приводит к тяжелому нарушению функционирования системы коагуляции, результатом чего являются тяжелые кровотечения, особенно у пациентов, находящихся в группе риска массивной кровопотери (например, пациенты с травмами, пациенты в до- и постоперационном периоде и во время операции). Фактически, кровотечение может доминировать среди других проявлений ДВС.

Патологический процесс при ДВС от физиологического свертывания отличают комбинация нефизиологической, продолжительной и чрезмерной инициации коагуляции (акушерская патология, сепсис, рак, травмы) и невозможность нейтрали-



зывать циркулирующие активированные продукты коагуляции из-за недостаточности ингибиторных систем (врожденный дефицит, печеночная недостаточность и др.), то есть стимулы, инициирующие коагуляцию, не нейтрализованы, их активность не подавляется. Если стимулы массивные, продолжительно воздействующие, и они не нейтрализованы, прокоагулянтная активность вскоре начинает превалировать над действием физиологических ингибиторов, результатом чего является свободная, беспрепятственная циркуляция тромбина и плазмينا, двух ключевых субстанций ДВС-синдрома. В таблице перечислены ингибиторы, которые играют важную роль, но истощаются и подавляются в патогенезе ДВС. Каждая ингибиторная система может нейтрализовать ключевые гемостатические агенты, каждый из которых играет ключевую роль в инициации ДВС.

Гемостазиологические последствия блокирования активности ингибиторов при ДВС

Ключевые гемостатические субстанции	Ингибиторы	Последствия блокирования действия ингибиторов
Тканевой фактор	Ингибитор тканевого фактора	Повышенная генерация тромбина
Активированные факторы V и VII	Протеины C и S	Повышенная генерация тромбина
Активированные факторы коагуляции, в особенности тромбин	Антитромбин III	Усиление образования фибрина и активация тромбоцитов
Тканевой активатор плазминогена	Ингибитор активатора плазминогена 1 типа	Усиление фибринолитической активации со снижением уровня PAI-1 и усиление тромбообразования с повышением уровня PAI-1
Плазмин	Альфа 2-ингибитор плазмينا	Беспрепятственно продолжающийся фибринолиз

У больных с различными по происхождению вариантами ДВС-синдрома (септическим, травматическим, акушерским) в процессе их формирования и развития отмечается ряд принципиальных закономерностей:

- 1) наступление фазы гиперкоагуляции;
- 2) срыв и прогрессирующее истощение основных противосвертывающих факторов (антитромбина III, протеина C).

Итак, ДВС-синдром развивается при многих заболеваниях и практически при всех терминальных состояниях в результате появления в кровотоке тканевого тромбoplastина. После активации коагуляции и начала системной коагуляции тромбина и плазмينا, патофизиологические механизмы ДВС при различных патологических состояниях идут одинаково. Незначительным исключением может быть вариант ДВС при эмболии околоплодными водами.

На рисунке представлены механизмы, посредством которых широкий спектр патофизиологических моментов, наблюдающихся в акушерстве и гинекологии, обобщает понимание основного механизма ДВС. Есть множество заболеваний, ассоциированных с эндотелиальными повреждениями, циркуляцией комплексов антиген - антитело, эндотоксемией, повреждением тканей, дефектом тромбоцитов и повреждением эритроцитов. При наличии хотя бы одного из них запускается тот или иной патофизиологический механизм, приводящий к систематической циркуляции плазмينا и тромбина, при наличии которых запускается ДВС. Пути активации и инициации свертывания могут быть различными.

В настоящее время ДВС-синдром рассматривается как часть патогенеза синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), при котором имеет место неконтролируемое высвобождение противовоспалительных цитокинов, запускающих генерализованную активацию свертывающей системы. ДВС-синдром, соответственно, является ключевым фактором, обуславливающим развитие полиорганной недостаточности и летального исхода при ССВО.

Прогрессирование ДВС-синдрома

Пусковые факторы ДВС-синдрома можно разделить на три группы:

- факторы, запускающие внешний каскад свертывания крови;
- факторы, запускающие внутренний механизм;
- факторы, одинаково влияющие на два пути свертывания крови.

Новейшие открытия в гематологии и патофизиологии свидетельствуют о комбинированном действии всех пусковых факторов.

Классификация ДВС-синдрома

ДВС может быть упрощенно классифицирован по трем основным характеристикам: продолжительностью процесса, его распространенностью и клинической манифестацией. Этот упрощенный подход позволяет вникнуть в многочисленные и разнообразные варианты манифестации ДВС.

Три основные характеристики ДВС с клиническими примерами

Характеристика	Пример
Временная характеристика	
Острый	Менингококкемия
Хронический	Синдром мертвого плода
Распространенность процесса	
Локализованный	Аневризма брюшной аорты
Системный	Острая промиелоцитарная лейкемия
Манифестация	
Геморрагическая	Отслойка плаценты
Тромботическая	Синдром Труссо

По продолжительности ДВС можно разделить на острый и хронический. Классические примеры заболеваний, для

которых характерно развитие острого ДВС, — большинство септических состояний, ДВС при массивном травматическом повреждении. Хронический ДВС возникает при синдроме мертвого плода, больших аневризмах брюшной аорты, синдроме Труссо.

Если учитывать такую характеристику, как распространенность процесса, то к локализованным формам ДВС относят аневризму брюшной аорты, эмпиему или некроз желчного пузыря, акушерские осложнения: предлежание или отслойка плаценты. Системные проявления характерны для лейкоемий, лимфом, карциноматоза, сепсиса, инфаркта миокарда, ожогов.

Третья характеристика ДВС — клиническая манифестация, которая включает геморрагические, тромботические или тромбогеморрагические проявления. Примером тромботической манифестации ДВС является синдром Труссо, геморрагической — отслойка плаценты и гемолитическая трансфузионная реакция.

Варианты течения ДВС-синдрома

1. У 10-15% больных клинические признаки ДВС-синдрома могут отсутствовать. Это так называемые латентные варианты течения ДВС-синдрома. Диагностика осуществляется исключительно на основании специальных методов исследования.

2. Для подострой формы ДВС-синдрома характерно более благоприятное течение. На первый план вступают признаки кровоточивости, которые варьируют от умеренно выраженных до минимальных. Мозаичность симптомов свидетельствует о поражении органов и систем. Такое состояние может продолжаться достаточно долго - дни, недели, однако присоединение какого-либо экзогенного стимула переводит синдром из подострой в 3. острую генерализованную форму.

Особенности клинической картины хронического ДВС-синдрома

1. Клинические нарушения, обусловленные диссеминированным внутрисосудистым свертыванием при хроническом течении синдрома (нефропатия беременных, беременность у лиц с ревматическими пороками сердца и нарушением кровообращения и т.д.), могут оказаться нераспознанными ввиду огромной приспособляемости организма человека и большим функциональным резервом жизненно важных органов.

2. При хронической форме синдрома ДВС на первое место выступают нарушения функции отдельных органов. Клинически идентифицировать хронические формы синдрома без специальных исследований системы гемостаза очень трудно.

3. При наличии у больного ряда состояний, которые могут сопровождаться ДВС-синдромом, диагноз может поставлен клинически. При этом чем выраженной и разнообразней проявления, тем с большей уверенностью можно говорить о развитии ДВС-синдрома.

Необходимо также учитывать так называемые скрытые формы ДВС-синдрома, более характерные для хронического его течения и наблюдаемые в 10% случаев.

Фазность течения ДВС-синдрома

Любая форма ДВС-синдрома имеет фазное течение. Отличие их друг от друга состоит в преобладании той или иной фазы.

Особенности первой фазы ДВС-синдрома (компенсированная активация гемостатической системы)

- Не обнаруживается клинических симптомов и признаков потребления компонентов системы гемостаза.

- АЧТВ, ТВ, количество тромбоцитов в пределах нормы.

- Уровни маркеров активации и энзим-ингибиторных комплексов повышаются (F1+2, ТАТ).

- Отмечается незначительное снижение уровней АТIII.

- Тесты демонстрируют активацию коагуляции.

Особенности второй фазы ДВС (фаза декомпенсированной активации системы гемостаза)

- Вторая фаза соответствует подострой форме клинического течения ДВС-синдрома.

- **Главные признаки:** начальные проявления коагулопатии и тромбоцитопатии потребления.

- В акушерстве эта фаза ДВС может встречаться при гестозах тяжелой степени, неразвивающейся беременности, сепсисе и септическом шоке.

- Характерна нестабильность гемостаза и возможность спровоцировать геморрагические осложнения, к примеру, хирургическим вмешательством без соответствующей подготовки системы гемостаза.

- Характерны кровотечения из раневых поверхностей и мест пункций вен, а также снижение функций органов (почек, легких, печени).

- Отмечается постоянное снижение количества тромбоцитов и факторов коагуляции, постоянное повышение маркеров активации гемостаза и тромбофилии, в том числе и энзим-ингибиторных комплексов.

- Пролонгируется АЧТВ и ПВ.

- Тромбиновое время в пределах нормы.

- Концентрация АТIII постоянно снижается.

- Отмечается повышение уровней F1+2, ТАТ, ПДФ, Д-димера, РКМФ.

- Особенности развернутого ДВС-синдрома

- Развернутый ДВС-синдром соответствует острой форме ДВС-синдрома.

- Характерна глубокая декомпенсация (срыв) системы гемостаза, сопровождающаяся массивными множественными геморрагиями разной локализации наравне с мультиорганной недостаточностью.

В акушерстве эта фаза возможна при переходе II фазы ДВС в III при гестозе, осложнившимся преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, септическом шоке.

- Самостоятельное развитие острой фазы ДВС возможно в результате эмболии околоплодными водами, при отслойке предлежащей плаценты и шоках разной этиологии, сопровождающихся выраженной активацией системы гемостаза без предшествующих I и II фаз ДВС.

- Выявляется экспрессия потребления гемостатических компонентов.

- Значительно пролонгируется ПВ, ТВ и АЧТВ.

- Возможно полное несвертывание исследуемой крови.

- Количество тромбоцитов уменьшается до 40% от исходного уровня.

- Уровни фибриногена, АТIII, факторов коагуляции снижаются до 50% от исходных показателей.

- Отмечается резко выраженное повышение F1+2, ТАТ, ПДФ, РКМФ и Д-димера.

Острое локализованное

внутрисосудистое свертывание

1. Термин «ОЛВС» используется для обозначения внутрисосудистого свертывания в сосудах отдельных органов и не выходящего за пределы микроциркуляторного русла этого органа. Это существенная разница в биологических и клинических явлениях по сравнению с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием.



2. ОЛВС определяется только при патологоанатомических исследованиях.

3. Ишемические нарушения обнаруживаются только в одном органе.

4. У пациентов может развиваться геморрагический диатез как проявление коагулопатии потребления, но не бывает шока, проявлений острой почечной недостаточности, судорог, комы.

5. Отсутствуют явления капиллярного тромбоза легких, ЖКТ, почек, мозга, печени.

6. ОЛВС развивается чаще при синдроме острого отторжения почечного трансплантата, синдроме задержки мертвого плода. ОЛВС развивается соответственно в гемангиоме, почке и плаценте.

7. Лабораторные данные: тромбоцитопения, повышенный уровень ПДФ и Д-димера, гипофибриногенемия.

Хроническое локализованное внутрисосудистое свертывание

1. ХЛВС — длительное внутрисосудистое свертывание в пределах одного органа и участка микроциркуляторного русла, возникающее спонтанно или ятрогенно.

2. Лабораторные изменения показателей свертывающей системы крови такие же, как и при хроническом ДВС-синдроме.

3. ХЛВС развивается при гломерулонефрите, хроническом отторжении пересаженной почки, при нормально протекающей беременности.

4. Отмечено развитие ХЛВС в плаценте.

5. Депозиция фибриновых сгустков отмечается в материнской части сосудистого русла плаценты. Такое расположение фибриновых сгустков называют фибриновым слоем Nitabuch. Незначительные отложения обнаруживаются и в подсинцитиальном слое ворсин, и в их глии. По мере увеличения плаценты, числа ворсин увеличивается и площадь внутрисосудистого свертывания. Это подтверждается тем фактом, что при нормальной беременности прогрессивно увеличивается содержание растворимого фибрина, ПДФ, также прогрессивно увеличивается индекс адгезивности тромбоцитов.

В последнее время подчеркивается особая важность баланса между интенсивностью свертывания крови и активностью фибринолиза при ДВС-синдроме: первый механизм может обуславливать возникновение ишемических и тромботических явлений, а второй — вести к манифестации геморрагического синдрома. Соотношение коагуляции и фибринолиза, его изменения в ту или иную сторону во многом зависят от сложных взаимодействий активаторов, субстратных факторов и их ингибиторов в процессе внутрисосудистого свертывания и фибринолиза. Участие практически всех плазменных ферментных систем в развитии ДВС-синдрома дало основание говорить о «плазменном взрыве».

Особенности клинических проявлений ДВС-синдрома:

1) связаны с ишемическими (тромботическими) и геморрагическими повреждениями органов и тканей, имеющих хорошо развитую микроциркуляторную сеть (легкие, почки, надпочечники, желудочно-кишечный тракт, печень, селезенка, кожа, слизистые оболочки);

2) характеризуются их дисфункцией и кровоточивостью различной степени;

3) имеет место закономерное наложение симптомов основного заболевания, которое является причиной развития ДВС-синдрома;

4) наиболее часто поражаются легкие и/или почки с развитием острой сердечно-легочной (одышка, цианоз, признаки

ателектазов и инфарктов, застойных явлений в легких) и острой почечной недостаточности;

5) характерно сочетание дисфункции двух и более органов, например печени и почек, легких и почек, надпочечников, кожи и ЖКТ;

6) клиническая картина по набору проявлений и степени выраженности может значительно варьировать — от полисимптомных, клинически манифестирующих, до субклинических, малосимптомных и бессимптомных форм;

7) клиническая картина характеризуется сочетанием большинства признаков ДВС: кровоточивости, дисфункций жизненно важных органов, явлений коллапса и шока, тромбоэмболии, микроваскулярных тромбозов с развитием инфарктов органов и тканей, в том числе кожи.

Основные задачи клиничко-лабораторной диагностики ДВС-синдрома:

1) прогнозирование возможных срывов адаптивных механизмов системы гемостаза;

2) прогнозирование осложнений, связанных с развитием и прогрессированием ДВС.

Преморбидный фон для развития патологической активации тромбогенеза:

1) доклинические нарушения адаптивных механизмов системы гемостаза во время беременности;

2) скрытые врожденные дефекты тромбофилической направленности.

Острые формы ДВС-синдрома чаще всего развиваются в результате массивной активации системы гемостаза и декомпенсации защитных механизмов противосвертывающей системы при таких осложнениях, как эмболия околоплодными водами, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, в результате септического шока или шоках другой этиологии.

Хронические формы ДВС-синдрома, не имея специфической симптоматики при достаточно продолжительном прогрессировании нарушений микроциркуляции в организме беременной, могут явиться причиной селективного поражения отдельных органов и систем, что проявляется соответствующими нарушениями функции внутренних органов, центральной нервной системы, фетоплацентарного комплекса, а также признаками микро- и макротромбоза.

Острые и подострые формы ДВС-синдрома могут переходить в хронические после купирования коагулопатий потребления, при которых риск повторного прогрессирования ДВС-синдрома сохраняется.

На развитие ДВС-синдрома существенное влияние оказывают фоновые заболевания. Геморрагические диатезы, в основе которых лежат патология сосудистой стенки, нарушения различных звеньев системы гемостаза (дефекты тромбоцитарного звена — тромбоцитопении, тромбоцитопатии, дефекты прокоагулянтов — коагулопатии, нарушение фибринолиза, а также тромбофилические состояния) нередко встречаются в клинической практике, однако им часто не придают особого значения. Тем не менее роль этих состояний в развитии кровотечений, васкулитов и тромбозов мелких сосудов, а также в качестве предрасполагающего фона для возникновения ДВС-синдрома велика.

Так, при врожденной геморрагической телеангиоэктазии (болезнь Рендю-Ослера-Вебера), которая часто ассоциирована с другими нарушениями системы гемостаза (дисфункция тромбоцитов, дефекты фибринолиза), в 50% случаев развивается ДВС-синдром, что часто бывает недооцененным. ДВС при врожденной геморрагической телеангиоэктазии может проте-

коть в фульминантной форме с выраженным геморрагическим компонентом.

Следует подчеркнуть, что клиницисты обязательно должны иметь представление и о приобретенных геморрагических диатезах, обусловленных иммунными поражениями сосудистой стенки и тромбоцитов, токсикоинфекционными поражениями кровеносных сосудов, заболеваниями печени, воздействием лекарственных средств и др. У пациентов с легким и спонтанным образованием кровоподтеков, петехиями, пурпурой, особенно возникающими в связи с воздействием каких-либо факторов (медикаменты, инфекции и т.д.) следует заподозрить приобретенные васкулопатии, на фоне которых часто развивается ДВС. Так, при злокачественной парапротеинемии пусковым механизмом ДВС-синдрома является повреждение сосудов парапротеиновыми комплексами.

Особенности дифференциальной диагностики причин массивных кровотечений у больных с врожденными формами геморрагических диатезов

1. Лежащие в основе склонности этих больных к кровотечениям дефекты системы гемостаза врожденного характера не исключают развития и прогрессирования ДВС-синдрома при основных формах акушерских осложнений, таких как гестоз тяжелой формы, ПОНРП, эмболия околоплодными водами.

2. Дефект гемостаза геморрагической направленности может дезориентировать врачей в оценке причин декомпенсации гемостатических свойств крови.

3. При ДВС на смену дифференцированному, как правило, одному нарушению, приходят тождественные нарушения, развивающиеся вследствие коагулопатии потребления.

4. Стандартная, ранее эффективная, заместительная терапия препаратами плазмы становится бесполезной и в итоге приводит к еще большей декомпенсации гемостатических свойств крови из-за продолжающегося прогрессирования коагулопатии потребления и кровопотере.

5. Необходима своевременная диагностика ДВС-синдрома у беременных, рожениц и родильниц, страдающих геморрагическими заболеваниями.

6. Необходимость дифференцировать врожденный дефект системы гемостаза и приобретенные множественные нарушения в отдельных звеньях гемостаза при ДВС-синдроме возникают чаще всего уже при начавшемся кровотечении.

7. Коагулопатические тенденции не позволяют применять такие тесты обнаружения мономеров фибрина и ПДФ, как этаноловый, протамин-сульфатный и фенонтролиновый, из-за низкого содержания фибриногена (то есть из-за вероятности ложноотрицательных результатов тестов).

8. Более информативными могут явиться тесты определения ПДФ (тест склеивания стафилококков) и мономеров фибрина, основанных на иммунологических реакциях. Проведение пробы переноса по Raby позволяет с высокой степенью точности определить причину гипокоагуляции.

9. Более эффективными мероприятиями прогнозирования ДВС-синдрома накануне родов следует считать определение наиболее ранних маркеров тромбинемии: фрагментов протромбина F1+2 и неактивного комплекса тромбин-анти тромбин III (ТАТ), а также D-dimer ПДФ.

10. Из препаратов, способных оказывать антипротеазное действие в отношении активированных при прогрессировании ДВС-факторов свертывания крови и тромбина, в арсенале для этих больных остаются ингибиторы протеаз (контрикал, гордокс, трасилол), а также гемостатические препараты (трансамча и дицинон).

11. Даже после успешного купирования тромбинемии и коагулопатии потребления при острых и подострых формах ДВС-

синдрома в послеродовом периоде может проявиться основной врожденный дефект системы гемостаза.

12. У больных с геморрагическими диатезами врожденного характера наряду с мониторингом за общеоценочными параметрами свертывания крови важное место приобретает мониторинг за лабораторными изменениями с помощью специальных тестов гемостаза (факторы свертывания крови, фактор Виллебранда, функциональная активность тромбоцитов и т. д.).

13. Для поддержания эффективной гемостатической функции крови в послеродовом и послеоперационном периодах необходимо периодически восполнять недостающие компоненты системы гемостаза, утилизация которых у родильниц, перенесших ДВС, может быть повышенной.

14. При развитии послеродовых гнойно-септических заболеваний возможно повторное прогрессирование ДВС-синдрома, требующее применения кроме препаратов свежезамороженной плазмы и гемостатиков дополнительно и больших доз ингибиторов протеаз, что диктует необходимость определения маркеров ДВС-синдрома.

Алгоритм обследования

За основу характеристики разных форм течения ДВС-синдрома принимают исключительно лабораторные признаки реальной I фазы и скрытой гиперактивности отдельных звеньев системы гемостаза, прямые признаки тромбинемии и фибринообразования ТАТ и ПДФ (3, 4).

Большое значение имеет оценка ранних высокомолекулярных Y-фрагментов ПДФ для характеристики остроты процесса активации системы гемостаза.

Для хронических форм ДВС-синдрома характерно преобладание низкомолекулярных фрагментов ПДФ D E, а также D-Dimer.

Степень декомпенсации гемостатической функции крови необходимо оценивать для характеристики масштабов коагулопатии потребления — II-III фазы ДВС.

При этом используют общепринятые тесты оценки суммарной активности факторов свертывания крови АВР, АЧТВ, ПИ, тесты оценки функциональной активности тромбоцитов на агрегометре;

В случае выраженных коагулопатических нарушений используются тесты двойной тромбоэластографии плазмы, содержащей тромбоциты и бестромбоцитарной плазмы, позволяющие оценить коагулянтную активность тромбоцитов при тромбоцитопении потребления;

Пробы переноса на тромбоэластографе кроме дифференциальной оценки масштабов скрытой (потенциальной) гиперактивности системы гемостаза при острых формах ДВС-синдрома позволяют с высокой степенью достоверности обнаружить гепаринемию как причину гипокоагуляции и возможных геморрагических проявлений.

Термин «коагулопатия потребления» используется для описания кровотечения, которое может возникнуть в процессе ДВС как результат потребления тромбоцитов, факторов коагуляции, ингибиторов. Коагулопатия потребления не всегда присутствует у пациентов с ДВС, так как формирование микросгустков может происходить и без коагулопатии потребления.

Поскольку при ДВС происходит и активация фибринолиза, то это усугубляет геморрагическую тенденцию. Активация фибринолиза (за исключением некоторых случаев) является вторичной по отношению к внутрисосудистому свертыванию. Так как механизм первичного фибринолиза, ведущего к геморрагическому диатезу, отличается от вторичного фибринолиза, осложняющего внутрисосудистое свертывание, первичный фибринолиз следует исключать при диагностике ДВС. Деградацию фибриногена под действием энзимов, таких как эластаза, также



нельзя относить к ДВС, так как эластаза не вызывает активацию коагуляции, хотя при этом могут возникнуть проявления в виде геморрагического диатеза.

Признаки коагулопатии расходования (диф.диагноз с коагулопатией потребления)

1. При продолжающемся кровотечении и неэффективности хирургического гемостаза в крови практически не обнаруживаются ПДФ или могут быть обнаружены низкомолекулярные D и E фрагменты ПДФ в умеренном количестве, нехарактерном для острых и подострых форм ДВС-синдрома.

2. Наличие признаков временного стабилизирующего эффекта от восполнения кровопотери и заместительной терапии препаратами свежезамороженной плазмы.

3. Продолжающееся кровотечение, не являясь коагулопатическим, может повторно декомпенсировать свертывание крови, пока не установлена и не ликвидирована причина кровопотери. В этих условиях очень часто повторный осмотр шейки матки и лигирование поврежденного сосуда или ушивание разрывов мягких тканей оказывает положительный эффект, предотвращая кровотечение и повторное развитие коагулопатии расходования.

4. После восстановления хирургического гемостаза признаки тромбинемии и фибрино-образования крови отсутствуют, отмечается стойкая нормализация показателей коагуляционного гемостаза, исключающая вероятность прогрессирования ДВС-синдрома.

5. В случаях сочетания острых или подострых форм ДВС-синдрома с наследственными дефектами гемостаза до проведения заместительной терапии и купирования тромбинемии с помощью поливалентных ингибиторов протеаз в крови отмечается множественный дефицит факторов свертывания крови, признаки тромбоцитопатии и тромбоцитопении, высокое содержание ранних высокомолекулярных ПДФ.

6. Беременность по мере прогрессирования приводит к компенсации имевшегося ранее врожденного дефекта гемостаза за счет адаптивных изменений, направленных на увеличение потенциала свертывания крови. В послеродовом периоде эти изменения могут подвергаться обратному развитию, что нередко приводит к неадекватной реакции даже на небольшую по объему кровопотерю, или геморрагии могут развиваться в связи с неполноценностью репаративных процессов в области раны и плацентарной площадки.

Осложнения недостаточной диагностики нарушений свертывания при ДВС-синдроме и связанной с этим неэффективной тактикой гемотрансфузии и заместительной терапии дефекта системы гемостаза:

— посттрансфузионные осложнения с нарушением микроциркуляции жизненно важных органов, острой недостаточности функции этих органов;

— ингибиторные формы вторичных геморрагических осложнений, в основе которых лежит появление в крови аутоантител к факторам свертывания крови.

Непосредственной причиной рецидива кровотечений при появлении в крови аутоантител к факторам свертывания крови и ингибиторной формы коагулопатии не является ДВС-синдром, что необходимо учитывать при купировании коагулопатии у больных с аутоиммунными заболеваниями, коллагенозами и посттрансфузионным шоком, резистентным к заместительной терапии. Принцип определения ингибиторов факторов свертывания и аутоантител основан на сравнительной оценке активности соответствующего фактора свертывания в смеси исследуемой плазмы и нормальной донорской плазме после предварительной инкубации в равнозначных условиях.

Выявление ингибиторных форм имеет большое значение для исключения ДВС-синдрома как причины рецидива геморрагии и дополнения терапии глюкокортикоидами.

Клиническое значение исследований тромбоцитарного звена гемостаза для диагностики ДВС-синдрома

Наиболее широкий выбор диагностических возможностей представляют задачи исследования гемостаза при хронических формах ДВС-синдрома, прогнозирования тромбофилии и нарушениях циркуляторной адаптации системы гемостаза у беременных с осложнениями беременности и экстрагенитальными заболеваниями.

Оптимальным представляется условное разделение характеристик тромбоцитарного, плазменного звеньев, звена ингибиторов свертывания крови и фибринолиза, а также общеоценочных проб свертывания, фибринолиза и скрытых дефектов системы гемостаза тромбофилической направленности.

Цели и задачи исследования тромбоцитарного звена системы гемостаза:

1) выявление гиперактивности тромбоцитов в диагностике тромбофилического состояния и синдрома ДВС, протекающего в хронической форме (I фаза) с активацией тромбоцитарного звена системы гемостаза;

2) дифференциальная диагностика при геморрагическом диатезе, причиной которого может быть наследственная или приобретенная тромбоцитопатия вследствие развития подострых и острых форм ДВС-синдрома;

3) контроль антиагрегантной терапии как компонента протромботической терапии при ДВС-синдроме.

Особенности патогенеза и течения ДВС-синдрома при различных патологических состояниях в акушерской практике

1. В акушерстве ДВС является важным звеном патогенеза многих патологических состояний и экстрагенитальных заболеваний, сопутствующих беременности. Во многом это связано с тем, что беременность, роды и осложнения послеродового периода создают предпосылки активации системы гемостаза и преморбидный фон тромбгеморрагических осложнений (10).

2. Даже неосложненное течение гестационного процесса сопровождается увеличением коагуляционного потенциала крови вследствие развития фетоплацентарного комплекса, гормональных, гемодинамических и гиперволемических изменений.

3. Отличительной особенностью физиологического течения гестационного процесса является то, что гиперкоагуляция не сопровождается патологическим внутрисосудистым свертыванием крови и тромбообразованием с нарушением микроциркуляции и коагулопатией потребления.

4. Адаптивные изменения системы гемостаза создают определенную готовность к реализации соответствующих этапов внутрисосудистого свертывания крови.

5. Представления о пусковых факторах тромбогенеза основаны на вторичной роли изменений гемостатического потенциала крови и ингибиторов свертывания по отношению к осложнениям гестационного процесса, патологии фетоплацентарного комплекса и наличия экстрагенитальных заболеваний в период беременности.

6. Патологическое свертывание крови может приводить к усугублению течения основного заболевания и беременности, развитию тяжелых форм акушерских осложнений тромбгеморрагического характера.

7. Если помимо традиционных триггеров ДВС в акушерстве (попадание в кровоток тканевого тромбопластина, околоплодных вод, продуктов распада тканей, повреждение эндотелия в результате циркуляции иммунных комплексов, бактериальных и вирусных инфекций и пр.) имеет место генетически обусловленная или приобретенная тромбофилия (АФС), прогноз намного ухудшается, а риск реализации нарушений гемостаза в виде тромбгеморрагических осложнений близок к 100%.

8. В акушерстве представлены почти все основные нарушения свертывания крови, характерные для той или иной формы ДВС-синдрома.

9. Наиболее распространенными являются хронические формы ДВС-синдрома, которые развиваются при гестозах, эндометрите, мастите, плацентарной недостаточности.

10. Подострые формы ДВС-синдрома чаще имеют место при сепсисе, презклампсии, длительной задержке мертвого плода в матке, при декомпенсированных пороках сердца и других экстрагенитальных заболеваниях.

11. Острые формы ДВС чаще развиваются в результате эмболии околоплодными водами, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, септического шока и шока любой другой этиологии, а также посттрансфузионных осложнений.

Гестационные изменения в системе гемостаза при неосложненном и осложненном течении беременности

Изучение физиологических адаптивных изменений в отдельных звеньях системы гемостаза очень важно для понимания некоторых патологических тенденций, составляющих преморбидный фон заболеваний, протекающих с нарушениями свертывания крови. Большинство исследований адаптивных процессов в системе гемостаза свидетельствуют об обратимости обнаруженных изменений в плазменном, тромбоцитарном звеньях гемостаза, антитромбиновой и фибринолитической активности крови. Физиологический характер гестационных изменений гемостаза обеспечивается, если беременность протекает без осложнений.

Развивающиеся в большинстве случаев гиперкоагуляционные тенденции могут реализоваться следующими состояниями:

- тромбофилией;
- нарушениями микроциркуляции;
- тромбгеморрагическими осложнениями.

В исследованиях нарушений гестационной адаптации гемостаза были отмечены:

- 1) недостаточность синтеза компонентов свертывания крови;
- 2) неадекватный гемостатическому уровню синтез дефицитного фактора свертывания у беременных с наследственными геморрагическими диатезами;
- 3) коагулопатия потребления различной степени выраженности при ДВС-синдроме (II и III фазах ДВС-синдрома);
- 4) декомпенсация антитромбинового и фибринолитического потенциалов при тромбофилии (особенно наследственного генеза);
- 5) коагулопатия распада при массивных, длительных кровопотерях, не связанных с коагулопатией потребления и ДВС-синдромом (наследственные дефекты гемостаза, дефекты хирургического гемостаза, родовой травматизм);
- 6) селективные приобретенные нарушения в отдельных звеньях системы гемостаза накануне родоразрешения:
 - тромбоцитопатии при наследственных (болезнь Виллебранда) заболеваниях;

- приобретенные ятрогенные тромбоцитопатии;
- тромбоцитопатии при длительном применении антикоагулянтов;
- тромбоцитопатии при резистентности системы гемостаза к действию антикоагулянтов;

7) хронические формы ДВС-синдрома (особенно длительно протекающие или имеющие рецидивирующий характер тромбофилии, как при АФС и наследственной тромбофилии).

Гестационная адаптация системы гемостаза

Гестационные изменения в системе гемостаза являются уникальной особенностью организма.

Они поддерживаются существованием фетоплацентарного комплекса и после завершения беременности подвергаются обратному развитию.

Именно обратимость отмеченных изменений отличает их от изменений патологического характера.

Знание адаптивных изменений системы гемостаза при физиологическом течении беременности, родов и послеродового периода позволяет проводить более точную диагностику нарушений свертывания крови в акушерстве: в первую очередь дифференцировать физиологическую гиперкоагуляцию и патологическую активацию гемостаза или отличать недостаточные адаптивные изменения в системе гемостаза от коагулопатии потребления, обусловленной ДВС.

В результате этого становится возможным прогнозирование целого ряда осложнений у беременных, рожениц и родильниц, связанных с нарушениями свертывания крови, и целенаправленная коррекция дефектов гемостаза.

Нарушения физиологических адаптивных механизмов гемостаза — преморбидный фон развития тромбгеморрагических осложнений.

Беременность всегда протекает с явлениями гиперкоагуляции, причем в III триместре, и особенно перед родами, наблюдается выраженное преобладание процессов свертывания крови над процессами фибринолиза.

Дифференциальная диагностика высокого потенциала свертывания крови (гиперкоагуляция) и активации гемостаза (внутрисосудистое свертывание, компенсированная фаза I ДВС-синдрома) в условиях тромбоциемии

Взаимодействие основных прокоагулянтов при неосложненной беременности и в родах, несмотря на повышенную активность, не проявляется патологической активацией гемостаза.

В крови здоровых беременных не должны присутствовать такие маркеры тромбоциемии, как мономеры и продукты деградации фибрина (ГДФ), фибринопептид А, р-тромбоглобулин, 5'-нуклеотидаза, аутоантитела к факторам Па, Ха, Д-димер фибрина и другие.

Маркеры ранних стадий активации тромбоцитов (PF4), тромбиногенеза (F1+2) и тромбоциемии (ТАТ) могут периодически появляться в незначительном количестве. Как правило, они не являются актуальными исследованиями для практического использования.

Нарушения агрегационных свойств тромбоцитов являются ведущим фактором в генезе нарушений микроциркуляции во время беременности и родов. Адгезия и агрегация тромбоцитов в микрососудах, в том числе и в сосудах плаценты, сбалансирована взаимодействием тромбосангенирующей функции тромбоцитов и простациклин-генерирующей функции эндотелия сосудистой стенки. При патологическом течении беременности и нарушении гемостаза имеет место превалирование тромбосангенирующей функции тромбоцитов, с чем и связаны увеличение агрегации тромбоцитов и нарушение микроциркуляции.



Нарушения гестационной адаптации системы гемостаза и ДВС-синдром

При нарушении гестационной адаптации системы гемостаза имеют место, по крайней мере, два основных механизма нарушения компенсации гемостатической функции крови:

- 1) недостаточное или отсутствие увеличения суммарного потенциала свертывания крови к моменту родов;
- 2) срыв компенсации гемостаза по типу ДВС-синдрома в условиях высокого гемостатического потенциала и подавления естественных антикоагулянтов крови.

Отсутствие адаптации гемостаза может быть обусловлено скрытыми дефектами системы гемостаза (тромбоцитопениями или дефектами факторов свертывания крови) вследствие врожденных и наследственно обусловленных заболеваний.

Учитывая последние достижения по изучению генетических форм тромбофилии, которые, как правило, характеризуются повреждением естественных противосвертывающих механизмов (мутация фактора V Leiden, дефицит AT III, дефицит протеина С, мутация протромбина и пр.), можно сделать вывод о высокой вероятности развития ДВС в данных случаях на фоне тех или иных имеющихся нарушений адаптивных механизмов при беременности.

Действительно, тромбофилическая направленность изменений свертывания крови при врожденных и приобретенных нарушениях системы гемостаза лежит в основе большинства осложнений, приводящих к потере беременности и развитию гестозов. Так, развитие гестоза, при котором имеет место возникновение хронических форм ДВС-синдрома, в 75% случаев происходит на фоне тромбофилии, особенно генетически детерминированной, а также на фоне приобретенных дефектов гемостаза (АФС). При преждевременной отслойке плаценты, сопровождающейся, как правило, острым ДВС, наличие генетических дефектов гемостаза отмечается в 80-90% случаев. Таким образом, если помимо традиционных триггеров ДВС в акушерстве (попадание в кровоток тканевого тромбопластина, околоплодных вод, продуктов распада тканей, повреждение эндотелия в результате циркуляции иммунных комплексов, бактериальных и вирусных инфекций и пр.) имеет место генетически обусловленная или приобретенная (АФС) тромбофилия, прогноз намного ухудшается, риск реализации нарушений гемостаза в виде тромбгеморрагических осложнений близок к 100%.

Особенности нарушений гестационной адаптации

1. Причины, вызывающие нарушения в системе гемостаза:
 - акушерские осложнения, связанные с развитием гестоза, плацентарной недостаточности;
 - экстрагенитальные заболевания;
 - генетические факторы, в том числе скрытые дефекты гемостаза тромбофилической направленности.
2. Длительное течение ДВС-синдрома может провоцировать декомпенсацию гемостатических свойств крови — коагулопатию потребления (II фазу ДВС), что накануне родов представляет высокий риск геморрагических осложнений.
3. Гестационная адаптация системы гемостаза может развиваться с увеличением потенциала свертывания, но без активации внутрисосудистого фибринообразования. Это принципиальное отличие от ДВС-синдрома.
4. Реализовать высокий коагуляционный потенциал может действие дополнительных причин. Во время беременности патология плаценты является наиболее вероятным пусковым фактором прогрессирования тромбофилии и ДВС-синдрома.
5. В зависимости от масштабов соотношения синтеза и потребления компонентов свертывания крови могут иметь место коагулопатии разной степени выраженности или суперкомпенсированная форма течения ДВС-синдрома.

6. Разная степень выраженности адаптивных изменений в системе гемостаза накануне родоразрешения играет важную роль в прогнозировании геморрагических осложнений. Так, недостаточный уровень развития гестационной адаптивных изменений в системе гемостаза накануне родов может сопровождаться повышенной кровопотерей у 15% рожениц.

7. Декомпенсация гемостатического потенциала накануне родов или в родах во всех случаях осложняется массивным кровотечением коагулопатической природы.

Варианты нарушений гестационной адаптации систем гемостаза

Признаками нарушения гестационной адаптации в разные сроки беременности могут явиться следующие варианты тромбофилической и коагулопатической направленности:

Тромбофилические варианты:

- 1) несвоевременная (несоответствующая сроку беременности) гиперкоагуляция и гиперактивность тромбоцитов без признаков тромбинемии (FM РКМФ);
- 2) селективная гиперкоагуляция или гиперактивность тромбоцитов в сочетании с ранними признаками тромбообразования (F1+2; TAT; FM; РКМФ), фибринемии (ПДФ, Д-Димер) — соответствуют I фазе ДВС-синдрома (хронические компенсированные формы ДВС-синдрома);
- 3) изокоагуляция (нормокоагуляция), сочетающаяся с признаками тромбинемии (FM; РКМФ) и фибринемии (ПДФ, Д-Димер) — хроническая форма ДВС-синдрома (относительно компенсированная);
- 4) гиперкоагуляция или изокоагуляция у пациентов с АФС или скрытыми генетическими дефектами тромбофилической направленности.

Коагулопатические варианты:

- 1) отсутствие гестационных адаптивных изменений к моменту родоразрешения (при своевременных родах риск кровотечения у 15%);
- 2) отсутствие или недостаточная гестационная адаптация системы гемостаза при преждевременных родах (у 75% рожениц гестационная адаптация недостаточно выражена);
- 3) декомпенсация адаптивных изменений гемостаза накануне родов (гестоз) или в родах (ПОНРП, эмболия околоплодными водами) — II-III фазы ДВС-синдрома (подострая и острая формы ДВС);
- 4) недостаточная гестационная адаптация отдельных звеньев системы гемостаза и дополнительных компенсаторных изменений других компонентов системы гемостаза у больных с наследственными формами геморрагических диатезов;
- 5) недостаточная гестационная адаптация при скрытых дефектах гемостаза, незавершенная к моменту родоразрешения;
- 6) хронические и подострые формы, нарушающие гестационную адаптацию системы гемостаза (гестоз легкой и средней тяжести, тяжелые формы гестоза, длительно протекающий гестоз, резистентный к терапии);
- 7) наличие экстрагенитальных, в том числе системных заболеваний, нарушающих гестационную адаптацию системы гемостаза (болезни печени, почек, соединительной ткани, СКВ, хронические воспалительные заболевания, хроническая воспалительная реакция).

Необходимыми условиями для критического анализа клинических данных, позволяющих отнести пациентку к группе высокого риска геморрагических и тромботических осложнений, могут стать:

1) анамнестические сведения о геморрагических проявлениях, характере течения данной беременности;

2) использование функциональных методов исследования (УЗИ):

— при наследственных дефектах системы гемостаза недостаточная выраженность адаптивных изменений даже в одном звене гемостаза может вызвать декомпенсацию функции плаценты;

— возможно обнаружение признаков незрелой плаценты либо признаков ее старения.

Клинически неудовлетворительная гестационная адаптация приводит к ВЗРП, острой гипоксии плода, что также является поводом для специального гемостазиологического обследования.

Прогнозирование риска нарушений гестационной адаптации систем гемостаза необходимо соотносить с возможным влиянием на эти процессы осложнений беременности, при которых развиваются не только острые и подострые формы ДВС-синдрома (II-III фазы ДВС), но и хронические формы ДВС (I фаза ДВС) и локальные компенсированные формы тромбофилии. К таким состояниям относятся осложнения беременности, связанные с АФС-синдромом, хронической воспалительной реакцией, наследственные формы тромбофилии и, особенно сочетанные формы.

Необходимо обследование и ведение беременных со скрытыми тромбофилиями, обусловленными мутациями протромбина FV Leiden, G20210A, MTHFR C677T, полиморфизмом PAI-1, полиморфизмом фибриногена и тромбоцитарных рецепторов GpIa, GpIIb и др., в том числе мультигенных форм тромбофилии следует проводить в специализированном стационаре, способном обеспечить как диагностические, так и лечебные мероприятия.

Развитие тромбофилии при приобретенных дефектах гемостаза (АФС)

1. Интересными аспектами изучения процессов гестационной адаптации системы гемостаза являются результаты, полученные у пациенток с доказанным и сомнительным формами АФС, которые получали прегестагенное лечение. В качестве прегестационной подготовки были использованы антиагреганты курантил, пентоксифиллин, аспирин; плазмаферез, гирудотерапевтическая подготовка.

2. Применение прямых антикоагулянтов в качестве прегестационной подготовки распространено в клинической практике, применяется реже из-за необходимости контроля за эффективностью и безопасностью дозы гепарина.

3. Показаниями для назначения антикоагулянтов могут быть резистентность системы гемостаза к антиагрегантам, активация внутрисосудистого свертывания крови и тромботические эпизоды в анамнезе. Использование в качестве антикоагулянтов низкомолекулярного гепарина (НМГ) позволяет эффективно купировать тромбофилию и добиться стойкой ремиссии результатов ВА и АФА тестов.

4. Длительность поддержания достигнутого эффекта в отношении предупреждения активации системы гемостаза и отрицательных ВА/АФА тестов различна при использовании разных методов прегестационной подготовки.

5. После завершения приема антиагрегантов рецидив положительных ВА- и АФА-тестов возникает через непродолжительное время. Поэтому в случае возникновения беременности профилактическую терапию следует возобновлять как можно раньше. Более длительный период ремиссии наблюдается после применения НМГ, плазмафереза и гирудотерапевтической прегестационной подготовки — до 6 месяцев и более.

6. У беременных, прошедших прегестационную подготовку с помощью одного из указанных методов, адаптивные изменения в системе гемостаза во многом зависят от эффективности профилактической противотромботической терапии и применения иммуносупрессивной терапии.

7. После гирудотерапевтической подготовки у беременных с АФС не возникает состояния резистентности системы гемостаза к антиагрегантам и НМГ. Если противотромботическая терапия эффективна, гестационные адаптивные изменения не носят патологический характер, то есть не происходят ранние несоответствующие сроку увеличения агрегационного или коагуляционного потенциалов крови патологической активации внутрисосудистого тромбообразования.

8. После длительного применения антиагрегантов в качестве медикаментозных средств прегестационной подготовки, применение тех же средств при беременности может оказаться неэффективным. При этом может иметь место ранняя чрезмерная гиперактивность системы гемостаза даже с признаками внутрисосудистого тромбообразования.

9. Резистентность системы гемостаза к действию антиагрегантов существенно нарушает гестационную адаптацию гемостаза за счет прогрессирования хронической формы ДВС-синдрома и тромбофилии.

10. Оптимизация лечения пациентов с признаками резистентности системы гемостаза может существенно улучшить параметры гестационной адаптации. Методами устранения неэффективности противотромботических препаратов являются инфузионная терапия, замена антиагрегантов или использование нескольких препаратов с антиагрегантными свойствами.

11. Наиболее эффективными методами устранения резистентности системы гемостаза к антиагрегантам и профилактики резистентности к нефракционированному гепарину может быть применение низкомолекулярного гепарина:

— режим применения НМГ может быть постоянным, начиная с ранних сроков беременности или прерывистым, в зависимости от активности аутоиммунного процесса и купирования внутрисосудистого свертывания крови;

— у беременных контрольные исследования свертывания крови и маркеров ДВС весьма желательны;

— особенно важное место контрольные исследования занимают накануне родоразрешения.

12. Вопросы оптимизации терапии беременных с АФС необходимо решать во всех случаях применения в качестве иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидов. Длительный прием глюкокортикоидов связан с высоким риском ятрогенных осложнений у матери и плода. Среди наиболее частых осложнений следует указать преждевременное излитие околоплодных вод, кровотечения, родовой травматизм у матери, восходящая инфекция и хориоамнионит в условиях подавления иммунитета.

13. Использование глюкокортикоидов для лечения больных с синдромом потери плода с 1982 года увеличило шансы выносить беременность, но эти схемы терапии оказались неэффективными для профилактики гестозов, преждевременных родов и гипертензии у беременных с АФС.

14. Длительное применение глюкокортикоидов в больших дозах наряду с влиянием на коллагеновые структуры околоплодных оболочек и мягких тканей родовых путей может изменять гемостатические свойства тромбоцитов. В случае преждевременных родов риск кровотечения усиливается еще и за счет незавершенности адаптивных изменений в системе гемостаза.

15. Основное нарушение адаптивных изменений в системе гемостаза у беременных с АФС, получавших глюкокортикоиды, — изменение функциональной активности тромбоцитов.

16. Хроническое течение ДВС-синдрома у беременных с АФС не в полной мере купируется назначением иммуносупрессивной терапии, что может приводить к развитию начальных этапов тромбоцитопатии потребления, то есть необратимого нарушения агрегационной и коагуляционной активности тромбоцитов.

17. Можно предположить два основных механизма нарушения гестационной адаптации системы гемостаза у пациенток с АФС и гиперандрогенией, получавших длительное время глюкокортикоиды:

- 1) ятрогенная тромбоцитопатия;
- 2) тромбоцитопатия потребления.

18. В качестве профилактических мер прогрессирования тромбоцитопатии использование антиагрегантов малоэффективно и представляет определенный риск накануне родоразрешения. Применение противотромботических препаратов и, в частности, сочетания антиагрегантов и глюкокортикоидов в I и II триместрах беременности позволяет предупредить прогрессирование внутрисосудистого свертывания крови.

19. Длительное применение антиагрегантов у больных с АФС может приводить к развитию резистентности тромбоцитов и рецидивов активации внутрисосудистого свертывания крови.

20. Прогрессирование внутрисосудистого свертывания при резистентности тромбоцитов к действию антиагрегантов может приводить к развитию тромбоцитопатии потребления.

21. Назначение низкомолекулярных фракционированных гепаринов (НМГ) наиболее эффективно в отношении купирования процессов внутрисосудистого свертывания и предупреждения резистентности системы гемостаза к действию противотромботических препаратов.

22. Общие рекомендации по профилактике нарушений гестационной адаптации пациенток с АФС:

- 1) необходимость гемостазиологического контроля функции тромбоцитов и маркеров ДВС;
- 2) отказ от длительного приема глюкокортикоидов (до 20-24 недель гестации);
- 3) оптимизация противотромботической терапии с помощью назначения низкомолекулярного гепарина контролируемые курсами или в постоянном режиме.

23. Обеспечение этапности противотромботической терапии у беременных с АФС является патогенетическим методом коррекции нарастающих нарушений свертывания крови, нарушающих гестационную адаптацию системы гемостаза.

24. Тромбофилическая направленность изменений свертывания крови при АФС лежит в основе большинства осложнений, приводящих к потере беременности и гестозов.

25. Рациональное использование глюкокортикоидных препаратов и своевременная оптимизация противотромботической профилактики позволяет избежать ятрогенных осложнений, родового травматизма и связанных с этим кровотечений в послеродовом периоде.

26. Длительность приема глюкокортикоидных препаратов не должна превышать сроков 20-24 недель при АФС и гиперандрогении. Исключения составляют сочетанные формы с гиперпролактинемией и гиперандрогенией и СКВ, при которых глюкокортикоиды применяются до родоразрешения.

27. Причинами кровотечений при родовом травматизме являются не только процессы нарушения коллагеногенеза за счет угнетения коллагеназы, нарушения резистентности околоплодных оболочек и соединительной ткани. В развитии кровотечений при разрывах мягких тканей родовых путей важное место занимают нарушения гемостатической функции тромбоцитов и сосудистой стенки.

28. Возможная незавершенность гестационной адаптации в плазменном звене системы гемостаза при преждевременных родах в свою очередь может способствовать усилению кровоточивости при разрывах мягких тканей родовых путей.

Итак, ДВС-синдром может рассматриваться как основной патогенетический механизм в развитии таких акушерских осложнений, как ПОНРП, эмболия околоплодными водами, кровотечения. Факторами, способствующими развитию ДВС-синдрома, являются фоновые нарушения в системе гемостаза. Опыт кафедры показывает, что у 59% женщин с гестозами выявляются изолированные генетические дефекты гемостаза, у 10% — сочетание АФС и генетически обусловленной тромбофилии. При преждевременной отслойке плаценты, сопровождающейся, как правило, острым ДВС, наличие генетических дефектов гемостаза отмечается в 80-90% случаев.

Основываясь на том, что тромбофилическая направленность изменений свертывания крови при врожденных (мутация фактора V Leiden, дефицит AT III, дефицит протеина С, мутация протромбина и пр.) и приобретенных (АФС) нарушениях системы гемостаза лежит в основе большинства осложнений, приводящих к потере беременности и развитию гестозов, а также учитывая опыт кафедры, наличие тромбофилий побудило нас к назначению антикоагулянтной и антиоксидантной терапии с ранних сроков беременности.

Приступая к вопросам назначения и контроля эффективности противотромботических препаратов при ДВС-синдроме или при достаточно аргументированном клинико-гемостазиологическом прогнозе риска развития ДВС-синдрома и тромбофилии, следует быть готовым к следующему:

- 1) к пролонгированию беременности или выбору оптимальных сроков родоразрешения (прерывания беременности), в том числе на фоне применения противотромботических препаратов (в период после применения противотромботических препаратов);
- 2) проводить профилактику ятрогенных осложнений и иметь соответствующие методы их диагностики (тромбоцитопатии, дифференциальной диагностики геморрагических диатезов, рецидивов тромбофилии, резистентности системы гемостаза к действию противотромботических препаратов и др.);
3. Располагать объективными методами клинической, функциональной и гемостазиологической диагностики; методами оценки эффективности применения противотромботических препаратов в различные периоды гестации с учетом имеющихся физиологических гестационных изменений системы гемостаза;
4. Планировать этапность и соответствующую патогенетическим механизмам очередность применения средств медикаментозной противотромботической терапии в разные периоды беременности с учетом гестационной адаптации системы гемостаза, включая альтернативные методы купирования тромбинемии и при ДВС-синдроме и тромбинемии и средств оптимизации противотромботического лечения.

Профилактическое применение антиагрегантов:

- основано на выявлении гиперактивности тромбоцитов даже без выраженных признаков активации тромбогенеза;
- это соответствует профилактической роли антиагрегантов в подавлении начальных этапов внутрисосудистого свертывания крови, при которых тромбоцитарные реакции являются ведущими инициальными нарушениями.

Основные принципы профилактики и терапии гестозов:

Схема терапии ДВС

Лечение	Пример	Действие
Этиотропное лечение	Отслойка плаценты	Ликвидирует причину ДВС
Восстановление жизненных функций	Поддержание кровяного давления, коррекция кислотно-щелочного баланса	Усиливает кровоток из мест активации свертывания к печени (нейтрализует активированные прокоагуляны)
Кровозаменители	Свежезамороженная плазма и трансфузия тромбоцитарной массы	Обеспечивает достаточное количество прокоагулянтных субстанций для контроля гемостаза
Антитромбин III	Тяжелые заболевания печени с сопутствующим ДВС	Восполнение резко сниженного уровня антитромбина III
Гепарин	Синдром Труссо, фульминантная пурпура, аневризма брюшной аорты	Лечение и профилактика тромбозов
Антифибринолитическая терапия	Синдром Касабаха-Меррита, рак простаты	Позволяет контролировать процесс фибринолиза, но только после применения гепарина

— наиболее эффективной терапией гестозов является их профилактика и лечение на самых ранних этапах;

— учитывая ведущую роль эндотелиальных нарушений в патогенезе гестозов, патогенетически оправдано раннее использование антитромботических препаратов — антиагрегантов и антикоагулянтов, при этом предпочтение отдается низкомолекулярным гепаринам;

— оправдано применение антиоксидантов (токоферол и его аналоги, аскорбиновая кислота) в целях профилактики и лечения легких форм гестоза, в особенности в условиях их дефицита;

— при гестозах средней тяжести и тяжелых гестозах применение антиоксидантов не оправдано;

— заместительная терапия концентратом АТ III является успешной у беременных с гипертензией и ВЗРП. АТ III улучшает плацентарный кровоток через повышение антикоагулянтной активности в ворсинах хориона. Основным эффектом заместительной терапии концентратом АТ III у беременных с гестозом и ВЗРП опосредуется через повышение уровня клеточного ТМ и высвобождение PGI₂ как в материнском, так и плацентарном кровотоке.

Учитывая одну из основополагающих теорий возникновения гестоза вследствие недостаточной инвазии трофобласта и неполноценной плацентации, необходимо обеспечить полноценную инвазию трофобласта и плацентацию.

Важными являются:

- своевременная коррекция гормональных нарушений;
- лечение воспалительных заболеваний до наступления беременности;
- лечение гемостазиологических нарушений до наступления беременности.

Пример 1: Назначение антикоагулянтной и/или нитиагрегантной терапии у женщин с генетическими формами тромбофилии или с АФС уже в фертильном цикле улучшает прогноз во время беременности.

— назначение низкомолекулярного гепарина — фраксипарина — при легких формах гестоза уже через 10 дней устраняет признаки активации внутрисосудистого свертывания крови и улучшает маточно-плацентарный кровоток;

— назначение низких доз аспирина (50-81 мг/день). В таких дозах аспирин эффективно ингибирует синтез тромбоцитами тромбоксана А с минимальным эффектом на синтез простаглицлина. Низкие дозы аспирина снижают чувствительность к ангиотензину II во время беременности.

— НМГ-фраксипарин, применяемый у беременных с легкой и средней тяжестью гестозами, помимо антикоагулянтного, проявляет и антиагрегантные эффекты.

Пример 2: Генетически обусловленная или приобретенная гипергомоцистеинемия диктует необходимость профилактического использования антиоксидантов, фолиевой кислоты, витаминов группы В. В условиях гипергомоцистеинемии противопоказаны озонотерапия и гипербаротерапия, которые могут усиливать процессы перекисного окисления липидов и способствовать активации тромбоцитов и эндотелиальных клеток, усугубляя атерогенный и тромбофилический эффекты.

Пример 3: При установлении генетически обусловленной или приобретенной тромбофилии у женщин, имевших акушерские осложнения (гестозы, синдром потери плода, ПОНРП), раннее назначение антикоагулянтов (фраксипарин, фрагмин) позволяет практически во всех случаях избежать гестоза и пролонгировать беременность до конца III триместра.

Усовершенствованное понимание патогенеза ДВС и последствия для выработки стратегий лечения

За последние несколько лет патофизиологические механизмы развития ДВС стали более ясны и понятны. На основе знаний патофизиологии синдрома были сформулированы потенциально улучшенные стратегии лечения, уже применяемые в экспериментальных и клинических исследованиях. Ориентированные и основанные на основных патогенетических механизмах ДВС, терапевтические стратегии направлены на ингибирование зависящего от активности тканевого фактора тромбоинообразования, восстановление физиологических антикоагулянтных механизмов, улучшение фибринолитической активности.

Успех терапии при развитии ДВС-синдрома зависит от уровня организации работы стационара и базируется на четко отработанной схеме действий персонала.

Огромная роль в профилактике ДВС отводится выделению групп риска, что позволяет проводить мероприятия, снижающие частоту возникновения коагулопатических кровотечений и тромбозов и/или уменьшающие тяжесть их последствий. На современном этапе основными задачами клинко-лабораторной диагностики ДВС-синдрома должны являться прогнозирование возможных срывов адаптивных механизмов системы гемостаза и прогнозирование осложнений, связанных с развитием и прогрессированием ДВС. Несомненно, важной представляется необходимость учитывать наличие преморбидного фона для развития патологической активации тромбоиногенеза: доклинических нарушений адаптивных механизмов системы гемостаза



во время беременности и скрытых врожденных дефектов тромбофилической направленности. В связи с этим на современном этапе организации работы медицинских учреждений следует отметить огромную необходимость создания лабораторий, позволяющих проводить весь спектр исследований системы гемостаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. Патогенез, диагностика и принципы терапии ДВС-синдрома. *Materia Medica* 1997; 1.
2. Баркаган З.С., Лычев В.Г. Распознавание синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания: методология и экспертная оценка. Лаб.Дело, 1989.
3. Макацария А.Д., Мищенко А.Л., Бицадзе В.О., Маров С.В. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания в акушерской практике, М.:Триада –Х, 2002.
4. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М.:Триада-Х, 2003
5. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. М.: РУССО, 2001
6. Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром. М.:РУССО, 2000
7. Ballmaier M., Schulze H., Straub G. et al. Thrombopoietin inpatients with congenital thrombopoietin and absent radii: elevated serum levels, normal receptor expression, but defective reactivity to thrombopoietin. *Blood* 1997; 90: 612.
8. Ben An Z., Osman E., Hutton R.A. et al. Disseminated intravascular coagulation in liver cirrhosis: fact or fiction? *Am J Clin Pathol* 1999; 94: 2977-2982.
9. Bick Rodger L. Disorders of Thrombosis and Hemostasis: Clinical and Laboratory Practice, Third Edition Philadelphia 2002 .
10. Bick Rodger L., Hoppensteadt D., Disseminated intravascular coagulation in obstetrics, pregnancy, and gynecology: Criteria for diagnosis and management Hematological Complications in Obstetrics, Pregnancy, and Gynecology, ed. R. L. Bick et al. Published by Cambridge University Press. © Cambridge University Press 2006.
11. Bick Rodger L. Quantitative platelet defects. In: *Hematology: clinical and laboratory practice* St. Louis: Mosby, 1993:1337.
12. Bick Rodger L. Disseminated intravascular coagulation: Pathophysiological mechanisms and manifestations. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24: 3-18.
13. Carr J.M., McKinney M., McDonagh J. Diagnosis of disseminated intravascular coagulation: Role of D-dimer. *Am J Clin Pathol* 1989; 91: 280-287.
14. Falanga A. Thrombosis and malignancy: an underestimated problem. *Haematologica* 2003;88:607-10.
15. Francois M., Tostivint I., Mercadal L. et al: MR imaging features of acute bilateral renal cortical necrosis. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:745-748.
16. Fujii Y., Takeuchi S., Harada A. Hemostatic activation in spontaneous intracranial hemorrhage. *Stroke* 2001; 32: 883-890.
17. Gabay C., Kushner J. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340:448-454.
18. Gando S., Kameve T., Nanzaki S. et al: Disseminated intravascular coagulation is a frequent complication of systemic inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost* 1996; 75: 224-228.
19. Gando S., Nanzaki S., Morimoto Y. et al. Tissue factor pathway inhibitor response does not correlate with tissue-factor induced DIC and MODS in trauma patients. *Crit Care Med* 2001; 24:262-266
20. Hoots W.K. Non-overt disseminated intravascular coagulation: definition and pathophysiological implications. *Blood Rev* 2002;16(Suppl 1):S3-9.
21. Glanzmann E. Hereditäre Hamorrhagische thrombasthenie. Ein Beitrag zur Pathologie der Blutplättchen. *Jahrbuch der Kinderheilkunde* 1988:1=42, 1918.
22. Hardy J.F., De Moerloose P., Samama M. et al: Massive transfusion and coagulopathy: Pathophysiology and implications for clinical management. *Can J Anaesth* 2004; 51:293-3 10.
23. Keller T.T., Mairuhu ATA, de Kruif M.D. et al: Infections and endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2003; 60:40-48.
24. Lee AYY, Levine M.N., Baker R.I., Bowden C. Low molecular weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-53.
25. Levi M., ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999; 341: 586-592.
26. Levi M., ten Cate H., Van der Poll T. et al: Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *JAMA* 1993; 270: 975-979.
27. Levi M., Keller T.T., van Gorp ECM et al: Infection and inflammation and the coagulation system. *Cardiovasc Res* 2003; 60: 26-39.
28. Mammen E.F. Antithrombin: its physiological importance a role in DIC. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24: 19-25.
29. Mammen E.F. Coagulopathies of liver disease. *Clin Lab J* 1994; 14: 769-780.
30. Mann K.G., van't Veer C., Cawthorn K. et al: The role of tissue factor pathway in initiation of coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 9 (suppl 1): S3-S7, 1998.
31. McKay D.G. DIC An Intermediary Mechanism of Disease. New York, Harper-Hoeher, 1965. p 493.
32. Prandoni P., Lensing AWA, Buller H.R. et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1 128-33.
33. Ratnoff J., Pritchard J.A., Colopv J.E. Hemorrhagic states during pregnancy. *N Engl J Med* 1955; 253: 97-102
34. Roberts H.R., Escobar M.A. Other coagulation deficiencies. In: Loscaizo J, Schafer AI (eds): *Thrombosis and Hemorrhage*, 3rd ed Baltimore, Williams & Wilkins, 2003, pp 575-598.
35. Roberts H.R., Hoffmann M. Other clotting factor deficiencies. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al., eds. *Hematology: basic principles and practice*. New York: Churchill Livingstone, 2000: 1912.
36. Sallah S., Husain A., Nguyen N.P. Recombinant activated factor VII in patients with cancer and hemorrhagic disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004; 15: 577-582.
37. Schneider C. Etiology of fibrinopenia: Fibrinogen cleavage. *Ann NY Acad Sci* 1959; 75:634-675.
38. Schwartzman R.J., Hill J.B. Neurologic complications of disseminated intravascular coagulation. *Neurology* 1982; 32: 791-797
39. Segal S., Shemesh I.Y., Blumenthal R. et al Treatment of obstetric hemorrhage with recombinant activated factor VII (rFVIIa). *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268: 266-267.
40. Seligsohn U. Disseminated intravascular coagulation. In: Handin RI, Lux SE, Stossel TP, eds. *Blood: Principles and Practice of Hematology*. Philadelphia: Lippincott; 2000.
41. Stone J.H. HELLP syndrome: Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *JAMA* 1998; 280: 559-562.
42. Taipale P., Orden M.R., Berg M. et al: Prenatal diagnosis of placenta accrete and percreta with ultrasonography, color Doppler, and magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 537-540.
43. Taylor F.B. Jr Toh C-H, Hoots W.K. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 86:1327—1330, 2001
44. Toh C.H., Hoots W.K., on behalf of the SSC (Sn Disseminated Intravascular Coagulation of the ISTH: The scoring system of the scientific and standardisation committee on disseminated intravascular coagulation of the international society on thrombosis and haemostasis: A 5-year overview. *J Thromb Haemost* 2007; 5:604-606.
45. Toh C-H, Dennis M. Disseminated intravascular coagulation. *Br Med* 2003; 327: 974-977.