

К.Ш. ЗЫЯТДИНОВ, В.М. БЕЛОПУХОВ, И.В. МИРОНОВА, С.Н. ТЕРЕХОВА, Р.Г. ТУРАЕВ

УДК 616-005.1-08-07

Казанская государственная медицинская академия

Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан

Обоснование необходимости создания службы экстренной диагностики и коррекции патологии системы гемостаза в составе бригад скорой помощи

Терехова Светлана Николаевна

кандидат медицинских наук, заведующая кабинетом гравитационной хирургии крови РКБ МЗ РТ

420087, г. Казань, ул. Даурская, д. 27 а, кв. 11, e-mail: sntdoc@rambler.ru

Представлено обоснование необходимости лабораторной диагностики системы гемостаза портативным гемолитическим анализатором в составе особых бригад скорой помощи, осуществляющих диагностическую и консультативную помощь клиникам и роддомам г. Казани в ситуациях острого нарушения в системе гемостаза.

Ключевые слова: диагностика патологии системы гемостаза, тромбо-геморрагический синдром, ДВС-синдром.

K.S. ZYIATDINOV, V.M. BELOPUKHOV, I.V. MIRONOVA, S.N. TEREKHOVA, R.G. TURAEV

Kazan State Medical Academy

Republican Clinical Hospital of Ministry of Health Care of the Republic of Tatarstan, Kazan

Rationale the need to create for emergency diagnosis and correction of pathology of hemostasis in the first aid teams

Presented rationale for laboratory diagnosis of hemostasis hemolytic portable analyzer in the special emergency teams carrying out diagnostic and counseling to clinics and maternity hospitals Kazan in situations of acute hemostatic disorders.

Keywords: diagnosis of pathology of hemostasis, thrombo - haemorrhagic syndrome, DIC - syndrome.

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) и тромбоз эмболии – наиболее грозные нарушения в системе гемостаза, часто уносящие жизни больных во всех странах мира. В России разработаны и применяются стандарты по профилактике тромбоз эмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах (Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Профилактика тромбоз эмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах», М., 2004).

В настоящее время перед врачами ставится отдельная задача по распознаванию и лечению тяжелого осложнения многих неотложных и критических состояний во всех областях медицины – ДВС-синдрома. До сих пор при несвоевременно

начатом лечении острого и подострого варианта тромбоз геморрагического синдрома летальность, по данным крупных медицинских центров – около 50% [5, 13]. Однако, своевременная лабораторная диагностика и грамотная неотложная терапия данного состояния, включающая адекватные трансфузии компонентов крови (свежезамороженная плазма – до 2000 мл/сут, эритроцитарная масса – ситуационно), способна значительно снизить летальность – до 10-15% [1, 7].

Цель:

1. Обоснование необходимости создания бригад скорой медицинской помощи с портативной лабораторией для выявления характера и выраженности нарушений в системе гемостаза



с оказанием дальнейшей консультативной помощи клиницистам в коррекции неотложных состояний.

2. Определение оптимального набора лабораторных параметров, ответственных за диагностику нарушений в системе гемостаза.

По определению, данному в работах З.С. Баркагана и его школы [1, 8], ДВС-синдром – неспецифический общепатологический процесс, связанный с поступлением в кровоток активаторов свертывания крови и агрегации тромбоцитов, диссеминированным микросвертыванием крови, активацией и истощением плазменных протеолитических систем, потреблением физиологических антикоагулянтов и факторов всвертывания крови, образованием в зоне микроциркуляции микросгустков и агрегатов клеток крови, следствием чего является развитие блокады микроциркуляции в органах-мишенях, гипоксии, дистрофии и глубокой дисфункции этих органов. Данные нарушения сопровождаются интоксикацией организма продуктами тканевого распада, вторичной эндогенной бактериемией и приводят к развитию тяжелого тромбгеморрагического синдрома.

Что касается вопросов диагностики ДВС-синдрома, то, несмотря на пристальное внимание к этой проблеме, до настоящего времени отсутствуют единая концепция диагностики и общепринятая классификация данного процесса (предлагаемые классификационные подходы характеризуют течение, степень выраженности процесса и стадию ДВС-синдрома), однако, гемостазиологические тесты представляют собой статические «снимки» очень динамичной ситуации — лабораторные показатели могут не отражать реально происходящие процессы, а отсутствие достоверных лабораторных признаков ДВС синдрома может ввести врача в заблуждение при диагностическом процессе, т.е. подчеркивается приоритет именно клинической диагностики. Конечно, наличие у больного геморрагического синдрома или полиорганной недостаточности несомненно даст возможность диагностировать тромбо-геморагический синдром, однако, эта поздняя диагностика катастрофически снижает шансы больного на выздоровление [1, 4]. Все это значительно затрудняет практическую деятельность клинициста в борьбе за жизнь пациента в критическом состоянии.

С точки зрения практических рекомендаций клиницисту необходимо учитывать этиологию острого и подострого ДВС-синдрома [1, 3, 4].

1. Инфекционно-септические:

- бактериальные;
- вирусные;
- токсически-шоковые (в том числе при абортax).

2. Травматические и при деструкции тканей:

- ожоговый;
- синдром сдавления;
- массивные травмы;
- при некрозах тканей и органов (острая дистрофия печени, некротический панкреатит, острый инфаркт миокарда и др.);
- острый внутрисосудистый гемолиз, в том числе при переливании несовместимой крови;
- при травматических операциях;
- при массивных гемотрансфузиях;
- при гемобластозах, прежде всего при остром промиелоцитарном лейкозе;
- при острой лучевой болезни.

3. Акушерские и гинекологические:

- при эмболии околоплодными водами (особенно инфицированными);

- при ранней отслойке и предлежании плаценты;
- при атонии и массаже матки;
- при внутриутробной гибели плода и его ретенции;
- при эклампсии.

4. Шоковые (при всех терминальных состояниях).

5. В процессе интенсивной химиотерапии.

6. При трансплантации органов.

В особую группу острых ДВС-синдромов должны быть выделены злокачественная пурпура новорожденных и симметричная периферическая гангрена.

Причинами хронического (затяжного) ДВС-синдрома чаще всего являются:

- хронический сепсис, включая тяжелый септический эндокардит;
- хронические иммунные и иммунокомплексные болезни;
- хронические вирусные заболевания (гепатит, ВИЧ и др.);
- опухолевые процессы (рак, лимфомы, лейкозы и др.)

Большое количество опубликованных за последние годы работ по диагностике и лечению ДВС-синдрома [2, 4, 5, 11, 12] не снимают актуальности проблемы и заставляют задуматься о методах расширения возможностей для клиник в получении оптимального по объему и максимально быстрого лабораторного обследования больных с острым нарушением в системе гемостаза с дальнейшим проведением адекватной патогенетической терапии.

Лечение ДВС-синдрома заключается в проведении одновременно трех основных мероприятий:

- ликвидации основной причины, вызвавшей ДВС;
- нормализации гемодинамики;
- нормализации системы гемостаза.

Говоря о необходимости создания «скорой лабораторной помощи в диагностике нарушений гемостаза», необходимо учитывать, что не каждая больница и не каждый роддом имеют в своем составе необходимую лабораторию гемостаза, а транспортировка пациента в другое лечебное учреждение временами может стоить ему жизни. Промедление в оказании быстрой адекватной патогенетически обоснованной помощи также в большинстве случаев приводит к летальному исходу.

Учитывая многолетний опыт лаборатории гемостаза Республиканской клинической больницы МЗ Республики Татарстан, можно предложить оптимальный и обоснованный перечень лабораторных критериев для выявления нарушения в системе гемостаза.

Исследование системы гемостаза необходимо

проводить в следующих случаях:

- тромбозы — предположение о наличии тромбоза, выявление причин тромбоза;
- кровотечения — определение возможных причин и степени функциональных нарушений;
- диагностика синдрома ДВС;
- лабораторный контроль терапии нарушений гемостатической функции (антикоагулянтная — антикоагулянтами прямого и непрямого действия, антиагрегантная, тромболитическая терапия) и профилактического использования фармакологических средств;



• оценка допустимости оперативного вмешательства при выявлении нарушений в системе гемостаза.

Требования, предъявляемые к лабораторным тестам и их применению (6).

Тест должен иметь установленные: диагностическую значимость, чувствительность и специфичность, метод калибровки (стандартизации), систему контроля качества. Алгоритм диагностики нарушений гемостатических функций должен строиться стандартно - от простого к сложному, от оценочных методов к специальным.

В основе использования лабораторных исследований для диагностики нарушений системы гемостаза необходимо основываться на современных представлениях о механизмах свертывания крови:

- гемостаз обеспечивается взаимодействием клеток крови, стенки сосудов и плазменных факторов;
- активированные тромбоциты и мембраны поврежденных клеток участвуют в формировании теназного и протромбиназного комплексов, которые обеспечивают значительное ускорение процесса свертывания;
- внешний и внутренний пути активации неразрывно связаны друг с другом; ведущая роль в инициации свертывания принадлежит тканевому фактору (внешний путь);
- генерация тромбина является ключевой реакцией гемостаза;
- генерация тромбина происходит в два этапа: появление небольшого количества тромбина в фазе инициации и "тромбиновый взрыв" в фазе распространения;
- в процессе активации свертывания крови и формирования фибринового сгустка в крови появляются молекулы, свидетельствующие об этих процессах — маркеры активации свертывания;
- одним из таких веществ является Д-димер — как маркер активации свертывания и лизиса перекрестно-сшитого фибрина. Д-димер — показатель гиперкоагуляции, которая в 40% случаев реализуется в венозный тромбоземболизм.

Предлагаемые тесты для скрининга системы гемокоагуляции:

- количество тромбоцитов;
- время кровотечения;
- протромбиновый тест;
- активированное парциальное (частичное) тромбoplastинное время (АЧТВ);
- фибриноген, определенный по методу Клаусса;
- Д-димер;
- Орто-фенантролиновый тест (растворимые фибринмономерные комплексы, РФМК). Тест имеет ряд недостатков, но в силу доступности и широкой распространенности может быть сохранен в рекомендациях;
- лизис эуглобулинов (он также не лишен недостатков, но может быть сохранен, так как других тестов для выявления гиперфибринолиза в настоящее время нет);
- время свертывания крови (этот тест не рекомендуется Рекомендациями Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов им. А.В. Шмидта — Б.А. Кудряшова и Российской ассоциацией медицинской лабораторной диагностики по лабораторным методам исследования системы гемостаза. Однако, учитывая быстроту и простоту его выполнения, может быть использован в клинической практике).

Следует отказаться, прежде всего, от таких тестов, как:

- время рекальцификации плазмы;
- толерантность плазмы к гепарину;
- тромботест;
- аутокоагуляционный тест;
- определение фибриногена по Рутберг;
- паракоагуляционные тесты (этаноловый, протаминсульфатный, бета-нафтоловый), из-за их меньшей чувствительности и специфичности, а также отсутствия стандартизации.

Алгоритм диагностики нарушений гемостатических функций (Т.В. Вавилова, А.Б. Добровольский, 2007) [6].

Лаборатории первичного звена	
Оценочные тесты 1-го уровня	
Количество тромбоцитов, время кровотечения, АЧТВ (АПТВ), протромбиновый тест, фибриноген по Клауссу, время свертывания крови.	
Лаборатории диагностических центров и стационаров	
Оценочные тесты 2-го уровня	
Агрегация тромбоцитов, тромбиновое время, Д-димер (или РФМК), лизис эуглобулиновых фракций (Хагеман-зависимый фибринолиз)	
Специализированные лаборатории	
Дополнительные тесты	
При кровоточивости	При тромбозах
Фактор фон Виллебранда - активность	Антитромбин, протеины С и S, аРС-резистентность
Факторы свертывания-активность	Генетический анализ - фактор VIII, мутация протромбина G20210A, гомоцистеин, волчаночный антикоагулянт в соответствии с рекомендациями ISTH- Международного общества по тромбозам и гемостазу), антифосфолипидные антитела.
В лабораториях всех уровней	
Контроль антитромботической терапии	
Нефракционированный гепарин - АЧТВ. Антагонисты витамина К -МНО.	

Лабораторные диагностические комплексы, предложенные Т.В. Вавиловой, составлены с учетом общих принципов лабораторной диагностики — исследования от "простого к сложному", с учетом специфичности и чувствительности методов.

Обратимся к нашему опыту работы для определения необходимого объема исследований системы гемостаза в неотложных ситуациях.

За период с 2009 г. по 2011 г.
в ГАУЗ РКБ МЗ РТ выполнено:

Наименование исследования	2009	2010	2011
ПТИ	9375	9898	7040
Фибриноген	3785	3075	3521
РФМК по ОФТ	2771	3207	3378
XIIa-зависимый фибринолиз	897	1155	1762
Плазминоген	80	31	10
АПТВ	7678	9055	8326
Тромбиновое время	108	50	1
Волчаночный антикоагулянт (ВА)	333 (выявлено 22 больных с ВА)	484 (выявлено 21 больных с ВА)	593 (выявлено 39 больных с ВА)
XII, VIII, IX факторы	51	53	66
Антитромбин III	420	1069	1737
Протеин С, S	204	164	590
Криоглобулины	919	1198	1125
Д - димеры	175	205	437

Из приведенной таблицы виден существенный рост лабораторных исследований системы гемостаза, причем замечено — какие показатели не пользуется вниманием врачей из-за малой информативности или недостаточного практического применения данных тестов.

Если принять число проводимых исследований гемостаза в 2009 году за 100%, то прирост проводимых анализов в лаборатории гемостаза составит:

Наименование исследования	2010	2011
АПТВ	117%	108,5%
РФМК (по ОФТ)	115%	122%
XIIa зависимый фибринолиз	129%	196%
Волчаночный антикоагулянт	145%	178%
XII, VIII, IX факторы	104%	129%
Антитромбин III	254%	413%
Протеин С, S	80%	289%
Криоглобулины	130%	122%
Д - димеры	117 %	249,7%

Это объясняется огромным интересом и повышением знаний клиницистов в области лабораторной диагностики системы гемокоагуляции, а также значимостью данного раздела диа-

гностики для успешного лечения больных во всех областях медицины.

Экспресс исследования в условиях оказания экстренной помощи: количество тромбоцитов, время кровотечения, АЧТВ, протромбиновое время (активность или индекс), фибриноген, Д-димеры. Преобладающее значение в лабораторной диагностике ДВС-синдрома принадлежит не выявлению гипер- или гипокоагуляционного сдвига и гиперфибриногенемии (которая характерна лишь для молниеносных форм патологии и терминальной фазы глубокой несвертываемости крови), а выявлению тромбоцитопении, высокого уровня маркеров тромбинемии (РФМК и Д-димера) и, что важно, потребления физиологических антикоагулянтов, степень снижения которых наряду с глубиной тромбоцитопении и выраженностью клинических проявлений отражает тяжесть ДВС-синдрома [6].

Коагулограмма скрининговая 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, АЧТВ, протромбиновое время (активность или индекс), тромбиновое время, фибриноген, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК).

Коагулограмма развернутая выполняется при наблюдении за больным с выраженными расстройствами системы гемостаза. При предполагаемом развитии синдрома ДВС после массивных кровопотерь и гемотрансфузий, при всех видах шока, у гематологических больных: количество тромбоцитов, АЧТВ, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген, антитромбин III, РФМК, Д-димер, мазок периферической крови.

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, АЧТВ, протромбиновое время (активность или индекс), антитромбин III, фибриноген, РФМК, Д-димер.

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: рептилазное время, фактор Виллебранда — активность, антиген, функциональная индуцированная активность тромбоцитов, активность факторов (VIII, IX).

Скрининговые тесты при повышенном тромбообразовании выполняются при венозном тромбозе любой локализации: количество тромбоцитов, АЧТВ, протромбиновое время (активность и индекс), фибриноген, РФМК, Д-димер, скрининговый тест на волчаночный антикоагулянт.

Дополнительные тесты при повышенном тромбообразовании выполняются при повторных тромбозах или семейных тромбозах, тромбоэмболиях, возникающих в молодом возрасте, клиническом подозрении на тромбофилию. Выбор исследования зависит от клинической картины и локализации тромбообразования: морфофункциональная оценка активации тромбоцитов, антитромбин III, протеин С, волчаночный антикоагулянт (коррекционный и подтверждающий тест), аФЛ-антитела,



аРС-резистентность, гомоцистеин, молекулярно-генетическое исследование.

Контроль антитромботической терапии.

Дезагрегантная терапия — морфофункциональная оценка активации тромбоцитов. При приеме аспирина возможно определение 11-гидрокситромбоксана В2 в моче.

Антикоагулянты непрямого действия — МНО, периодически АЧТВ.

Нефракционированный гепарин — АЧТВ, тромбоциты, общий анализ мочи.

Низкомолекулярный гепарин — тромбоциты, общий анализ мочи, маркеры тромбинемии (Д-димер, РФМК).

Тромболитики — скрининговые тесты, рептилазное время, Д-димер.

Подготовка к оперативным вмешательствам.

Операции на ЛОР-органах, в офтальмологии, челюстно-лицевой хирургии: количество тромбоцитов, время кровотечения, протромбиновое время (по показаниям, при общем обезболивании).

Общехирургические операции и операции без значительной кровопотери: количество тромбоцитов, АЧТВ, протромбиновое время, фибриноген.

Кардиохирургические операции, травматичные операции на органах брюшной полости, легких и операции с предполагаемой значительной кровопотерей: коагулограмма скрининговая.

Для выполнения экстренной диагностики патологии системы гемостаза в составе бригады скорой помощи могут быть использованы портативные клинические анализаторы для измерения газов крови, электролитов, кардиомаркеров, параметров биохимии и гемостаза. Для анализа необходимо несколько капель цельной крови объемом от 15 до 95 мкл в зависимости от теста, возможно проведение теста непосредственно у постели больного. Прибор работает от батареек. Результаты теста не зависят от оператора, т.к. перед измерением картридж самокалибруется. Портативный прибор позволяет сразу же распечатать результаты теста.

Выводы:

1. В настоящее время существует насущная необходимость в создании мобильной лаборатории гемостаза на базе станции скорой помощи с диагностической и консультативной помощью клиникам и роддомам.

2. Для диагностики нарушений гемостаза в критических ситуациях и купирования данных состояний в подавляющем большинстве случаев достаточно определение ограниченного объема лабораторных критериев: количество тромбоцитов, время кровотечения, АЧТВ, протромбиновое время (активность или индекс), фибриноген, Д-димеры, РФМК, XIIa-зависимый фибринолиз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии ДВС-синдрома // Вестник гематологии. — 2005. — Т. 1. № 2. — С. 5-14.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М., 2001.
3. Баркаган З.С., Момот А.П., Цыпкина Л.П. Современные аспекты патогенеза и терапии острого ДВС – синдрома // Сибирский консилиум. — 2004. — № 6 (35). — С. 35-39.
4. Воробьев А.П., Городецкий В.М., Шулушко Е.М., Васильев С.А. Острая массивная кровопотеря. — М., 2001.
5. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. — М., 2005.
6. Лабораторные методы исследования системы гемостаза и диагностика нарушений гемокоагуляции. Учебное пособие. — Ставрополь-Москва: Москва. — 2009.
7. Макацария А.Д., Мищенко А.Л., Бицадзе В.О., Мааров С.В. Синдром внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике. — М., 2001.
8. Момот А.П. Патология гемостаза. — СПб., 2006.
9. Момот П.А. Принципы методы и средства лабораторной диагностики патологии системы гемостаза на современном этапе // Лабораторная диагностика. — 2004. — № 2. — С. 52-70.
10. Момот А.П. Современные принципы, методы и средства лабораторной диагностики патологии гемостаза. Возможности отечественных лабораторий // Клиническая лабораторная диагностика. — 2003. — № 9. — С. 32.
11. Пантелеев М.А., Васильев С.А., Синауридзе Е.И., Воробьев А.И., Атауллаханов Ф.И. Практическая коагулология / Под ред. А.И. Воробьева. — М., 2011.
12. Руководство по гематологии: в 3 т. /Под ред. А.И. Воробьева. — Т.3. — М., 2005.
13. Чупрова А.В., Белоусова Т.В. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание у детей. — М., 2004.