

ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННЫЕ НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ

М.Н.Копина, Ю.Г.Гаевский

Институт медицинского образования НовГУ, cafedr_vb@ru

В статье анализируется тот факт, что при наличии хронических заболеваний обычно отмечается постоянное повышение интенсивности внутрисосудистого свертывания крови, которое не проявляется какими-то особыми изменениями клинической картины основного заболевания. Обследовано амбулаторно в условиях диагностического центра 275 женщин с впервые выявленной ЖДА, средний возраст $34,2 \pm 1,0$ год, без признаков нарушений гемостаза. У 30,2% пациентов выявлен латентный гиперкоагуляционный синдром. Гиперкоагуляционный синдром характеризовался наличием маркеров ДВС: повышенным содержанием РФМК и положительным этаноловым тестом, а также нарушениями других показателей коагулограммы.

Ключевые слова: гемостаз, гиперкоагуляция, латентное диссеминированное свертывание крови, анемия железодефицитная

In patients with chronic diseases the permanent increase in intensity of inopexia is registered that is not a special change in the clinical picture of the prior disease. In conditions of a diagnostic center 275 women with newly diagnosed iron-deficient anemia, aged $34,2 \pm 1,0$ years, without hemostasis disfunction signs, were subjected to outpatient examination. Latent hypercoagulation syndrome is diagnosed in 30,2% of patients. Hypercoagulation syndrome was characterized by the presence of disseminated intravascular coagulation (DIC) markers: high concentration of soluble fibrin complex (SFC) and positive ethanol gelation test, and also different abnormalities of other coagulogram characteristics.

Keywords: hemostasis, hypercoagulation, latent disseminated hemostasis, iron-deficient anemia

Система гемостаза является неотъемлемой частью системы кровообращения. От агрегатного состояния крови особенно зависима микроциркуляция — ключевое звено в обмене веществ. Следовательно, характер изменений коагуляционных и реологических свойств крови определяет конечную цель функционирования сердечно-сосудистой системы — обеспечение газообмена и обмена веществ в организме. Следовательно, систему гемостаза с полным основанием можно отнести к приоритетным системам. Соответственно, по ее состоянию можно судить об адаптационных возможностях целостного организма [1]. В современных условиях не могут считаться полноценными обследование и терапия без участия лабораторной диагностики патологии системы гемостаза.

При наличии хронических заболеваний обычно отмечается постоянное повышение интенсивности внутрисосудистого свертывания крови, которое не проявляется какими-то особыми изменениями клинической картины основного заболевания. Ранее это состояние определялось как хроническое диссеминированное свертывание крови («хронический ДВС»). Можно полагать, фармакологическая регуляция этой степени интенсивности постоянного внутрисосудистого свертывания крови (ПВС) может улучшить прогноз заболевания. При выраженном повышении интенсивности внутрисосудистого свертывания крови, которое оказывает влияние на клиническую картину и сопровождается нарушением функции органов и тканей, следует диагностировать высшую стадию выраженности внутрисосудистого свертывания крови, которая соответствует понятию ДВС-синдрома [2]. Для обозначения латентно текущего ДВС-синдрома И.Н.Бокарев предложил термин «постоянное внутрисосудистое свертывание», заменив им и другое название латентного ДВС-синдрома — «хронический ДВС-синдром» [3]. Понятие о «гиперкоагуляционном синдроме» как об оригинальной самостоятельной форме патологии свер-

тывания крови сформулировано академиком РАМН А.И.Воробьевым. В основе формирования гиперкоагуляционного синдрома лежит активация по тем или иным причинам механизмов свертывания крови при сохранном сбалансированном противодействии противосвертывающих систем [4]. Таким образом, термин латентный ДВС-синдром остается терминологически в нескольких интерпретациях.

ДВС-синдром встречается при многих заболеваниях и патологических состояниях, таких как шок, травматические хирургические вмешательства, акушерская патология, сепсис, злокачественные новообразования, деструктивные процессы в органах и тканях, терминальные состояния. Описано более 200 заболеваний, при которых развивается ДВС-синдром [3]. В доступной нам литературе имеются лишь единичные работы с упоминанием возможности развития ДВС-синдрома при железодефицитной анемии (ЖДА). Эти работы относятся к началу 70-х гг. XX в. [5]. В более поздних исследованиях ДВС выявлено у пациентов с железоперераспределительной анемией (анемией хронических болезней — АХБ). Авторы связывали развитие ДВС-синдрома при этой анемии с маркерами воспаления [6]. Таким образом, в современной литературе отсутствуют указания на наличие состояния гиперкоагуляции при такой распространенной форме анемии, как ЖДА.

Раннее выявление признаков повышенной активации свертывания крови и наличия внутрисосудистых образований фибрина может существенно повысить эффективность профилактики тромботических осложнений. Амбулаторно-поликлиническое обследование в современной медицинской практике должно решать до 85-90% проблем пациента, обращающегося к врачу за помощью. Естественно, что уровни обследования пациентов и сложность лабораторных исследований, к которым относится коагулологическое, должны соответствовать требованиям, предъяв-

ляемым к нам природой заболевания человека. И в то же время экономические затраты на проведение необходимых исследований должны планироваться так, чтобы быть посильными для конкретного бюджета каждого региона. В связи с этим нужно понимать, что обследование человека с целью определения состояния его системы гемостаза должно планироваться в зависимости от степени необходимости. Врачу на это нелегко решиться, когда у больного нет никаких жалоб; и при сборе анамнеза врач не выявляет каких-либо склонностей пациента к кровоточивости или тромботическим эпизодам. Тем не менее, врач все-таки должен знать, есть ли у его пациента предрасположенность к этим явлениям [7].

Целью нашего исследования явилось выявление наличия нарушений гемостаза, их характер, частота у пациентов с впервые выявленной железодефицитной анемией.

Материалы и методы

Обследовано амбулаторно в условиях диагностического центра 275 женщин с впервые выявленной ЖДА, средний возраст $34,2 \pm 1$ год. Заподозрить нарушение гемостаза можно было лишь у 6 больных (16,5%): у 5 были редкие носовые кровотечения (у 4-х с детства), у одной больной были мелкоточечные кровоизлияния в конъюнктиву глаз на фоне нормального артериального давления. Всем больным проведено клиничко-лабораторное обследование: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, гастродуоденоскопия с биопсией, рентгенологическое исследование легких, позвоночника по показаниям. Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов и ретикулоцитов, среднего объема эритроцитов, общий анализ мочи, биохимическое исследование сыворотки крови (общий белок и фракции, сиаловые кислоты, С-реактивный белок, трансаминазы АСТ (аспартаттрансаминаза) и АЛТ (аланиновая трансаминаза) на анализаторах «Beckman Syndrom Clinical Systems CX 4 / CX 5». Гемостаз оценивали с помощью развернутой коагулограммы, включающей 8 параметров, позволяющей определить состояние различных звеньев

гемостаза (плазменного, тромбоцитарного, фибринолиз, активность XIII фибринстабилизирующего фактора) и маркеры ДВС-синдрома — растворимые фибринмономерные комплексы (РФМК) и этаноловый тест. Данная технология исследования коагулограммы разработана и предложена Алтайским МНЦП «Технология», группой «Стандарт». На сегодня одним из наиболее информативных маркеров внутрисосудистого свертывания являются РФМК и D-димер [3,8]. В норме у здоровых допускается содержание РФМК не более 3,5 г/л [9], этаноловый тест всегда отрицательный. Этаноловый тест несколько менее чувствительный, поскольку выявляет не все компоненты продуктов деградации фибрина (ПДФ) [10].

Железодефицитный генез анемии обследованных подтверждали определением запасов железа в организме по концентрации сывороточного ферритина радиоиммунологическим способом (наборы ИРМА-ферритин фирмы ИБОХ АН РБ, Беларусь) и сывороточного трансферрина (на анализаторе «Sistem 9000» фирмы «Serono Diagnostic»). Критерием дефицита железа служили сниженный уровень сывороточного ферритина (референтные величины для женщин 20 — 223 нг/мл) и повышенная концентрация сывороточного трансферрина (референтные величины 200 — 400 мг/дл). Диагностика ЖДА в настоящее время базируется на основных методах определения показателей метаболизма железа: сывороточного ферритина, сывороточного трансферрина и насыщения трансферрина железом, сывороточного железа [11]. Математический дизайн — непараметрический Т-критерий Манна — Уитни для сравнения двух групп.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что из 275 пациенток с ЖДА у 87 (что составило 30,2% всех обследованных) выявлены маркеры ДВС-синдрома. По выявленным маркерам ДВС-синдрома все пациентки с ЖДА были разделены на две группы: 1-я — 87 больных с положительными тестами РФМК и этаноловым, т.е. с наличием гиперкоагуляции; 2-я группа — 188 больных с отсутствием маркеров ДВС-синдрома. Данные представлены в таблице.

Состояние гемостаза у больных впервые выявленной железодефицитной анемией по показателям маркеров гиперкоагуляции

Показатель	Коагулограмма		
	Больные железодефицитной анемией		T
	С гиперкоагуляцией	Без гиперкоагуляции	
	n = 87	n = 188	
Количество тромбоцитов (* 109 / л)	213,2 ± 9,6	223,5 ± 8,7	
Аутокоагуляционный тест (АКТ, %, N 82-105)	93,0 ± 0,6	94,3 ± 0,7	
Протромбиновый индекс (ПТИ, % N 85-110)	83,8 ± 1,2	86,7 ± 1,0	
Тромбиновое время (сек, N 14-16)	14,5 ± 0,16	14,4 ± 0,15	
Активированное частичное тромбиновое время (АЧТВ сек, N 35-45)	38,0 ± 1,3	42,1 ± 0,9	< 0,05
Фибриноген (г/л, N 2-4)	3,43 ± 0,15	2,88 ± 0,05	< 0,001
Фибринолиз (сек, N 120-240)	194,0 ± 4,4	181,2 ± 3,4	< 0,001
Активность XIII фактора (сек, N 50-100)	67,2 ± 1,9	60,7 ± 1,2	< 0,001
Этаноловый тест (N отрицат.)	у 71 пациента (81,5%) +	отрицательный	< 0,001
Растворимые фибринмономерные комплексы (РФМК г/л, N 3,5 и <)	4,64 ± 0,22	0,41 ± 0,06	< 0,001

Из представленных данных видно, что группы с наличием маркеров гиперкоагуляции и с их отсутствием достоверно отличаются между собой по содержанию РФМК и этаноловому тесту ($T < 0,001$). Имеются различия между группами и по некоторым другим показателям гемостаза. Активированное частичное (парциальное) тромбиновое время (АЧТВ, АПТВ) является в настоящее время одним из признанных общих коагуляционных тестов для контроля факторов внутреннего пути свертывания, мониторинга уровня таких антикоагулянтов, как гепарин [12]. Укорочение АЧТВ указывает на гиперкоагуляцию и рассматривается как фактор риска тромбозов. В нашем исследовании выявлено, что в группе пациентов ЖДА с наличием маркеров ДВС-синдрома показатель АЧТВ достоверно укорочен по сравнению с группой больных ЖДА без маркеров ДВС: $38,0 \pm 1,3$ и $42,1 \pm 0,9$ соответственно ($< 0,05$).

Гиперкоагуляционный потенциал у пациентов ЖДА с маркерами ДВС-синдрома прослеживается и по другим показателям коагулограммы. Так, в этой группе по сравнению с группой пациентов без маркеров ДВС достоверно увеличено содержание фибриногена: $3,43 \pm 0,15$ и $2,88 \pm 0,05$ г/л соответственно ($< 0,001$), удлинено время фибринолиза: $194,0 \pm 4,4$ и $181,2 \pm 3,4$ ($< 0,001$), увеличена активность XIII фактора (фибринстабилизирующего): $67,2 \pm 1,9$ и $60,7 \pm 1,2$ соответственно ($< 0,001$).

Таким образом, в нашем исследовании обнаружено, что у пациентов с впервые выявленной ЖДА без каких-либо клинических признаков нарушений гемостаза имеет место латентный гиперкоагуляционный синдром, выявленный по лабораторному исследованию коагулограммы, который характеризуется не только наличием маркеров ДВС, но и другими коагуляционными нарушениями, указывающими на претромботическую готовность гемостаза. Эта готовность выявлена у 1/3 пациентов (30,2%) с ЖДА.

С точки зрения акад. РАМН А.И. Воробьева и соавт., сегодня пересмотрено само отношение к информации, получаемой при выполнении лабораторных тестов: мы не говорим о ДВС-синдроме, а определяем характер патологических сдвигов в коагулологической системе крови, на которые в дальнейшем можно и необходимо опираться в подборе адекватных терапевтических, трансфузиологических и иных лечебных мероприятий [13]. Под гиперкоагуляционным синдромом следует понимать коагулопатию, характеризующуюся определенными клиническими и преимущественно лабораторными признаками повышенного (ускоренного) свертывания крови при отсутствии образования тромбов. При гиперкоагуляционном синдроме не наблюдается образование тромбов ни в артериальной, ни в венозной системе, ни в системе микроциркуляции. Однако при этом регистрируется состояние повышенной готовности циркулирующей крови к свертыванию. Все три состояния — гиперкоагуляционный синдром, гиперкоагуляционная фаза ДВС-синдрома и его гипокоагуляционная фаза — могут последовательно переходить друг в друга [4,13]. Вместе с тем за пределами трактовки коагулограммы остаются вопросы, отражающие запас прочности системы гемостаза, ее адап-

тивные и компенсаторные возможности [14]. Остаются нерешенными вопросы о необходимости и степени терапевтической коррекции при обнаружении гиперкоагуляции у внешне «благополучного» пациента. Необходимы дальнейшие исследования.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что в современных условиях не могут считаться полноценными обследование пациентов без участия лабораторной диагностики патологии системы гемостаза. Исследование коагулограммы у пациентов с ЖДА должно стать необходимым рутинным лабораторным тестом.

Выводы

1. У 30,2% пациентов с впервые выявленной ЖДА без клинических признаков нарушений гемостаза выявлен латентный гиперкоагуляционный синдром.
2. Гиперкоагуляционный синдром характеризовался наличием маркеров ДВС — повышенным содержанием РФМК и положительным этаноловым тестом, а также нарушениями других показателей коагулограммы.
3. Наличие маркеров ДВС и других коагуляционных нарушений в циркулирующей крови указывает на претромботическую готовность гемостаза у 1/3 пациентов с железодефицитной анемией.

1. Коршунов В.В., Пучиньян Д.М., Коршунов А.Г. и др. Системный анализ процессов гемокоагуляции // Клиническая лабораторная диагностика 2001. №9. С.20.
2. Рекомендации V конференции Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудистой стенки им. А.А.Шмидта — Б.А.Кудряшова // Клиническая медицина. 2000. №8. С.1-42.
3. Бокарев И.Н. Постоянное и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови // Клиническая медицина. 2000. №8. С.37-41.
4. Воробьев А.И., Васильев С.А., Городецкий В.М. Гиперкоагуляционный синдром: патогенез, диагностика, лечение // Терапевтический архив. 2002. №7. С.73-76.
5. Кузник Б.И., Скипетров В.П. Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз и тромбоз. М.: Медицина, 1974. 305 с.
6. Беловешский В.А., Минаков Э.В. Анемия при хронических заболеваниях. Воронеж: Изд-во Воронежского ун-та, 1995. 93 с.
7. Бокарев И.Н. Лабораторные методы исследования свертывания крови при обследовании больных в амбулаторных условиях // Клиническая лабораторная диагностика. 2001. №9. С.16.
8. Киселева З.М., Лукичева Т.И., Ермолаева О.А., Бокарев И.Н. Новый метод определения уровня растворимого комплекса фибрин-мономера в клинической практике // Клиническая лабораторная диагностика. 1999. №10. С.43.
9. Иванов Е.П. Диагностика нарушений гемостаза. Минск: Беларусь, 1983. 219 с.
10. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник / Под ред. В.В.Меньшикова. М.: Медицина, 1987. 368 с.
11. Романова Е.А., Левина А.А., Цибульская М.М. и др. Определение показателей обмена железа в гомогенатах печени и лейкоцитов // Клиническая лабораторная диагностика. 2000. №4. С.33-34.
12. Берковский А.Л., Васильев С.А., Сергеева Е.В., Козлов А.А. Влияние состава АЧТВ-реагентов на их чувствительность при определении активности факторов свертывания // Клиническая лабораторная диагностика. 2000. №4. С.34-36.
13. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Васильев С.А. и др. Острая массивная кровопотеря и диссеминированное

внутрисосудистое свертывание крови // *Терапевтический архив*. 1999. №7. С.5-12.

14. Пучин'ян Д.М., Гладиллин Г.П. Коагулограмма: интерпретационные возможности // *Клиническая лабораторная диагностика*. 1999. №10. С.48.

Bibliography (Transliterated)

1. Korshunov V.V., Puchin'jan D.M., Korshunov A.G i dr. Sistemnyj analiz processov gemokoaguljacii // *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika* 2001. №9. S.20.
2. Rekomendacii V konferencii Vserossijskoj associacii po izucheniju trombozov, gemorragij i patologii sosudistoj stenki im. A.A.Shmidta — B.A.Kudrjashova // *Klinicheskaja medicina*. 2000. №8. S. 1-42.
3. Bokarev I.N. Postojannoe i disseminirovannoe vnutrisosudistoe svertyvanie krovi // *Klinicheskaja medicina*. 2000. №8. S.37-41.
4. Vorob'ev A.I., Vasil'ev S.A., Gorodeckij V.M. Giperkoaguljacionnyj sindrom: patogenez, diagnostika, lechenie // *Terapevticheskij arhiv*. 2002. №7. S.73-76.
5. Kuznik B.I., Skipetrov V.P. Formennye jelementy krovi, sosudistaja stenka, gemostaz i tromboz. M.: Medicina, 1974. 305 s.
6. Beloshevskij V.A., Minakov Je.V. Anemija pri hronicheskix zabojevanijah. Voronezh: Izd-vo Voronezhskogo un-ta, 1995. 93 s.
7. Bokarev I.N. Laboratornye metody issledovanija svertyvanija krovi pri obsledovanii bol'nyh v ambulatornyh uslovijah // *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2001. №9. S.16.
8. Kiseleva Z.M., Lukicheva T.I., Ermolaeva O.A., Bokarev I.N. Novyj metod opredelenija urovnja rastvorimogo kompleksa fibrin-monomera v klinicheskij praktike // *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 1999. №10. S.43.
9. Ivanov E.P. Diagnostika narushenij gemostaza. Minsk: Belarus', 1983. 219 s.
10. Laboratornye metody issledovanija v klinike. Spravochnik / Pod red. V.V.Men'shikova. M.: Medicina, 1987. 368 s.
11. Romanova E.A., Levina A.A., Cibul'skaja M.M. i dr. Opredelenie pokazatelej obmena zheleza v gomogenatah pecheni i lejkocitov // *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2000. №4. S.33-34.
12. Berkovskij A.L., Vasil'ev S.A., Sergeeva E.V., Kozlov A.A. Vlijanie sostava AChTV-reagentov na ih chuvstvitel'nost' pri opredelenii aktivnosti faktorov svertyvanija // *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2000. №4. S.34-36.
13. Vorob'ev A.I., Gorodeckij V.M., Vasil'ev S.A. i dr. Ostraja massivnaja krvopoterja i disseminirovannoe vnutrisosudistoe svertyvanie krovi // *Terapevticheskij arhiv*. 1999. №7. S.5-12.
14. Puchin'jan D.M., Gladilin G.P. Koagulogramma: interpretacionnye vozmozhnosti // *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 1999. №10. S.48.