

Т.В. ВАВИЛОВА

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В ПОИСКЕ ПРИЧИН ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им.И.И. Мечникова,

Российская Федерация

В хирургической практике тромбоэмболические осложнения (ТЭО) часто возникают после оперативных вмешательств, определяя течение и исход заболевания не только в ближайшем, но и в отдалённом периоде. Большинство этих осложнений нетрудно предотвратить, своевременно проведя ряд профилактических мероприятий. Кроме того в поле зрения хирургов попадают и больные, перенесшие тромбоз глубоких вен и ТЭЛА. Для того чтобы учитывать степень опасности для каждого конкретного больного, необходимо знать факторы риска развития ТЭО и механизмы их формирования. Существенную помощь в этом могут оказать лабораторные исследования. Современный уровень лабораторной диагностики позволяет проникнуть в тонкие механизмы свертывания крови даже в условиях обычного многопрофильного стационара или поликлиники. Количество исследований для оценки системы гемостаза в последние годы уменьшилось, а информативность их возросла. Данная публикация, которая открывает серию семинаров о системе гемостаза для клиницистов, включает сведения о механизмах тромбообразования, программах лабораторных исследований для отдельных клинических ситуаций и нозологических форм и практические советы по организации работы с пациентами. В первом разделе рассматриваются скрининговые и дополнительные лабораторные исследования, основные врожденные и приобретенные факторы риска тромбозов и эмболий, а также методы их выявления.

Ключевые слова: тромбоэмболические осложнения, факторы риска, гемостаз, лабораторная диагностика

Thromboembolic complications (TEC) in the surgical practice often develop after surgical interventions, determining the course and outcome of a disease not only in the nearest but also in the distant period. The majority of these complications can be easily prevented by performing timely prophylactic actions. Besides surgeons may deal with patients who had deep veins thrombosis and pulmonary artery thromboembolism. To take into account the risk degree for each concrete patient it is necessary to know risk factors for TEC development and mechanisms of their forming. Laboratory investigations may provide a sufficient aid. Modern level of laboratory diagnostics permits to get into delicate mechanisms of the blood coagulation even on the basis of a typical multi-profile hospital or polyclinic. The number of investigations to estimate the hemostasis system has decreased in recent years and their information value has increased. The given publication which opens the series of seminars on the hemostasis system for clinicians includes the data on the mechanisms of thromb formation, programs of laboratory investigations for single clinical cases and nosologic forms as well as practical recommendations on the organization of work with patients. In the first section screening and accessory laboratory investigations, the main congenital and acquired risk factors of thrombi and embolisms and methods of their revelation are studied.

Keywords: thromboembolic complications, risk factors, hemostasis, laboratory diagnostics

Тромбозы и эмболии часто встречаются в клинической практике и определяют течение и исход многих заболеваний. У хирургических больных тромбоэмболические осложнения (ТЭО) возникают после оперативных вмешательств, угрожая жиз-

ни больного в остром периоде и отдалёнными осложнениями – посттромботическим синдромом и прогрессирующей легочной гипертензией. В недавнем прошлом 10% госпитальной летальности были обусловлены ТЭЛА. Значительная часть этих

осложнений развивается уже после выписки из стационара, что создаёт у хирургов иллюзию низкой частоты ТЭО.

Во многих странах мира принимаются беспрецедентные меры борьбы с тромбозами и составляются специальные программы. Так, во Франции была принята государственная программа на 2004–2008 гг. по снижению риска ТЭО, в Великобритании объявлена государственная стратегия по профилактике ТЭО (2007), которая делает обязательной оценку риска и профилактику ТЭО во всех стационарах страны, а в США организована Коалиция по профилактике ТЭО. Начиная с 80-х годов, постоянно совершенствуются и публикуются международные рекомендации по профилактике ТЭО. Ведущими являются Рекомендации американской корпорации торакальных врачей (American College of Chest Physician Guidelines), 8-ой пересмотр, 2008 г., с которыми согласуются европейские и многие национальные рекомендации.

Согласно результатам исследования ENDORSE в России только 24% больных, нуждающихся в профилактике ТЭО, получают адекватную терапию, в то время как в Германии, Швейцарии эти цифры достигают 90%. При этом количество пациентов повышенного риска во всех странах примерно одинаково, и Россия в этом отношении не исключение – около 50% стационарных больных. Несмотря на то, что в рамках доказательной медицины продемонстрирована эффективность профилактических мер для предотвращения ТЭО и преимущества медикаментозного лечения в случае возникновения таких осложнений, адекватная профилактика применяется с достаточной частотой (но не всегда в достаточном объёме!) только у отдельных групп пациентов. Это больные, перенёвшие протезирование тазобедренного сустава, оперированные на прямой и сигмо-

видной кишке, после сосудистых и гинекологических операций.

Существенное значение в оценке риска ТЭО и контроле над эффективностью и безопасностью терапии принадлежит лабораторным методам исследований. Они могут быть важны для ответа на два основных вопроса:

1. Каков риск развития ТЭО у конкретного больного (стратификация риска)?
2. Нужны ли дополнительные лабораторные исследования для контроля действия антитромботических препаратов?

Риск развития ТЭО у хирургических больных оценивается в соответствии с характером оперативного вмешательства и состоянием больного (возраст, сопутствующая патология и т.д.); у терапевтических больных – в соответствии с основным и сопутствующим заболеванием и двигательным режимом.

В оценке риска тромбозов необходимо учитывать их локализацию. Наиболее распространёнными местами тромбообразования являются коронарные сосуды, сосуды основания мозга, артерии брыжейки и ног (артериальный тромбоз), вены ног, таза и геморроидальные узлы (венозный тромбоз); камеры сердца (смешанный тип тромбообразования). От места тромбообразования зависит и относительная значимость отдельных факторов в формировании тромбозов:

1. Артериальный тромбоз вызывается в большей степени повреждением стенки сосуда, нарушением кровотока и активацией тромбоцитов. Наиболее распространённым и ярким примером артериальных тромбозов является атеротромбоз с ишемическими осложнениями в жизненно важных бассейнах артериального кровоснабжения – острый коронарный синдром и ишемический инсульт неэмболического генеза.

2. Венозный тромбоз формируется при

замедлении кровотока в карманах клапанов вен с последующей активацией плазменной системы свертывания и формированием тромба. Существенную роль может играть и снижение активности противосвертывающей системы.

3. Внутрисердечное тромбообразование занимает промежуточное положение. Механизмы включают все три компонента – при нарушениях сердечного ритма происходит повреждение эндотелиальной (эндокардиальной) выстилки, активация тромбоцитов и плазменных факторов.

Поскольку механизм тромбообразования для тромбозов различной локализации несколько отличается, то можно разделить (иногда лишь условно) и факторы риска их развития. К факторам риска артериального тромбоза относят наследственность, мужской пол, артериальную гипертензию, сахарный диабет, гиперлипидемию, курение, ожирение, гематологическую патологию, болезни соединительной ткани, наличие волчаночного антикоагулянта и антифосфолипидных антител, гипергомоцистеинемию тяжелой степени, повышение уровня фибриногена, фактора VII и др. Важнейшая роль в формировании венозных тромбозов принадлежит нарушениям плазменного гемостаза, которые могут носить врожденный (наследственная тромбофилия) или приобретенный характер. Наиболее распространенными причинами наследственной тромбофилии являются недостаток естественных антикоагулянтов, резистентность к активированному протектину С (аРС-резистентность) и выраженная гипергомоцистеинемия. Последняя играет немаловажную роль в формировании как венозных, так и артериальных тромбозов.

Системная гиперкоагуляция, которая развивается на фоне больших оперативных вмешательств, злокачественных новообразований, беременности, в результате приема контрацептивов, эстрогенотерапии так

же приводит к тромбозам и эмболиям, которым способствует замедление и нарушение кровотока при длительной иммобилизации больного, ожирении, сердечной недостаточности, беременности, варикозной болезни.

Нестабилизированные, рыхлые или флотирующие тромбы могут быть источниками эмболизации. Отрыв эмбола от тромба может быть вызван механическими или гемодинамическими факторами, а также фибринолитическими процессами (включая фибринолитическую терапию).

Наиболее распространенные источники тромбоэмболии:

1. Тромбы в камерах левого сердца, тромбы в аорте и ее крупных ответвлениях (артериальная эмболия) с формированием ишемического инсульта, острой ишемии других органов или конечностей;

2. Тромбы в венах малого таза, конечностей и правого предсердия с формированием тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

В популяции хирургических больных случаи тромбоэмболии наблюдаются примерно у 35% пациентов, подвергшихся массивному хирургическому вмешательству, если не проводится профилактика. Риск тромбоэмболии существенно возрастает у пожилых пациентов после больших ортопедических, урологических или гинекологических операций, у онкологических больных. Фатальная легочная эмболия развивается примерно у 1% хирургических больных.

Повсеместно для оценки состояния системы гемостаза используются лабораторные методы – в виде коагулограммы или отдельных исследований. При несомненной пользе и настоятельной необходимости такого лабораторного тестирования нужно четко представлять, в каких случаях, с какой целью применять эти исследования, как интерпретировать полученные

результаты.

Некоторые исследования могут рассматриваться как скрининговые и использоваться во всех случаях оценки системы гемостаза. Именно они составляют основу коагулограммы. Кроме этого могут быть использованы дополнительные методы.

К скрининговым тестам относятся: активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АЧТВ или АПТВ), протромбиновое время с представлением результатов в % и/или в виде международного нормализованного отношения (МНО), фибриноген, тромбиновое время, количество тромбоцитов.

Активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АЧТВ или АПТВ)

АЧТВ в той или иной мере отражает активность всех факторов кроме фактора VII. Референтное значение АЧТВ 20–45 сек; зависит от вида и активности реагентов, от типа оборудования. Каждой лаборатории рекомендуется определить свои «локальные» значения с учетом конкретных приборов и наборов реактивов. Укорочение АЧТВ клинического значения не имеет, поскольку часто бывает связано с погрешностями взятия и обработки крови. Поэтому лабораторная диагностика гиперкоагуляционных состояний должна основываться на определении маркеров активации свертывания.

Причины удлинения АЧТВ:

1. Врожденное или приобретенное снижение количества или активности факторов XII, XI, IX, VIII, X, V, II, реже – фактора Виллебранда. Чувствительность к фибриногену (фактор I) ограничена;

2. Наличие в пробе гепарина (введенного пациенту или из катетера) или гирудина, но не низкомолекулярных гепаринов;

3. Наличие в пробе продуктов деградации фибрина/фибриногена (синдром ДВС, гиперфибринолиз), патологических инги-

биторов плазменных факторов или антикоагулянтов волчаночного типа.

Умеренное удлинение АЧТВ может наблюдаться во время приема не прямых антикоагулянтов за счет снижения активности фактора IX.

АЧТВ используется для предварительной, скрининговой, интегральной оценки состояния плазменного гемостаза (внутренний путь активации) при различных заболеваниях, в предоперационном периоде и в контроле терапии нефракционированным гепарином.

Протромбиновое время (ПВ)

Результаты измерения ПВ редко представляются клиницисту в секундах. Возможные варианты выдачи результатов – % протромбина по Квику и международное нормализованное отношение (МНО). Расчет протромбина по Квику проводится классическим образом через построение калибровочной кривой и отражает активность факторов свертывания крови. Расчет МНО производится на основании одновременного измерения протромбинового времени на плазме обследуемого больного и нормальной донорской плазме. В расчетах используется характеристика примененного реагента в виде международного индекса чувствительности (МИЧ):

$$\text{МНО} = (\text{ПВ исследуемой плазмы} / \text{ПВ нормальной плазмы})^{\text{МИЧ}}$$

Протромбиновый индекс считается устаревшим показателем и в настоящее время для использования в лабораториях не рекомендуется.

Удлинение протромбинового времени (снижение % по Квику, увеличение МНО) происходит при врожденном (редко) или приобретенном снижении активности или дефиците факторов VII, X, V, II в следующих клинических ситуациях:

1. Заболевания печени;

2. Коагулопатия потребления (синдром ДВС);

3. Дефицит витамина К (дисбактериоз, механическая желтуха, синдром малабсорбции);

4. Приём не прямых антикоагулянтов – антагонистов витамина К.

Удлинение ПВ возможно также при снижении содержания фибриногена ниже 1,5–1,0 г/л. К наличию гепарина в пробе ПВ менее чувствительно, чем АЧТВ. Значительное возрастание ПВ (увеличение значения МНО) связано с риском кровотечений.

Уменьшение протромбинового времени (снижение значения МНО) или возрастание активности протромбина по Квику не имеют клинического значения, хотя могут отражать гиперактивность факторов (или нарушения процедуры взятия крови). В связи с этим референтное значение может быть принято $> 70\%$. Референтные значения для МНО указывать некорректно, так как этот показатель должен приниматься во внимание только у больных, принимающих антикоагулянты непрямого действия; терапевтический интервал МНО выбирается в зависимости от показаний к назначению препаратов. У лиц, не принимающих не прямые антикоагулянты, МНО составляет 1,0 (0,8–1,2).

ПВ в виде % по Квику используется как скрининговый тест в оценке плазменного гемостаза (внешний путь активации) в комплексе с АЧТВ и особенно полезен для выявления печёночных нарушений. МНО в скрининговой оценке незначимо, так как при значениях около 1,0 к незначительным колебаниям активности факторов нечувствительно. Для контроля терапии непрямыми антикоагулянтами и подбора дозы препаратов, наоборот, должно использоваться только МНО, которое является стандартизованным расчётным показателем и нивелирует разницу в используемом оборудовании и реагентах, делая сопоставимыми результаты, полученные в разных лабо-

раториях.

Фибриноген

Один из основных белков свертывания крови, фибриноген может быть определён разными методами; наиболее информативным является метод Клаусса.

Клинически значимо как снижение, так и увеличение содержания фибриногена в плазме.

1. Уменьшение концентрации фибриногена – при снижении белково-синтетической функции печени, потреблении при синдроме ДВС, гемодилюции.

2. Повышение концентрации фибриногена – при воспалительном процессе (белок острой фазы).

Референтное значение 2–4 г/л. В соответствии с причинами отклонений концентрации фибриногена этот тест используется в оценке плазменного гемостаза, как один из доступных факторов свертывания, для оценки остроты воспалительного процесса, состояния печени, в диагностике синдрома ДВС.

Тромбиновое время (ТВ)

Отражает конечный этап свёртывания крови – превращение фибриногена в полимеризованный фибрин. Удлинение ТВ может быть вызвано присутствием в крови прямых антикоагулянтов (гепарина и др.), парапротеинов, гипофибриногемией, дисфибриногемией (качественный дефект фибриногена), или накоплением продуктов деградации фибрина и фибриногена (при синдроме ДВС и гиперфибринолизе), которые обладают антитромбиновой активностью и препятствуют полимеризации мономеров фибрина. Значительное удлинение ТВ свидетельствует о риске кровотечений.

Дискуссии о пользе определения тромбинового времени продолжают до сих пор. Несомненно, значение теста в дифференциальной диагностике вариантов гипокоагуляции. В скрининговых программах

информативность теста сомнительна.

Количество тромбоцитов

Подсчёт количества тромбоцитов периферической крови является неотъемлемой частью исследования системы гемостаза. Подсчёт может быть выполнен ручным методом или на автоматическом гематологическом анализаторе. Для правильности анализа большое значение имеет забор крови. Если на анализаторе получена тромбоцитопения без клинических оснований, необходима проверка результатов ручным методом, хотя по технологии анализа более точным является подсчёт в анализаторе (коэффициент вариации не более 5%, при ручном методе – не менее 10%)

У здорового человека в периферической крови содержание тромбоцитов колеблется в диапазоне $150\text{--}400 \times 10^9/\text{л}$. При сохранённой функциональной способности тромбоцитов геморрагический синдром развивается лишь при числе тромбоцитов менее $30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$, а угрожающие жизни спонтанные кровотечения возможны при числе тромбоцитов менее $15 \times 10^9/\text{л}$. Эти значения имеют условный характер, поскольку частота и выраженность геморрагий зависят от заболевания, вызвавшего тромбоцитопению, и от функциональной способности тромбоцитов. Тромбоцитопении широко распространены в клинической практике и могут бы как наследственными, так и приобретёнными. У больных с протромботическими состояниями снижение количества тромбоцитов может быть связано с их потреблением (например, у больных с искусственными клапанами сердца). Тромбоцитозы всегда носят приобретённый характер: после спленэктомии, кровотечений, родов, гемолиза, хирургических вмешательств, а также на фоне онкологических, воспалительных или гнойных заболеваний. Исход подобных тромбоцитозов, как правило, благоприятный, их продолжительность зависит от

особенностей заболевания или состояния, а число тромбоцитов не превышает $1000 \times 10^9/\text{л}$. Тромбоцитоз также возможен при миелопролиферативных заболеваниях (хронический миелолейкоз, миелофиброз, эссенциальная тромбоцитемия, эритремия, мегакариоцитарный лейкоз) с нарушениями реологических свойств крови. При количестве тромбоцитов более $700 \times 10^9/\text{л}$ повышается риск возникновения тромбозов.

В оценке степени риска или причин состоявшегося тромбоза используются дополнительные лабораторные исследования (таблица).

Клинический анализ крови – помогает оценить общее состояние, выявить соматическую патологию, воспалительный процесс, анемию, тромбоцитопению или тромбоцитоз.

Функциональная активность тромбоцитов. В настоящее время не существует единого мнения относительно клинической значимости исследования функции тромбоцитов для оценки протромботических состояний. Несмотря на большое количество предложенных технологических решений, неудачи связаны, в первую очередь, с неизбежной активацией тромбоцитов при заборе крови. Работы в этой области продолжаются во всём мире. Однако это не означает, что нужно отказываться от имеющихся лабораторных тестов (агрегатометрия, проточная цитометрия), которые могут принести пользу, особенно при динамическом наблюдении за больным. Интерпретировать результаты должны специалисты, а показания к использованию антитромбоцитарных препаратов должны строиться в основном на клинических данных.

Гомоцистеин – продукт обмена метионина, повышенное содержание которого предположительно повышает риск развития артериальных тромбозов. Пограничные

Таблица

Лабораторные исследования в оценке риска тромбозов

Артериальные тромбозы	Венозные тромбозы
Первоочередные тесты на предрасположенность к тромбозам	
Клинический анализ крови	Клинический анализ крови
Функциональная активность тромбоцитов (исследование агрегационной способности на различных агрегометрах)	Антитромбин
Гомоцистеин	Протеин С
Волчаночный антикоагулянт	Протеин S (свободный)
Антифосфолипидные антитела	aPC-резистентность
Фибриноген	Молекулярно-генетические исследования:
	• Мутация гена фактора V (фактор V Лейден)
	• Мутация гена протромбина G20210A
	Волчаночный антикоагулянт
	Антифосфолипидные антитела
	Гомоцистеин
Дополнительные оценка функционального состояния (непосредственного риска тромбообразования)	
Маркеры активации свертывания – D-димер (риск тромбообразования и прогноз течения болезни)	Маркеры активации свертывания – D-димер (в процессе диагностики и в оценке риска повторных тромбозов)
Маркеры дисфункции эндотелия – антиген фактора Виллебранда или другие доступные методы, в т.ч. микроальбуминурия	

значения окончательно не определены: по данным разных авторов значимым является повышение более 13–15 мкмоль/мл. Добиться снижения уровня гомоцистеина возможно полноценной диетой (большое содержание свежих овощей и фруктов) или приемом препаратов фолиевой кислоты (более 4 мг в сутки) и витаминов группы В. Высокая гипергомоцистеинемия (более 30 мкмоль/мл) четко ассоциирована с развитием тромбозов; для относительно умеренного повышения уровня гомоцистеина доказательства представляются неубедительными, также как и клиническая польза витаминной поддержки.

Антифосфолипидные антитела, в том числе волчаночный антикоагулянт, антикардиолипиновые антитела, антитела к β_2 -гликопротеину 1, антипротромбиновые антитела – выявление антифосфолипидных антител лабораторными методами (по удлинению АЧТВ или иммунологическими) с целью диагностики приобретенной тромбофилии – антифосфолипидного синдро-

ма, как причины артериальных и венозных тромбозов.

Фибриноген – см. скрининговые тесты.

Антитромбин (АТ) – один из белков плазмы, который инактивирует тромбин и сдерживает свертывание крови, локализуя коагуляционные процессы только в месте повреждения. Термин антитромбин первоначально относился к разным субстанциям: фибрин, абсорбирующий тромбин, был назван антитромбином I, гепариновый кофактор – антитромбином II, а термин «антитромбин III» (единственный из сохранившихся) применялся для обозначения ингибитора сериновых протеаз, наиболее активно блокирующего тромбин и фактор Ха. В дальнейшем как синоним антитромбина III стал чаще использоваться термин «антитромбин» (АТ) без номера.

АТ – основной естественный ингибитор свертывания крови, первичный антикоагулянт. В присутствии гепарина АТ связывает и инактивирует тромбин и боль-

шинство других активных плазменных факторов – сериновых протеаз (ф.Ха, ф.IXа, ф.XIа, ф.XIIа, плазмин и др.), предотвращая неконтролируемую коагуляцию.

Причины снижения активности и количества антитромбина:

1. Врождённый дефицит антитромбина встречается редко (0,02% в популяции), но строго предрасполагает к венозным тромбозам, повышая риск последних в 50 раз.

2. Приобретённый дефицит встречается при ДВС крови, поздних гестозах, тяжёлых поражениях печени, приеме эстрогенов и пероральных контрацептивов, а также при лечении L-аспарагиназой и длительном применении больших доз гепарина (образуются активные комплексы гепарин-АТ, относительно быстро уходящие из кровотока).

Референтные пределы: 70–130% от уровня нормальной плазмы. Срочная коррекция дефицита антитромбина осуществляется путем инфузии препаратов АТ или свежезамороженной плазмы.

Протеин С (РС) – важнейший компонент антикоагулянтной системы. РС синтезируется в печени (синтез зависит от витамина К) и постоянно циркулирует в крови в неактивном виде. После активации (тромбин-зависимый механизм) РС в присутствии своего кофактора протеина S частично разрушает активированные плазменные факторы Va и VIIIa, тем самым сдерживая процесс коагуляции. Имеются данные и об участии РС в активации фибринолиза.

Причины уменьшения активности и/или концентрации РС:

1. Нарушения синтеза (врождённая недостаточность, период новорождённости и пожилой возраст, тяжёлая патология печени);

2. Быстрое расходование (послеоперационные состояния, тромбозы, тромбоэм-

болии, ДВС);

3. Аномалии структуры и функциональная неполноценность (действие варфарина).

Небольшое повышение содержания протеина С возможно при беременности, приеме эстрогенных препаратов и при некоторых заболеваниях почек. Врождённая недостаточность РС является тромбофилическим состоянием и требует профилактических мер для предупреждения тромбозов. Снижение активности протеина С до 50% от нормы и ниже на фоне терапии антикоагулянтами непрямого действия может приводить к развитию кожных некрозов (варфариновые некрозы), которые встречаются редко, но протекают тяжело. В связи с этим использование не прямых антикоагулянтов у пациентов с дефицитом РС должно проводиться с особой осторожностью под контролем активности протеина С, а при необходимости – с восполнением его дефицита свежезамороженной плазмой или препаратом рекомбинантного РС.

Референтные пределы: 70–140% от уровня нормальной плазмы.

Протеин S (PS) – кофактор протеина С, имеет аналогичные характеристики, циркулирует в плазме в связанном и свободном состоянии. Именно свободный PS определяет его функциональную способность.

Референтные пределы: общий протеин S – 65–140% от уровня нормальной плазмы, свободный протеин S – 57–120%.

aPC-резистентность – устойчивость к действию активированного протеина С с повышением тромбогенного потенциала крови. В 95% случаев aPC-резистентность обусловлена мутацией гена фактора V. В России aPC-резистентность исследуется не часто, хотя в мире считается экономически более выгодной, чем молекулярно-генетические исследования, которым подвер-

гаются в основном лица с выявленной аРС-резистентностью.

Молекулярно-генетические исследования

К истинным наследственным тромбофилиям, которые могут быть выявлены генетическим анализом, относятся две мутации: мутация гена фактора V (фактор V Лейден) и мутация гена протромбина G20210A:

1. Мутация гена фактора V (фактор V Лейден) приводит к закрытию места связывания активированного фактора V с протеином C, что в свою очередь поддерживает тромбоцитический потенциал крови и повышает риск тромбозов в 5–10 раз. Особенно опасным является гомозиготное носительство генетического дефекта (то есть наследование, как от отца, так и от матери), которое не только способствует первичному тромбозу, но и существенно увеличивает риск рецидивов. Гетерозиготное носительство (наследование только от одного из родителей) не имеет столь драматических последствий и проявляется, как правило, при наличии других предрасполагающих факторов (беременность, роды, прием эстрогенов, варикозное расширение вен, курение, сидячий образ жизни, оперативные вмешательства, воспалительный процесс и др.). Распространенность в популяции – 3,6–6,0%, в России – около 5%, среди больных с тромбозами – до 22%;

2. Мутация гена протромбина G20210A ведет к повышенной продукции протромбина и риску тромбообразования. Функциональными исследованиями (определение протромбинового времени) это нарушение не выявляется. Распространенность в популяции – 1–4%, среди больных с тромбозами – 2–8%, риск возрастает в 3–4 раза.

Молекулярно-генетический скрининг, в том числе у женщин перед началом гормональной заместительной терапии или оральной контрацепции, в настоящее вре-

мя не считается целесообразным. Анализу должны подвергаться следующие группы лиц:

1. Повторные тромбозы и эмболии в анамнезе;
2. Первый эпизод тромбоза или эмболии в возрасте моложе 50 лет;
3. Первый эпизод с необычной анатомической локализацией тромбоза (вены верхних конечностей, селезеночная вена и др.);
4. Первый эпизод тромбоза или эмболии, связанный с беременностью, родами, приемом оральных контрацептивов, гормональной заместительной терапией;
5. Женщины с самопроизвольным прерыванием беременности на втором или третьем триместре неясной этиологии.

D-димер

С физиологической точки зрения D-димер – это конечный продукт протеолиза перекрестно-сшитого фибрина. Разрушение фибрина под действием пламина ведет к образованию растворимых продуктов деградации фибрина и их комплексов. Пламин также расщепляет и фибриноген. Этот процесс завершается образованием продуктов деградации фибриногена/фибрина – доменов X и Y (высокомолекулярные промежуточные компоненты), а также доменов D и E (конечные продукты). Поскольку домены маркируются латинскими буквами, то и в названии теста правильнее употреблять «D», а не «Д». Конечным специфическим продуктом расщепления фибрина являются D-D фрагменты с молекулярной массой 180000 дальтон. D-димеры – это производные только перекрестно-сшитого под действием фактора XIIIa фибрина. В физиологических условиях 2–3% фибриногена плазмы превращается в фибрин и, таким образом, небольшое количество D-D фрагментов выявляется у здоровых лиц. Концентрация их в крови возрастает при всех ситуациях, связанных с

увеличением продукции фибрина и последующей его деградации плазмином. Определение D-димеров является наиболее распространенным лабораторным маркером активации свертывания и фибринолиза. Уровень его в плазме возрастает в среднем в 8 раз у больных с тромбозом глубоких вен и/или ТЭЛА, а в дальнейшем снижается параллельно с уменьшением симптоматики и началом антикоагулянтной терапии.

Диагностическое значение определения D-димера:

1. В диагностике ТГВ и ТЭЛА исследование D-димера имеет высокую отрицательную прогностическую значимость: при значении D-димера менее 0,5 мкг/мл (или менее 500 нг/мл) можно с уверенностью около 80% сказать, что тромбоза у больного нет (у некоторых категорий больных, например, у онкологических пациентов, отрицательное прогностическое значение достигает 100%). D-димер необходимо использовать для исключения ТГВ и ТЭЛА, но не для подтверждения заболевания;

2. Диагностика синдрома ДВС и оценка состояния больного с подозрением на ДВС в динамике (повышение концентрации более 0,5 мкг/мл);

3. Прогностическая оценка состояния больных с сердечнососудистой патологией (по данным некоторых авторов – повышение концентрации более 0,25 мкг/мл);

4. Дополнительный критерий эффективности антикоагулянтной терапии, как при однократном исследовании, так и в динамике (повышение концентрации более 0,5 мкг/мл свидетельствует о риске повторного тромбоза и неадекватной защите пациента).

Таким образом, скрининговые исследования и дополнительные лабораторные тесты могут внести существенный вклад в оценку риска ТЭО у пациентов, которым предстоит оперативное вмешательство, а также в понимание механизмов и причин

состоявшегося тромбоза. Их использование позволяет построить адекватную программу профилактики, защитить больного от осложнений и улучшить ближайшие и отдаленные результаты лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вавилова, Т. В. Гемостазиология в клинической практике: пособие для врачей / Т. В. Вавилова. – СПб.: Изд-во СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 2005. – 92 с.
2. Зубаиров, Д. М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования / Д. М. Зубаиров. – Казань: Фэн, 2000. – 364 с.
3. Насонов, Е. Л. Антифосфолипидный синдром / Е. Л. Насонов. – М.: Изд-во Литера, 2004. – 440 с.
4. Момот, А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинко-лабораторной диагностики / А. П. Момот. – СПб.: Изд-во Форма Т, 2006. – 220 с.
5. Российский Консенсус «Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений». – М., 2000.
6. ENDORSE: международный проект по выявлению госпитальных больных, имеющих риск венозных тромбоэмболических осложнений. Результаты российского регистра у больных хирургического профиля / В. А. Сулимов [и др.] // Флебология. – 2009. – Т. 3, № 1. – С. 54-62.
7. Bauer, K. A. The pathophysiology of the prethrombotic state in humans: insights gained from studies using markers of hemostatic system activation / K. A. Bauer, R. D. Rosenberg // Blood. – 1987. – Vol. 70. – P. 343-350.
8. Help me, Doctor! My Ddimer is raised / G. Lippi [et al.] // Annals of Medicine. – 2008. – Vol. 40, N 8. – P. 594-605

Адрес для корреспонденции

195067, Российская Федерация,
г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, 47,
Санкт-Петербургская государственная
медицинская академия
им. И.И. Мечникова, курс клинической
лабораторной диагностики,
тел. моб.: + 7 921 913-78-10,
e-mail: vtv.lab@rambler.ru,
Вавилова Т.В.

Поступила 9.02.2010 г.