

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ:
ПРИЗНАКИ НОРМЫ И ПАТОЛОГИИ**

Учебное пособие



УФА – 2018

УДК 618.2-06:616.151.5

ББК 57.16

С 41

Рецензенты:

Профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, **Кремлёва Е.А.**

Главный врач ГБУЗ МЗ РБ «Родильный дом № 3» г. Уфа, кандидат медицинских наук **Гурова З.Г.**

Учебное пособие: Система гемостаза при беременности: признаки нормы и патологии / сост.: А.Г. Ящук, А.В. Масленников, Ш.Н. Галимов, Р.А. Нафтулович, Р.М. Зайнуллина, А.М. Зиганшин, Л.А. Даутова – Уфа: ЩЦЩ «Первая типография», 2018. - 74 с.

ISBN

Учебное пособие подготовлено в соответствии с ФГОС ВО (уровень подготовки кадров высшей квалификации - программа ординатуры по специальности 31.08.01 – Акушерство и гинекология), утверждённый Министерством образования и науки РФ (Приказ № 1043 от 25 августа 2014 года), основной образовательной программой (ООП) высшего образования - уровень подготовки кадров высшей квалификации – программой ординатуры по специальности 31.08.01 Акушерство и гинекология, утверждённой ректором ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России 24 декабря 2014 года, рабочей программой дисциплины Б. Базовая часть: Б1.Б.1 «Акушерство и гинекология».

В учебном пособии освещены вопросы патогенеза, современные принципы диагностической и лечебной тактики у женщин с нарушениями системы гемостаза. Пособие снабжено тестовыми заданиями и ситуационными задачами с эталонами ответов, предназначено для обучающихся по программе ординатуры по специальности 31.08.01 – Акушерство и гинекология.

Рекомендовано в печать Координационным научно-методическим советом и утверждено решением Редакционно-издательского совета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России № 2 от 11 декабря 2017.

УДК 618.2-06:616.151.5

ББК 57.16

ISBN

© А.Г. Ящук, А.В. Масленников, Ш.Н. Галимов, Р.А. Нафтулович,
Р.М. Зайнуллина, А.М. Зиганшин, Л.А. Даутова

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|----|
| Содержание | 3 |
| Список сокращений | 4 |
| Введение | 5 |
| Современное представление о системе гемостаза | 7 |
| Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз при беременности | 10 |
| Плазменный гемостаз при беременности | 24 |
| Антикоагулянтная система гемостаза при беременности | 38 |
| Фибринолитическая система гемостаза при беременности | 43 |
| Генетические основы нарушения гемостаза при беременности | 49 |
| Заключение | 59 |
| Тестовые задания и ситуационные задачи | 63 |
| Список литературы | 70 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ - аденозиндифосфат
АТФ - аденозинтрифосфат
АТ III - антитромбин III
Гц - гомоцистеин
ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свёртывание
ПДФ - продукты деградации фибрина и фибриногена
ПОЛ – перекисное окисление липидов
РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы
СГ - система гемостаза
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФНО-а - фактор некроза опухоли альфа
Ц- АМФ - цикло-аденозинмонофосфат
АГТ - полиморфизм гена ангиотензиногена
АРС – активированный протеин С
ЕТ – эндотелин
FGB - ген бета-цепи фибриногена
GP – гликопротеиды
MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза
MTR – метионинсинтетаза
MTRR – метионинсинтетазаредуктаза
NO - оксид азота
PAI - ингибитор активатора плазминогена
PAR - протеаза-активируемые рецепторы
PDGF – тромбоцитарный фактор роста
PF4 - антигепариновый фактор тромбоцитов
PGI₂ - простациклин
TFPI - ингибитор тканевого пути свёртывания
ТС – транскобаламинсинтетаза
t-PA - тканевой активатор плазминогена
u-PA - урокиназный активатор плазминогена
vWF - фактор Виллебранда

ВВЕДЕНИЕ

Система гемостаза (СГ) - это сложная многокомпонентная система, основными функциями которой являются обеспечение жидкого состояния крови, остановка кровотечений и восстановление целостности и функционального состояния сосудистой стенки в случае повреждения. Для врача актуальность изучения этой системы обусловлена не только тем, что жидкое состояние крови – необходимое условие поддержания гомеостаза, но и тем, что большое количество патологических состояний обусловлено нарушениями гемостаза. Наиболее часто с этим приходится сталкиваться врачу акушеру-гинекологу.

Актуальность изучения особенностей функционирования системы гемостаза в акушерстве продиктована тем, что даже во время беременности, протекающей даже на фоне полного благополучия, система гемостаза претерпевает ряд сложных преобразований. С одной стороны, существует необходимость адекватного обеспечения маточно-плацентарного и плодово – плацентарного кровотока, причём особенно важно сохранить реологические свойства крови в межворсинчатом пространстве в условиях резкого падения скорости кровотока и отсутствия строгой ламинарности (однонаправленности) потока. С другой стороны, кульминацией беременности являются роды и следующий за этим процесс отделения и выделения последа, когда образуется обширная кровоточащая рана с зияющими культями спиральных артерий (порядка 120-150), лишёнными мышечной оболочки и не способными самостоятельно сокращаться. Задачей системы гемостаза в этой ситуации, вместе с сокращениями утеромиоцитов (мышечных элементов стенки матки), является скорейшая остановка кровотечения из разрушенных сосудов.

Цель создания данного учебного пособия – облегчить самостоятельную работу ординаторов при самоподготовке к практическим занятиям раздела «Экстрагенитальные заболевания в акушерстве и гинекологии» модуля «Патологическое акушерство» дисциплины «Акушерство и гинекология». Учебное пособие может быть использовано обучающимися в качестве

дополнительной литературы, соответствует ФГОС ВО (уровень подготовки кадров высшей квалификации - программа ординатуры по специальности 31.08.01 – Акушерство и гинекология), утверждённый Министерством образования и науки РФ (Приказ № 1043 от 25 августа 2014 года), основной образовательной программе высшего образования - уровень подготовки кадров высшей квалификации – программа ординатуры по специальности 31.08.01 – Акушерство и гинекология, рабочей программе дисциплины «Акушерство и гинекология», модулю «Патологическое акушерство».

Учебное пособие направлено на формирование соответствующих профессиональных компетенций:

ПК – 1 готовность к осуществлению комплекса мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья и включающих в себя формирование здорового образа жизни, предупреждение возникновения и (или) распространения заболеваний, их раннюю диагностику, выявление причин и условий их возникновения и развития, а также направленных на устранение вредного влияния на здоровье человека факторов среды его обитания.

ПК - 5 готовность к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ).

ПК - 6 готовность к ведению, родовспоможению и лечению пациентов, нуждающихся в оказании акушерско-гинекологической медицинской помощи.

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА

Система гемостаза – сложно организованный комплекс внутренней среды организма, функция которого заключается в обеспечении сохранения жидкого состояния в норме или свертывание крови при развитии патологии, ибо нет такого состояния, при котором организму было бы необходимо кровотечение.

Среди компонентов системы гемостаза можно выделить следующие:

- Сосудистая стенка.
- Клеточные элементы крови и их фрагменты (тромбоциты).
- Плазменные компоненты - белки, пептиды, небелковые медиаторы гемостаза, гормоны.

• Костный мозг, печень, селезенка рассматриваются как компоненты системы гемостаза, в этих органах происходит либо образование (синтез) компонентов гемостаза (костный мозг и печень), либо их разрушение (селезенка).

По функциональной нагрузке все элементы СГ можно разделить на четыре группы:

- Прокоагулянты.
- Ингибиторы коагуляции, антикоагулянты.
- Фибринолитики и профибринолитики.
- Ингибиторы фибринолиза.

Физиологически оправданным является жидкое состояние крови, обеспечивающее её текучесть. Именно это состояние характеризует гемостазиологическую норму. Адекватной реакцией организма на нарушение целостности сосуда является гемостаз - процесс остановки истечения крови за пределы сосудистого русла с формированием временного тромба, окклюдирующего дефект сосудистой стенки. Тромб, образовавшийся в результате гемостаза, подвергается процессам фибринолиза, что приводит к реканализации сосуда и восстановлению тока крови в нём.

От физиологического процесса – гемостаза следует отличать тромбоз, который характеризуется образованием тромба в сосуде при отсутствии кровотока. Такой тромб нарушает ток крови и все функции сосудистой системы, зачастую выступая причиной гипоксических повреждений органов и тканей, приводя к развитию полиорганной недостаточности.

Разновидностью патологической текучести крови является коагулопатия потребления или гипокоагуляция крови, в результате которой даже при нарушении целостности сосудистой стенки процессы гемостаза не могут реализоваться в полной мере, дефект сосуда не закрывается тромботическими массами, что приводит к быстрому уменьшению объёма циркулирующей крови, гиповолемии и развитию гиповолемического шока.

Жидкое состояние крови поддерживается за счет:

- Ламинарного кровотока в сосудах;
- Отсутствия стаза;
- Нормального физико-химического состояния крови – оптимального соотношения плазмы и форменных элементов (гематокрит не более 50), уровней белков, электролитов, соответствующего потенциала на поверхностях форменных элементов крови и эндотелия (феномен взаимоотталкивания);
- Нормального состояния эндотелия – в том числе синтеза анти- и прокоагулянтов, вазодилататоров и вазоконстрикторов в оптимальном соотношении, отрицательного потенциала на не смачиваемой поверхности, отсутствия воспаления, а также морфологической целостности эндотелиальной выстилки, отграничивающей внутри- и внесосудистое пространство.

В гемостазе принимают участие следующие системы:

1. **сосудисто-тромбоцитарный гемостаз (микроциркуляторный, первичный)**, который осуществляется в сосудах микроциркуляции;

2. *коагуляционный* (плазменный) гемостаз (*макроциркуляторный, вторичный*), который осуществляется в сосудах большего диаметра;
3. *антикоагулянтная система* регулирует скорость, интенсивность и динамику свёртывания крови, предотвращая образование чрезмерного количества тромботических масс;
4. *система фибринолиза* отвечает за реканализацию обтурированного тромбом просвета сосуда;
5. *антифибринолитическая система* лимитирует активность системы фибринолиза, тормозя разрушение имеющихся тромботических масс.

В системе гемостаза по мере прогрессирования гестационного процесса происходят адаптационные изменения, с одной стороны, направленные на создание условий для быстрой остановки кровотечения, а с другой — на оптимизацию маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока.

Вопросы для самоконтроля:

1. Перечислите, что относится к компонентам системы гемостаза?
2. Что такое «гемостаз»?
3. За счёт каких механизмов поддерживается жидкое состояние крови?
4. Какие системы принимают участие в гемостазе?
5. Какие общие адаптационные изменения происходят в системе гемостаза во время беременности?

СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Первичный гемостаз запускает все реакции гемостаза в капиллярах, венозных и артериальных сосудах до 100 мкм в диаметре. При травмах и повреждениях в реакцию остановки кровотечения первыми включаются кровеносные сосуды и тромбоциты. На рисунке 1 схематично представлены этапы формирования тромбоцитарной пробки.

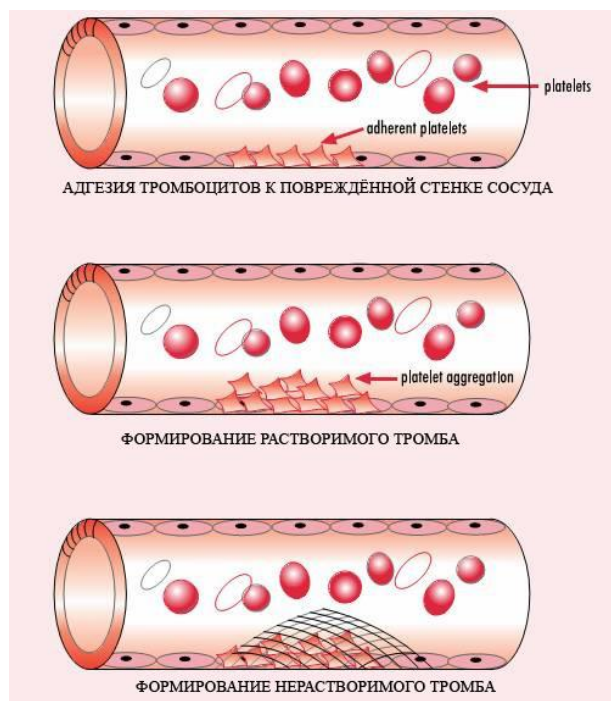


Рис. 1 Этапы формирования
тромба.

Нормальное состояние системы сосудисто – тромбоцитарного гемостаза является залогом физиологического течения беременности, эта же система страдает первой при любых отклонениях от нормы в гестационный период. С нарушениями в этом звене ассоциирован патогенез преэклампсии и плацентарных нарушений. При преэклампсии происходит острое повреждение эндотелия мелких артериальных сосудов (артериол, прекапилляров) и мембран форменных элементов крови (эритроцитов, тромбоцитов и др.), в результате чего нарушаются реологические и коагуляционные свойства крови. Одно из определений **преэклампсии** гласит, что *это острый эндотелиоз, возникающий во второй половине беременности.*

Компоненты первичного (сосудисто – тромбоцитарного) звена гемостаза.

Сосудистая стенка - представлена эндотелиальными и гладкомышечными клетками и межклеточными структурами.

Эндотелий - внутренняя выстилка сосудов, состоящая из эндотелиоцитов (однослойный плоский эпителий), имеющая общую площадь около 900 м² и вес около 1 кг.

Эндотелий представляет собой тонкий мононуклеарный слой, покрывающий всю внутреннюю поверхность стенок сосудистого русла, обладающий способностью регулировать процессы вазоконстрикции и вазодилатации, а также поддерживать сосудисто-тканевой гомеостаз за счёт аутокринных, паракринных и эндокринных влияний. Клетки эндотелия обладают способностью продуцировать **простаглицлин (PGI₂)** – важнейший ингибитор агрегации тромбоцитов, **тканевой активатор плазминогена (t-PA)** – вещество, запускающее процесс фибринолиза, **антитромбин III (AT III)** – основной физиологический антикоагулянт, **оксид азота** – мощный вазодилататор и ряд других субстратов. Основные функции эндотелия и механизмы их реализации представлены в таблице 1.

Таблица 1. Основные функции эндотелия и механизмы, с помощью которых эндотелий осуществляет эти функции.

| Функции эндотелия | Основные механизмы |
|-----------------------------------|---|
| Атромбогенность сосудистой стенки | NO, Pgl ₂ , t-PA, экто-АДФаза, тромбомодулин, аннексин-II и др.факторы |
| Тромбогенность сосудистой стенки | PAI-1, фактор фон-Виллебранда, тканевой тромбопластин и др.факторы |
| Регуляция адгезии лейкоцитов | P-селектин, Y-селектин, ICAM, VCAM и др.молекулы адгезии |
| Регуляция тонуса сосудов | NO, Pgl ₂ , EDHF, эндотелии-1 и др. факторы |
| Регуляция роста сосудов | VEGF, ангиостатины и др. факторы |

В норме эндотелий обладает мощным противосвёртывающим потенциалом за счёт свойства электростатического отталкивания клеток крови от своей поверхности. Эндотелий способен элиминировать из общего кровотока активированные факторы свертывания крови и их метаболиты.

При повреждении эндотелиальные клетки выделяют в кровоток вещества, активизирующие и поддерживающие тромбообразование (тканевой тромбопластин, фактор V, интерлейкин-1, ингибитор активации плазминогена (РАI)) и агрегацию тромбоцитов (фактор Виллебранда, АДФ). Поверхность эндотелиоцитов обладает гемостазиологической полярностью: часть, которая обращена в просвет сосуда несёт на себе противосвёртывающие факторы, а поверхность, обращённая к базальной мембране субэндотелия армирована мощным фактором коагуляции – тканевым тромбопластином. Нарушение функции эндотелия приводит к вазоспазму, нарушению проницаемости сосудистой стенки и патологической активации системы гемостаза.

Биохимические факторы эндотелий - зависимой регуляции гемостаза

Тромбомодулин - специфический мембранный белок – рецептор, располагающийся на поверхности эндотелия, связывает тромбин, через активацию протеинов С и S оказывает антикоагулянтное действие. При развитии осложнений гестации его содержание снижается. С уровнем тромбомодулина положительно коррелируют показатели внутриутробного развития плода, такие как масса плода, показатели плодовой гемодинамики.

Эндотелин (ЕТ) - пептидный гормон из группы цитокинов, в **низких концентрациях** способствует вазодилатации, в **более высоких** - активирует рецепторы на гладких мышечных клетках, стимулируя стойкую вазоконстрикцию. Повышение концентрации эндотелина в крови во время беременности – неблагоприятный прогностический фактор,

свидетельствующий о нарастании эндотелиальной дисфункции, нарушении функции печени и почек.

Оксид азота (NO) - мощный антиагрегант и вазодилататор (за открытие свойства окиси азота выступать в качестве сигнальной молекулы в сердечно-сосудистой системе, Р. Фурчготт, Л. Игнарро и Ф. Мурад были удостоены в 1998 году Нобелевской премии). Известно, что под воздействием ацетилхолина сосуды с сохранённым эндотелием расслабляются, а дезэндотелизированные сосуды - сокращаются. Вещество, выделяющееся из неповреждённого эндотелия под воздействием ацетилхолина и приводящее к вазодилатации - и есть *оксид азота* (EDRF, “эндотелиальный фактор расслабления”).

Во время беременности содержание NO в крови отражает состояние сосудисто – тромбоцитарного гемостаза, кроме того, миорелаксирующие эффекты оксида азота проявляются не только на уровне сосудистой вазодилатации, но и на уровне гладкомышечных клеток матки. По мере прогрессирования срока гестации концентрация NO в крови прогрессивно нарастает, достигая своего максимума к 38-40 неделе. Снижение оксида азота происходит с началом родовой деятельности – как своевременной, так и преждевременной (таблица 2).

Таблица 2. Средние концентрации оксида азота в сыворотке крови во время беременности и вне нее.

| ГРУППА | КОНЦЕНТРАЦИЯ NO (мкмоль/л) | ГРУППА | КОНЦЕНТРАЦИЯ NO (мкмоль/л) |
|-----------------------|----------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| Небеременные | 24,5 | Послеродовый период (1-4 день) | 180,7 |
| I триместр | 115,4 | Послеродовый период (5-8 день) | 132,6 |
| II триместр | 131,7 | Послеродовый период (9-12 день) | 27,4 |
| III триместр (начало) | 187,2 | Преэклампсия | 43,3 |
| III триместр (конец) | 249,7 | | |

Простациклин (PGI₂) – синтезируемый эндотелием простагландин, обладающий антиагрегационным действием за счёт усиления действия аденилатциклазы тромбоцитов.

При обнажении **субэндотелиального слоя** сосуда в прямой контакт с кровью вступает большое количество субэндотелиальных структур, прежде всего коллаген, а также фибронектин, витронектин, ламинин, протеогликаны, гликозаминогликаны, тромбоспондин, фактор Виллебранда, а в местах повреждения или воспаления – фибрин. В результате происходит адгезия тромбоцитов к повреждённому участку и их активация, что запускает весь каскад гемостазиологических реакций, в том числе относящихся к коагуляционному гемостазу.

Коллагены - наиболее распространенные белки в организме человека. Они образуют нерастворимые нити (фибриллы), которые входят в состав межклеточного матрикса соединительных тканей. Типы I, III, IV и V коллагена активируют тромбоциты, воздействуя либо непосредственно на тромбоцитарные рецепторы, либо опосредованно через фактор Виллебранда.

Фактор Виллебранда (vWF) - синтезируется в эндотелиоцитах и мегакариоцитах, секретруется в плазму или в субэндотелиальное пространство, может содержаться в виде пулов хранения в эндотелиоцитах и альфа-гранулах тромбоцитов. Молекулы vWF специфически связываются с мембранными гликопептидами - рецепторами тромбоцитов и коллагеном субэндотелия, в результате чего происходит адгезия (прилипание) тромбоцита к сосудистой стенке при её повреждении. Начиная со второго триместра беременности, отмечается повышение концентрации фактора Виллебранда в крови, которое возвращается к исходным значениям лишь в ранний послеродовой период.

Тканевой фактор (тканевой тромбопластин) - трансмембранный белок, локализованный на клетках субэндотелия (фибробластах, макрофагах, гладких мышечных клетках), на базальной мембране эндотелиоцитов. При связывании фактора VIIa с тканевым тромбопластином формируется

активный комплекс, который в присутствии ионов Ca^{2+} активирует фактор X, запуская тем самым так называемый внешний путь активации системы коагуляционного гемостаза. Этот же белок способен влиять на процессы пролиферации клеток трофобласта через специфические протеаза-активируемые рецепторы. Подробнее о его роли и функции в процессе гестации будет сказано далее.

Тромбоциты представляют собой безъядерные клеточные компоненты крови (красные пластинки), основной функцией которых является обеспечение процесса первичного гемостаза в местах повреждения сосудистого русла. Продолжительность их существования от момента выхода из костного мозга до момента физиологической утилизации в селезёнке составляет от 8 до 10 дней.

Тромбоциты обладают следующими функциями:

- *адгезивной* – «прилипают» к месту повреждения эндотелия или к чужеродной поверхности;

- *агрегационной* - склеиваются в виде сетки с образованием тромбоцитарного тромба, который обеспечивает гемостаз в сосудах малого диаметра (например, при остановке капиллярных кровотечений). Агрегация тромбоцитов имеет две фазы: обратимую и необратимую, когда между тромбоцитами растворяется мембрана и они сливаются в единый конгломерат образуя "белый" тромбоцитарный тромб;

- *ангиотрофической* – осуществляют питание эндотелиальных клеток за счёт передачи собственной цитоплазмы;

- *репаративной* - выделяют тромбоцитарный фактор роста, в результате чего к месту повреждения сосудистой стенки начинают мигрировать и делиться фибробласты, макрофаги, гладкомышечные клетки;

- тромбоциты участвуют в *плазменном гемостазе* - на мембранной поверхности тромбоцитов имеются фосфолипиды, поверхность которых выступает в качестве матрицы в процессе активации и образования комплексов плазменных факторов свертывания;

- в последнее время появились сообщения о роли материнских тромбоцитов на ранних этапах развития беременности. Было выявлено, что хемоаттрактанты, выделяемые тромбоцитами, расположенными в области инвазии трофобласта в просвет спиральных артерий матки, существенно ускоряют и оптимизируют этот процесс. Сниженная активность пула тромбоцитов коррелировала впоследствии с тяжестью плацентарных нарушений.

Тромбоцит в состоянии покоя представляет собой дискообразную безъядерную клетку, цитоплазма которой содержит в виде гранул:

адгезивные белки - фибриноген, фактор Виллебранда, тромбоспондин и витронектин;

ростковые факторы - клеточный гормон роста, тромбоцитарный фактор тромбоцитов IV и преобразующий гормон роста клетки;

факторы коагуляции - кининоген высокой молекулярной массы, фактор XI и ингибитор активатора плазминогена.

гидролитические ферменты и каталазу.

Содержимое гранул секретруется как частично, при обратимой активации, так и полностью - при реакции высвобождения, связанной с необратимой реакцией. Если исследовать тромбоцит в световом микроскопе, то после секреции цитоплазма тромбоцитов выглядит «опустошенной». В не активированных тромбоцитах цитоплазма может выглядеть «опустошенной» при врожденном дефекте заполнения гранул - **синдроме «серых» тромбоцитов**. После секреции гранулы тромбоцитов не восстанавливаются, так как тромбоцит, не содержит клеточного ядра и не способен выполнять синтетические функции.

В норме у небеременных женщин большая часть тромбоцитов циркулирует в неактивном состоянии, чему способствует описанный выше антикоагулянтный потенциал эндотелия. При его повреждении и обнажении субэндотелиальных структур, прежде всего коллагена, происходит активация тромбоцитов с последующей адгезией к поврежденному участку. Тромбоцит

из дискоидной структуры превращается сначала в сферическое, а затем отростчатое тело, секретирующее низкомолекулярные соединения - АДФ, серотонин, ионы кальция, тромбоксан A_2 , фибриноген, тромбоспондин, β -тромбоглобулин, 4-ый тромбоцитный фактор, что в конечном итоге ведёт к формированию белого нерастворимого тромбоцитарного тромба.

Активация системы первичного гемостаза протекает в несколько этапов:

- 1- кратковременный спазм сосуда;
- 2- адгезия тромбоцита к повреждённому участку;
- 3- агрегация тромбоцитов;
- 4- реакция высвобождения тромбоцитов;
- 5- вторичный спазм сосудов;
- 6- консолидация тромбоцитарной пробки;
- 7- ретракция тромбоцитарной пробки.

Активация тромбоцитов осуществляется через специфические мембранные рецепторы тромбоцитов (таблица 3). В качестве индукторов активации, кроме компонентов субэндотелия, могут выступать циркулирующие в крови АДФ, тромбин, адреналин, норадреналин, арахидоновая кислота, серотонин, вазопрессин, ангиотензин и ещё ряд веществ. Последние имеют существенное значение при внутрисосудистой активации кровяных пластинок в рамках патогенеза осложнений беременности.

Протеаза-активируемые рецепторы (PAR) имеют важное значение в развитии гестационного процесса. На клетках трофобласта располагаются специфические рецепторы протеаз - PAR-1, PAR-2 и PAR-4. PAR-1 и PAR-4 активируются после взаимодействия с тромбином, PAR-2 – после взаимодействия с активной формой комплекса коагуляционного гемостаза, инициирующего внешний путь свертывания крови. При этом при активации

PAR-1 отмечается пролиферация клеток трофобласта, а при активации PAR-2 и PAR-4 – противоположный эффект.

Таблица 3. Рецепторы тромбоцитарной мембраны

| Мембранные рецепторы | Агонисты (лиганды) | Число рецепторов на 1 тромбоците | |
|--|----------------------|---|----------------------------------|
| Рецепторы для высокомолекулярных белков | GPIb-V-IX | Фактор Виллебранда, тромбин | 50 000 |
| | GPIIb-IIIa | Фибриноген, фактор Виллебранда, фибрин, фибронектин, витронектин, тромбоспондин | 50 000 |
| | GPIc-IIa | Фибронектин, ламинин | 1000 |
| | VN-R | Витронектин, тромбоспондин | 100 |
| | GPIa-IIa | Коллаген | 1000 |
| | GPIIb | Тромбоспондин | |
| | GPVI | Коллаген | |
| | PAR-1 | Тромбин | |
| | PAR-3 | Тромбин | |
| | PAR-4 | Тромбин | |
| Рецепторы для физиологических стимуляторов | P2-R | АДФ | Выс. афф. 600 Низ. афф. 60000 |
| | α_2 -adr-R | Адреналин | 300 |
| | 5-HT ₂ -R | Серотонин | 50 |
| | H ₁ R | Гистамин | |
| | V ₁ -R | Вазопрессин | |
| | Thr-R (STDR) | Тромбин | 1700-2000 |
| | TP-R | Тромбоксан | 1000-1700 |

До недавнего времени оставался малоизученным механизм тромбообразования, связанный с поступлением в кровь фрагментов клеток – микровезикул. Последние образуются при поступлении в клетку ионов кальция, в результате чего происходит локальное ослабление связи клеточной мембраны с цитоскелетом, его обособление и приобретение данным участком мембраны устойчивого состояния в виде отдельного пузырька – микровезикулы, содержащей цитоплазматические и мембранные белки исходных клеток, в частности, тканевой фактор. Наличие на поверхности везикул фосфатидилсеринов делает возможным связывание с ними плазменных факторов свертывания, их последующую активацию и свертывание крови.

Содержание тромбоцитов на протяжении первых двух триместров беременности колеблется в пределах физиологической нормы с тенденцией к снижению их концентрации в крови. В последнее время появились сообщения о так называемой доброкачественной гестационной тромбоцитопении, когда уровень кровяных пластинок достигает пределов от 80 до 150 x 10⁹ / л. При этом их функциональная активность (агрегация) остается нормальной или даже повышенной, а продолжительность жизни тромбоцитов существенно не изменяется. Сразу после родов отмечается снижение тромбокрита, что связано с естественной кровопотерей и образованием тромбоагрегатов в культях спиральных артерий. В конце первых суток послеродового периода показатели содержания тромбоцитов в крови начинают приходить к исходным значениям за счёт выхода новой генерации производных мегакариоцитов из красного костного мозга.

Реакции **адгезии** и **первичной активации**, в результате которых образуется первичный растворимый тромбоцитарный агрегат, обратимы, но в результате завершения каскада физико–химических превращений, результатом которых становится последующая реакция высвобождения, происходит необратимая **агрегация** кровяных пластинок.

Среди соединений, которые способны активировать тромбоциты, наиболее важными являются коллаген, АДФ и тромбин, образующийся в участке повреждения сосудистой стенки в результате инициации каскада свертывания крови. Веществом, способным инициировать связывание фактора Виллебранда с мембранным гликопротеидом Ib-IX тромбоцитов и таким образом вызывать их агрегацию, является ристоцетин.

Реакцию адгезии к повреждённому участку сосудистой стенки опосредуют гликопротеиды (GP) Ia-IIa и VI, являющиеся рецепторами коллагена, и GP Ib - рецептор фактора Виллебранда. В результате этого процесса тромбоциты закрывают собой эндотелиальный дефект, причем удерживает их в этом месте преимущественно фактор Виллебранда, играющий роль своеобразной «якорной цепи» между коллагеном субэндотелия и мембранными рецепторами тромбоцита. Параллельно процессу адгезии происходит активация тромбоцитов, в результате которой соседние пластинки взаимодействуют («сцепляются») друг с другом, но ещё не сливаются между собой. В результате дегрануляции тромбоцита появляются новые индукторы агрегации – АДФ, фибриноген и ряд других, под влиянием которых тромбоциты склеиваются между собой.

Если количество индукторов агрегации, выделенных в результате первичной активации, окажется недостаточным, процесс будет обратимым. В противном случае дальнейшая активация приведёт к максимальной дегрануляции тромбоцитов, их мембраны сольются и произойдёт необратимая агрегация тромбоцитов – сформируется белый тромб. На образовавшийся конгломерат начнут оседать волокна фибрина (в результате активации коагуляционного звена гемостаза) увлекая за собой другие форменные элементы крови, прежде всего эритроциты – так начнёт формироваться красный тромб.

После образования тромбоцитарной пробки происходит её ретракция – тромбоциты сближаются, гемостатическая пробка уплотняется, становится непроницаемой для плазмы и сыворотки. Выделяется V фактор

коагуляционного гемостаза, который вместе с ионами Ca и Ха фактором стимулируют образование тромбина, происходит переключение механизма гемостаза с сосудисто-тромбоцитарного на коагуляционный. На рисунке 2 отражены основные этапы сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

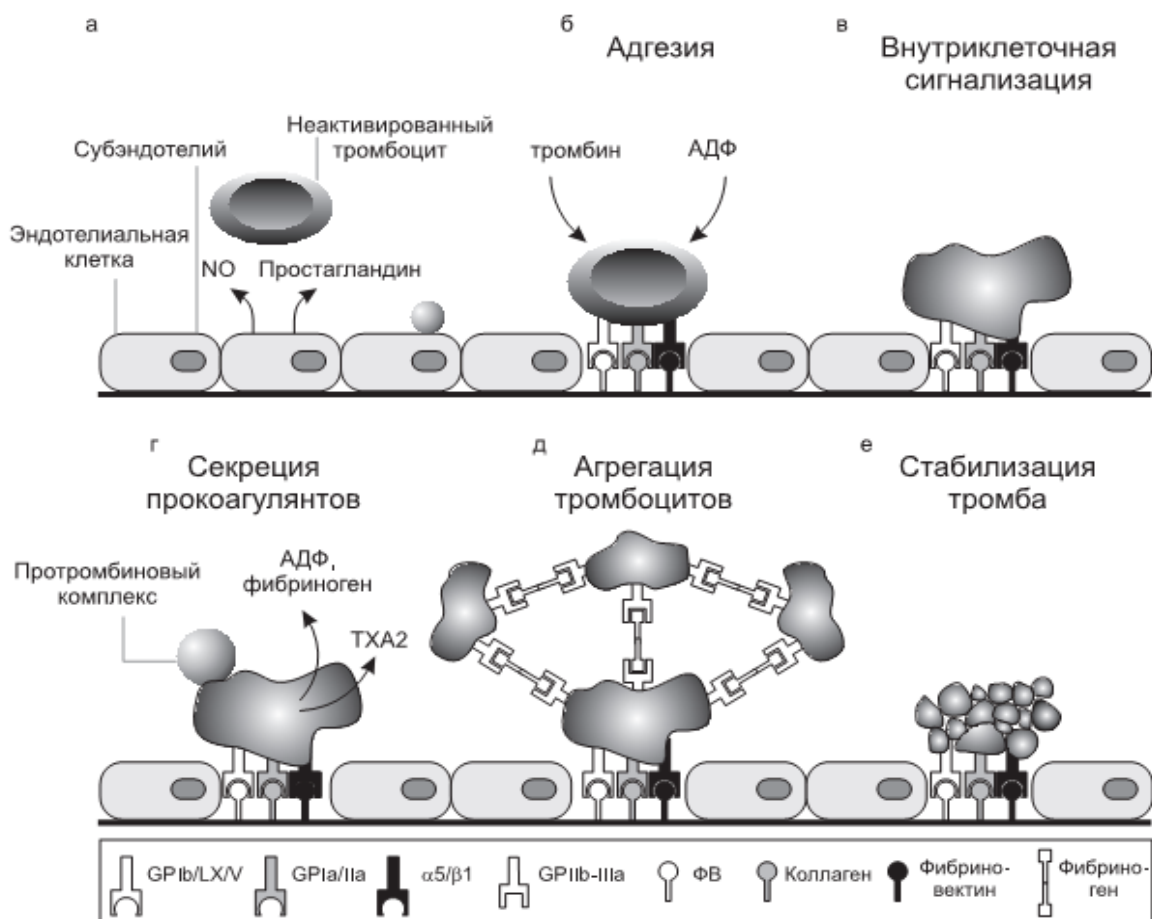


Рис. 2. Схема формирования тромба при повреждении стенки кровеносного сосуда (Bhatt, Topol, 2003).

В клинической практике для оценки первичного звена гемостаза используются методы определения адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов, когда *in vitro* вызывается агрегация тромбоцитов различными индукторами - АДФ (в различных концентрациях), коллагеном, ристомидином, адреналином и рядом других. Результат исследования представлен в виде значения СИАТ - суммирующего индекса агрегации тромбоцитов. У небеременных женщин во II фазу менструального цикла при

использовании в качестве индуктора адреналина (5мМ) он составляет 45-75%, АДФ (5мМ) - 45-75%, коллагена - 40-60%, ристомицина (1,2 мг/мл) - 60-100%.

Данные об изменении количественных показателей тромбоцитов при беременности противоречивы. Сидельникова В.М. с соавт. (2004) не отмечает существенных колебаний уровня тромбоцитов при нормально протекающей беременности, снижение же его ниже 150000/мл предлагается рассматривать как показание к проведению обследования на предмет выяснения причин тромбоцитопении. Того же мнения придерживается Лифенко Р.А. (2009). Данные, полученные А.Д. Макацария с соавт. (2002) свидетельствуют о том, что количество тромбоцитов в крови здоровых беременных достоверно снижается, но не выходит за рамки физиологической нормы, достигая к 40 неделе гестации уровня $195 \pm 4,3 \times 10^9/\text{л}$. Этот феномен, наряду со снижением продолжительности жизни кровяных пластинок, рассматривается как неперенная особенность гестационного процесса. Снижение числа тромбоцитов при нормально протекающей беременности объясняется феноменом повышенной спонтанной агрегации тромбоцитов (Н.В. Яговкина с соавт., 2006). Этот вид агрегации, который *in vitro* проявляется реакцией агрегации тромбоцитов в плазме здоровых беременных женщин без добавления индукторов агрегации, объясняется способностью прогестерона и пролактина оказывать активирующее влияние на кровяные пластинки.

При физиологически протекающей беременности за норму принимается содержание тромбоцитов в пределах $180-350 \times 10^9/\text{л}$, но при выраженной гиперволемической гемодилюции, часто сопровождающей многоплодную беременность, эти показатели снижаются. Выраженное снижение количества тромбоцитов характерно практически для всех видов осложнений беременности и прогрессирования экстрагенитальной патологии.

У небеременных женщин во II фазе менструального цикла 63% тромбоцитов представлены клетками «покоя», 21% - тромбоцитами с низким

уровнем активации, 12% - высокоактивированными тромбоцитами, 4% - дегенеративно-измененными кровяными пластинками. В I и III триместрах беременности обнаруживаются признаки активации адгезивно-агрегационного потенциала тромбоцитов, во II триместре наблюдается некоторое его снижение. У беременных с патологической изокоагуляцией процент активированных тромбоцитов не превышает 31%, а при присоединении преэклампсии, как и в условиях неразвивающейся беременности, количество активированных тромбоцитов резко увеличивается и колеблется в пределах 46-48%.

Агрегация тромбоцитов при физиологической беременности в течение I и II триместра практически соответствует показателям небеременных женщин во II фазу менструального цикла, однако к III триместру величина этого показателя повышается. При развитии осложнений гестации, таких как преэклампсия, задержка развития плода и невынашивание беременности наиболее чувствительным и информативным тестом является агрегационная активность тромбоцитов, индуцированная АДФ. В этих ситуациях отмечается выраженное увеличение спонтанной агрегации тромбоцитов.

Вопросы для самоконтроля:

1. Перечислите, что относится к компонентам первичного звена гемостаза?
2. Как и почему изменяется уровень оксида азота в сосудистой стенке при развитии преэклампсии?
3. Как изменяется содержание фактора Виллебранда в крови во время беременности?
4. Какие методы оценки состояния первичного звена гемостаза используются в клинической практике?
5. Какие общие адаптационные изменения происходят в первичном звене гемостаза во время беременности?

ПЛАЗМЕННЫЙ ГЕМОСТАЗ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Первичный гемостаз способен остановить кровотечение лишь в сосудах малого диаметра с низкой скоростью кровообращения, в больших сосудах, где регистрируется высокая скорость потока, рыхлый тромбоцитарный тромб легко смывается током крови. По этой причине в сосудах с большим давлением на базе тромбоцитарного тромба в результате взаимодействия плазменных факторов формируется фибриновый сгусток, способствующий остановке кровотечения.

В настоящее время в коагулологии – науке о **свёртывании** крови, принято учение о коагуляционном гемостазе, как о последовательном ферментативном процессе, в результате которого происходит каскадная активация факторов свёртывания крови, кульминацией которой служит образование нерастворимого фибринового сгустка. Параллельно этому процессу активируется фибринолитическая система, обеспечивающая лизис фибринового сгустка, когда опасность кровотечения минует. Противосвертывающие системы (антитромбин III, протеина C и ряд других протеинов) проводят тонкое регулирование механизма свертывания и фибринолиза, ограничивая образование сгустка местом повреждения, не допуская диссеминации процесса.

В настоящее время все плазменные факторы свертывания, находящиеся в крови в неактивном состоянии, обозначаются римскими цифрами в порядке их открытия (таблица 4). Большая часть из них синтезируется в гепатоцитах печени и постоянно циркулирует в плазме крови в неактивной форме проферментов, для активации которых требуется определённое воздействие. Неотъемлемыми факторами свертывания крови являются ионы кальция и 3-й тромбоцитарный фактор, а также калликреин-кининовая система, компоненты системы комплемента, моноциты и эритроциты.

Таблица 4. Факторы свёртывания крови

| № | НАЗВАНИЕ ФАКТОРА |
|------|---|
| I | Фибриноген |
| II | Протромбин |
| III | Тканевой тромбопластин |
| IV | Ионы кальция |
| V | Ас-глобулин, проакцелерин |
| VI | Проконвертин |
| VIII | Антигемофильный глобулин А (АГГ) |
| IX | Антигемофильный глобулин В, фактор Кристмасса |
| X | Фактор Стюарта-Прауэра |
| XI | Антигемофильный глобулин С, РТА-фактор |
| XII | Фактор Хагемана, контактный фактор |
| XIII | Фибрин-стабилизирующий фактор, фибриназа |
| | Фактор Флетчера, плазменный прекалликреин |
| | Фактор Фитцджеральда-Фложак, высокомолекулярный кининоген |
| | Фактор фон Виллебранда |

Если факторы свёртывания крови из неактивных (проферментов) становятся активными ферментами, то к их обозначению добавляется буква «а» (например, X — неактивная форма фактора свертывания Стюарта-Прауэра, X_a - его активная форма). Некоторые факторы свертывания называют по выполняемой ими функции (например, факторы VIII и IX— антигемофильными глобулинами А и В), по фамилиям больных с впервые обнаруженным у них дефицитом соответствующего фактора (например, X — фактор Стюарта — Прауэр, фактор XII — фактор Хагемана и др.), реже по фамилиям исследователей (фактор XI — фактор Розенталя и др.).

На основании функциональных и структурных характеристик факторы свертывания могут быть сгруппированы следующим образом:

1. Сывороточные протеазы – энзимы
 - витамин К зависимые: II, VII, IX, X
 - система контакта: XI, XII, прекалликреин
2. Трансамидазы: XIII
3. Кофакторы:

- плазмы: V, VIII, высокомолекулярный кининоген, фибриноген
- тканей: тканевый фактор

Ферменты контактной системы синтезируются в печени и не зависят от витамина К.

Факторы II, VII, IX, X также синтезируются в печени, но их участие в процессе свертывания зависит от присутствия витамина К, без которого они не могут связываться с фосфолипидной поверхностью.

Ф. XIII – трансамидаза, которая стабилизирует мономеры фибрина, синтезируется в печени, не зависит от витамина К.

В процессе свертывания крови участвуют кофакторы (например, гепарин) - белки, ускоряющие в 1000-10000 раз скорость взаимодействия между активными ферментами и их субстратами, синтезируются в печени.

В настоящее время для упрощения понимания информации о взаимодействии различных компонентов плазменного гемостаза между собой принята каскадная теория, согласно которой на первом этапе свертывания крови происходит активация тромбина (через наружный или внутренний путь активации), далее под влиянием тромбина фибриноген превращается сначала в фибринмономер, затем – фибрин – полимер, который впоследствии стабилизируется в нити фибрина при участии XIII фактора. Для активации внешнего пути активации каскада коагуляции необходимо повреждение сосудистой стенки, благодаря чему кровь начинает контактировать с тканевым фактором. Внутренний путь свертывания реализуется при активации факторов, находящихся в крови даже в физиологическом состоянии и начинается с ф. XII.

Плазменные факторы гемостаза

Фактор Флетчера — плазменный прекалликреин, участвует в реакциях коагуляции, под влиянием фактора XIIa, трансформируется в активную форму – калликреин, который активирует факторы VII и IX. Тем

самым он связывает внутреннюю и внешнюю системы активации фактора X. Дефицит фактора Флетчера, подобно недостатку фактора Хагемана, клинически ничем не проявляется.

Фактор Фитцджеральда (Фитцджеральда — Фложе) — высокомолекулярный кининоген плазмы (ВМ-кининоген), который переводится калликреином в кинин и участвует в активации фактора XI, ускоряя действие на последний фактора XIIa. Дефицит встречается редко и не проявляется в виде нарушений гемостаза.

Фактор XIII — фибринстабилизирующий фактор, фибриназа. В плазме находится в виде профермента, соединенного с фибриногеном. Фактор XIII под влиянием тромбина превращается в активную форму (XIIIa), которая обеспечивает поперечное соединение мономерных единиц фибрина в фибрин-полимеры. Снижение уровня ф. XIII наблюдается у больных с врожденным дефицитом, а также как вторичный синдром при тяжелых поражениях печени, сепсисе, лучевой болезни, после тяжелых операций. Клиническая картина дефицита ф. XIII проявляется тяжелым геморрагическим синдромом, при этом продолжительность кровотечения может достигать 12 – 36 часов.

Фактор XII — фактор контакта Хагемана - “инициатор” внутреннего пути коагуляции, активирует прекалликреины плазмы, которые превращаются в ферменты калликреины, освобождающие кинины, служит активатором фибринолиза.

Фактор XI — PTA (plasma thromboplastin anticedent) — плазменный предшественник тромбопластина - активируется при участии факторов XIIa, Флетчера и Фитцджеральда, является компонентов внутреннего пути активации системы гемостаза. Врожденная недостаточность ф. XI наследуется по аутосомно-рецессивному типу, выявляется у мужчин и женщин, характеризуется кровоточивостью после травм и операций.

Фактор X - фактор Стюарта - Прауэр - вырабатывается в печени в неактивном состоянии при участии витамина K. В современной схеме

свертывания крови активный фактор X — Xa относится к основному фактору **протромбиназы**, преобразующей протромбин в тромбин. В активную форму фактор X превращается под действием факторов VIIa (внешний, тканевый путь образования протромбиназы) или под влиянием фактора IXa вместе с фактором VIIIa и фосфолипидом при участии ионов кальция (внутренний, кровяной путь образования протромбиназы). Кроме того, ф. X активируется трипсином и ферментом из яда гадюки. Для обеспечения гемостаза достаточно 10 % фактора X. Вследствие врожденного недостатка фактора X, наследуемого по аутосомному типу, возникает болезнь Стюарта — Прауэр, которая встречается как у мужчин, так и у женщин. Содержание фактора X снижено в крови больных с поражениями печени, недостатком витамина K, системным амилоидозом, миеломной болезнью, туберкулезом, получающих непрямые антикоагулянты.

Фактор IX — Кристимас-фактор, антигемофильный глобулин B, его дефицит вызывает гемофилию B. Ф. IX образуется в печени, поэтому его содержание снижено в крови больных гепатитами, циррозами печени, а также у пациентов, принимающих производные дикумарина. Функция ф. IXa — активация ф. X в присутствии ионов кальция, анионных фосфолипидных мембран и кофактора — ф. VIIIa (комплекс **теназа**).

Фактор VIII — антигемофильный глобулин A, или плазменный тромбопластический фактор A. Под влиянием тромбина или ф. Xa фактор VIII диссоциирует от ф. Виллебранда и переходит в активную форму VIIIa. Функция ф. VIIIa заключается в том, что в качестве кофактора ф. IXa он активирует ф. X и многократно ускоряет процесс свертывания плазмы крови при активации внутреннего пути гемостаза.

Ген, регулирующий синтез ф. VIII, подвержен частым мутациям, что приводит к образованию функционально неполноценного фактора и к возникновению тяжелого наследственного заболевания — гемофилии A, которая встречается у 1 из 10000 мужчин. Заболевание характеризуется спонтанными, нередко смертельными кровотечениями, кровоизлияниями в

суставы, ведущими к ранней инвалидности. Уже при снижении дефицитного фактора до 30% (норма – 50-200%) заболевание проявляется в скрытой форме и обнаруживается после оперативных вмешательств в виде профузных кровотечений. При беременности содержание этого фактора увеличивается, достигая 500% от исходного уровня.

Фактор VII - проконвертин, или конвертин, — синтезируется в печени при участии витамина К, является элементом протромбинового комплекса и главным фактором внешней системы свертывания, который активируется при взаимодействии со своим кофактором – тканевым фактором или **тканевым тромбопластином**. Фактор VIIa в циркулирующей крови активирует фактор X и вызывает быстрое образование тромбина. Повышенный уровень ф. VII коррелирует с высоким содержанием жиров в диете и является фактором развития ишемических кардиоваскулярных осложнений. У больных с поражением печени и у подвергаемых лечению антикоагулянтами непрямого действия активность ф. VII снижается. Врожденным недостатком ф. VII обусловлено развитие геморрагического диатеза (болезни Александера).

Фактор V — проакселерин, лабильный фактор, или Ас-глобулин, — образуется в печени, но, в отличие от других печеночных факторов протромбинового комплекса (II, VII, IX и X), не зависит от витамина К, присутствует в плазме, в гранулах тромбоцитов. С последними связано до 25% его активности. Связанный с мембранами ф. Va функционирует как рецептор для ф. Ха, с которым в присутствии ионов кальция образует **протромбиназу**, осуществляющую преобразование протромбина в тромбин. При дефиците фактора V в различной степени нарушаются внешний и внутренний пути образования протромбиназы. Ф. Va инактивируется активированным **протеином С** (компонент антикоагулянтной системы). В 1993 г. была выявлена мутация ф. V (Лейден), которая делает фактор нечувствительным к ингибированию активированным протеином С, что существенно повышает риск тромбозов.

Фактор IV — ионы кальция — необходимы для взаимодействия факторов свертывания с фосфолипидной поверхностью клеток. Без кальция нарушается агрегация тромбоцитов и ретракция кровяного сгустка. Ионы кальция ингибируют фибринолиз. У здоровых людей фактор IV определяется в концентрации 2—2,75 ммоль/л.

Фактор III — тканевый тромбопластин (неактивная тканевая протромбиназа, апопротеин С—термостабильный липопротеид). Он участвует в локальном гемостазе. Его много в легких, тканях мозга, сердца, кишечника, матки, в эндотелии. При контакте с плазменными факторами (VIIa, IV) способен активировать фактор X, что делает его ключевым фактором для внешнего пути образования протромбиназы. Содержание тканевого тромбопластина в крови резко повышается при разрушении тканей, повреждении эндотелия, травматичном выполнении наружно—внутреннего массажа послеродовой матки. Большая локальная концентрация тканевого тромбопластина в маточном кровотоке сразу после отделения последа, на фоне маточных сокращений, способствует быстрой остановке послеродового кровотечения. В то же время обильное поступление тканевого тромбопластина в кровоток родильницы, что отмечается при грубых манипуляциях во время определения признаков отделения последа, его выжимании, ручном отделении и выделении последа, может спровоцировать тяжёлые расстройства коагуляции как на местном, так и органном уровне, вплоть до развития коагулопатических маточных кровотечений и ДВС.

Фактор II (протромбин) — предшественник тромбина, концентрация его в плазме — 100 мкг/мл, период полужизни — 96 ч. Фактор витамин К — зависимый, синтезируется в печени, при нарушении её функции концентрация протромбина в крови снижается. Под действием **протромбиназы** из неактивного протромбина образуются α , β , γ -тромбины:

- ✓ α -тромбин обладает сильной свертывающей активностью в отношении фибриногена, но быстро нейтрализуется

антитромбином III (АТ III - компонент противосвёртывающей системы);

- ✓ β -тромбин резистентен по отношению к гепарину и АТ III;
- ✓ γ -тромбин не имеет свертывающей активности, но ему присуще эстеразное и фибринолитическое действие.

Образование из протромбина тромбина является центральным событием процесса свертывания крови. Небольшое количество ф. Ха, образованное в результате активации наружного или внутреннего пути коагуляционного гемостаза, приводит к образованию очень небольшого количества тромбина, которое легко разрушается антитромбином III. Импульс сразу усиливается, когда тромбин связывается с тромбоцитами. При этом неактивный ф. V преобразуется в активный ф. Va - кофактор, необходимый для образования комплекса протромбиназы на мембране активированных тромбоцитов.

Фактор I свертывания крови фибриноген – гликопротеин, находится в растворенном состоянии в плазме крови и в тканях. Образование фибрина и его стабилизация представляют собой финальный этап формирования тромба, при котором растворимый фибриноген превращается в нерастворимый фибрин под действием тромбина и фактора XIII. Фибриноген синтезируется клетками печени и поступает в кровь под названием фибриноген А.

Во время беременности, на фоне общего увеличения коагуляционного потенциала, содержание фибриногена увеличивается в зависимости от срока гестации, начиная с третьего месяца, и достигает величин, в два – три раза превышающих исходное значение. Подобные изменения, характерные для активации системы гемостаза, касаются всех факторов свёртывания, кроме X и XIII. Это обусловлено специфической адаптацией гемостаза к беременности и имеет целью как оптимизацию кровотока в маточно-плацентарной системе, так и быструю остановку кровотечения из плацентарной площадки после отделения плаценты.

При воздействии тромбина от фибриногена сначала отщепляются пептиды А, образуя дес-А-мономеры фибрина (неполноценные мономеры фибрина), при дальнейшем воздействии, отщепляются пептиды В и возникают дес-АВ-мономеры, или фибрин-мономеры. Путём образования связей между фибрин-мономерами формируются димеры, тримеры и так далее до образования фибрин-полимеров (рисунок 3).

Все эти соединения легко растворимы и имеют консистенцию геля (фибрин S, soluble). Для стабилизации фибрина S необходима фибриназа - фактор XIIIa, благодаря которой формируется нерастворимый фибрин (фибрин I, insoluble). Полимеризация мономеров фибрина возможна только при большой их концентрации, обусловленной большим количеством тромбина, в противном случае мономеры фибрина формируют короткоцепочечные полимеры, циркулирующие в крови как растворимые комплексы мономеров фибрина (РФМК).

СХЕМА ПРЕВРАЩЕНИЯ ФИБРИНОГЕНА В ФИБРИН



Рис. 3. Образование фибрина.

Факт обнаружения РФМК имеет диагностическое значение, так как их наличие свидетельствует об активации свертывания вплоть до появления тромбина; при беременности появление небольшого количества РФМК с 8 недели свидетельствует о физиологической активации системы гемостаза.

В акушерстве существует понятие *фибриноида*, чаще с этим термином приходится сталкиваться в тех ситуациях, когда речь идёт о «старении» плаценты. Старение плаценты бывает физиологичным – когда степень зрелости по данным УЗИ исследования соответствует гестационному сроку (в таких ситуациях уместнее употреблять термин «созревание»), и патологическим, когда степень зрелости плаценты опережает или отстаёт от срока беременности.

В настоящее время принято выделять два вида фибриноида - фибриноид фибринового типа (*fibrin type fibrinoid*) и фибриноид матричного типа (*matrix tipe fibrinoid*). Фибриноид фибринового типа – производное материнского и плодового фибриногена, функции его заключаются в формировании межворсинчатого пространства, закрытии дефектов трофобласта, реализации транспортной и иммунной функции (полагают, что содержащиеся в нём сиаловые кислоты предохраняют содержащиеся в трофобласте гены эмбриона/плода от распознавания иммунной системой матери). Фибриноид матричного типа – продукт секреции вневорсинчатого трофобласта, содержащий единичные окруженные матриксом трофобластические клетки, его биологическая роль проявляется в процессах инвазии. На ранних этапах развития беременности фибриноид выполняет адгезивную функцию, способствуя прикреплению к маточной стенке, позднее он является фактором, ограничивающим вторую волну инвазии трофобласта.

Фазы плазменного гемостаза.

В процессе плазменного гемостаза выделяют 3 фазы:

I фаза – образование протромбиназы. Различают внутренний и внешний пути формирования протромбиназы, о чём говорилось выше.

II фаза — образование тромбина. В эту фазу протромбиназа вместе с факторами коагуляции V, VII, X и IV переводит неактивный ф. II (протромбин) в активный ф. IIa — тромбин. Эта фаза продолжается 2-5 сек.

III фаза — образование фибрина. Тромбин отщепляет от молекулы фибриногена по два пептида А и В, переводя его в фибрин-мономер, который в свою очередь полимеризуются сначала в димеры, затем в растворимые олигомеры и в конечном итоге - в фибрин-полимер.

Генерализации реакции тромбообразования по всему сосудистому руслу препятствуют антикоагулянтный потенциал крови и активация фибринолитической системы.

Первая фаза плазменного гемостаза самая долгая. Она включает взаимодействие целого ряда плазменных факторов, как по внутреннему механизму, так и по внешнему. Внешний механизм короче, по сравнению с внутренним.

При активации по **внешнему пути свёртывания крови** в кровоток поступает тканевой тромбопластин (III фактор), образующийся в результате разрушения клеток (массивные травмы и операции, ожоги, сепсис, роды и т.д.). Соединение тканевого тромбопластина с фактором VII и ионами кальция приводит к активации протромбиназы. Время, необходимое на образование фибрина при попадании в кровоток тканевого тромбопластина, составляет менее 15 секунд (рисунок 4).

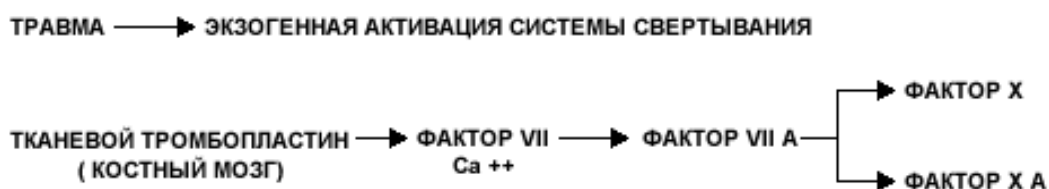


Рис. 4. Внешний пути формирования протромбиназы.

Внутренний путь активации более сложен и длителен. Фактор Хагемана (XII фактор) активируется при контакте с чужеродной

поверхностью, иммунными комплексами, адреналином и т.д. Активированный XII фактор запускает целый каскад активаций, происходящий на фосфолипидных матрицах с участием ионов кальция. В этом каскаде каждый активированный фактор приводит к активации следующего - XI, IX, XIII, V, X. Конечным этапом этого каскада является образование протромбиназы. Внутренний путь активации занимает 3-5 минут.

Вторая фаза — тромбинообразования, осуществляется при взаимодействии протромбиназного комплекса с протромбином в присутствии V, VII факторов, когда происходит образование активного фермента – тромбина.

Третья фаза — образование фибрина происходит при взаимодействии тромбина с фибриногеном, когда от последнего отщепляются фрагменты (фибринопептиды А и В) и оставшиеся фрагменты молекулы фибриногена склеиваются между собой в линейную последовательность (растворимые фибрин-мономерные комплексы - РФМК). Линейные молекулы соединяются между собой, образуя сетчатую структуру (фибрин-полимерные комплексы или «растворимый» фибрин). Под действием фибринстабилизирующего фактора (XIII) происходит уплотнение сетчатого фибринового сгустка и консолидация тромба («нерастворимый» фибрин). Одновременно в сгустке оказываются тромбоциты, эритроциты и лейкоциты, вовлекаемые в тромб нитями фибрина. В конечном итоге образуется «красный кровяной» тромб, осуществляющий остановку кровотечений. Далее тромб подвергается ретракции (уплотнению за счет белка ретрактозима тромбоцитов) и фибринолизу, параллельно с этим в стенке сосуда развиваются репаративные процессы, завершающиеся полным восстановлением целостности. В целом схема плазменного гемостаза представлена на рисунке 5.

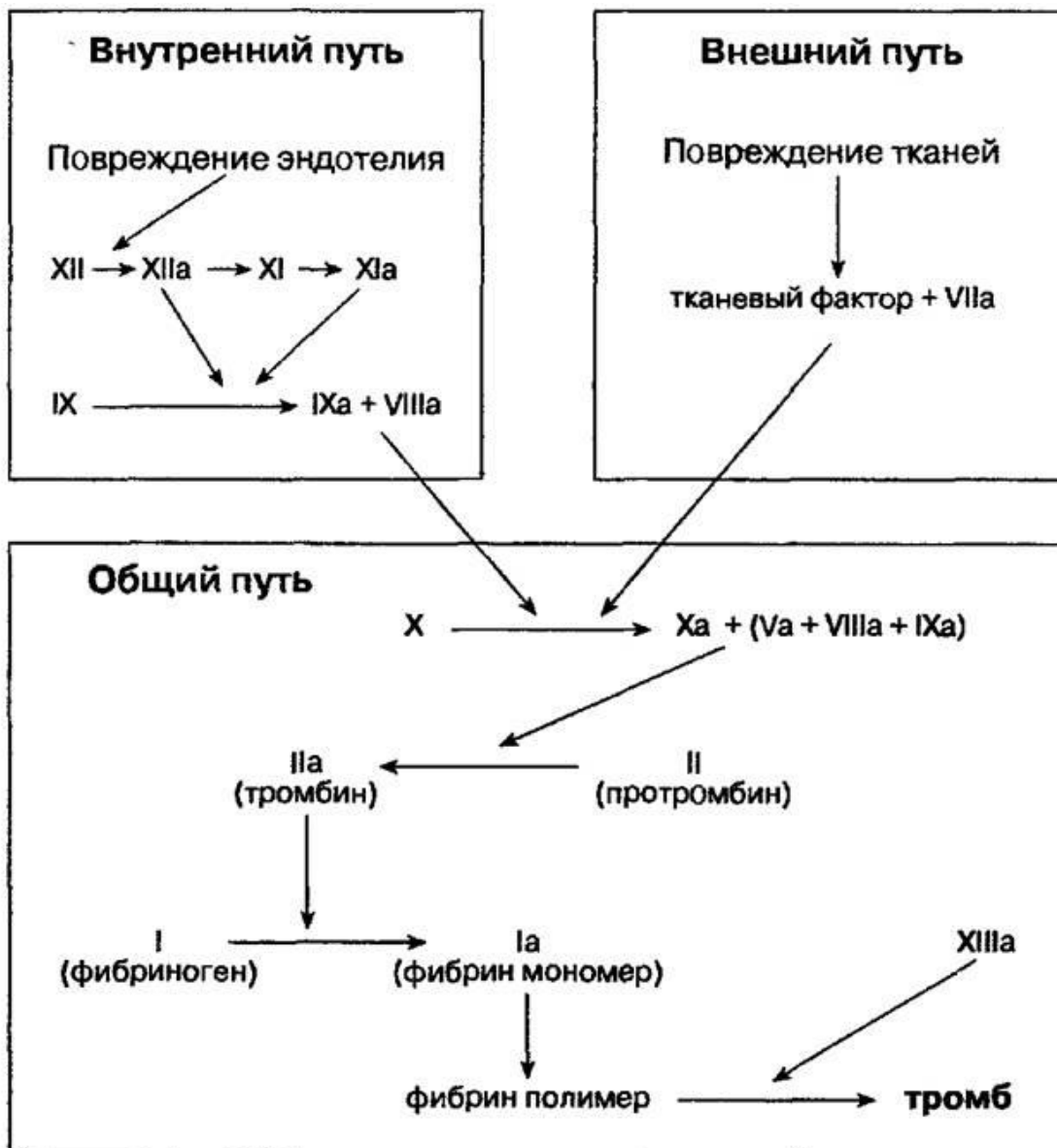


Рис. 5. Схема плазменного гемостаза.

При беременности отмечается рост уровней тромбин-антитромбинового комплекса (ТАТ) и протромбина, что указывает на повышение свертывающей активности крови, увеличивается активность фактора VIII, в том числе у пациенток – кондукторов гемофилии и болезни Виллебранда. Снижение наблюдается в концентрационных показателях XI фактора (в конце беременности) и фактора XIII. Достоверных объяснений последнему феномену пока не найдено.

Таким образом, во время нормально протекающей беременности отмечается интенсификации процесса внутрисосудистого фибринообразования, что объясняется физиологически обоснованной

потребностью быстрой остановки кровотечения после рождения последа. Отсутствие такого сдвига, когда показатели гемостаза во II-III триместре беременности соответствуют нормальным показателям небеременной женщины во II фазе менструального цикла, может свидетельствовать о синдроме дезадаптации системы гемостаза (синдроме изокоагуляции). В результатах лабораторных гемостазиологических тестов обнаруживается увеличенное содержание тромбина, иногда - приобретенная резистентность активированного протеина С, укорочение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Параллельно этим процессам фиксируется увеличение уровня концентрации протромбинового комплекса, измеряемого как международное нормализованное отношение (МНО), причём его значения менее 0,9 представляются физиологическим. Всё это создаёт предпосылки для формирования депозитов фибрина и отложения их в местах с низкой скоростью и нелинейностью кровотока – то есть в межворсинчатом пространстве, что в свою очередь нарушает трофику в фетоплацентарной системе и вызывает формирование симптомокомплекса плацентарных нарушений.

Вопросы для самоконтроля:

1. Перечислите, что относится к компонентам коагуляционного звена гемостаза?
2. Как и почему изменяется уровень фибриногена крови во время физиологически протекающей беременности?
3. Какие функции выполняет белок - фибриноид во время беременности?
4. Какие методы оценки состояния коагуляционного звена гемостаза используются в клинической практике?
5. Какие общие адаптационные изменения происходят в коагуляционном звене гемостаза во время беременности?

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Роль антикоагулянтной системы гемостаза, в том числе во время беременности, заключается в поддержании жидкого агрегатного состояния крови в норме и ограничении процесса тромбообразования при реализации гемостатической функции.

Антикоагулянты делятся на:

- первичные, которые синтезируются в организме постоянно, выделяются в кровоток и взаимодействуют с активными факторами, не допуская свертывания крови;
- вторичные, которые образуются в процессе свертывания крови и постоянно в кровотоке не присутствуют.

К первичным (физиологическим) антикоагулянтам относятся антитромбин III (вместе со своим кофактором - гепарином), протеины C и S, недавно открытый ингибитор тканевого пути свёртывания — TFPI, α_2 -макроглобулин, антитрипсин и другие (таблица 5).

В процессе свертывания крови и фибринолиза из факторов свёртывания и других белков также образуются вещества, обладающие антикоагулянтной активностью (вторичные, патологические антикоагулянты):

1. антитромбин I (фибрин) – после образования из фибриногена, он сорбирует на себе тромбин, переводя его в неактивное состояние – метатромбин.
2. дериваты протромбина – это фрагменты, образующиеся на этапе превращения протромбина в тромбин.
3. фибринопептиды – продукты, образующиеся на этапе превращения фибриногена в фибрин, прежде всего, фибринопептиды А и Б.
4. продукты деградации фибриногена плазмином (ПДФ).

Таблица 5. Основные первичные физиологические антикоагулянты

| Наименование антикоагулянта | Механизмы действия |
|---|---|
| Антитромбин III (АТ III) | Прогрессивно действующий ингибитор тромбина, фактора Ха и в меньшей степени других ферментных факторов свертывания. |
| Гепарин | Кофактор АТ III. Сульфатированный полисахарид, образующий комплексы с АТ III, переводящий последний в быстродействующий антикоагулянт |
| Кофактор гепарина II | Слабый антикоагулянт, действие которого выявляется в присутствии гепарина после удаления из плазмы АТ III |
| Протеин С | Витамин К-зависимая серин-амидаза, инактивирующая факторы VIIa и Va; эндогенный активатор плазминогена. Активируется тромбином и комплексом "тромбомодулин-тромбин" |
| Протеин S | Витамин К-зависимый кофактор протеина С |
| Тромбомодулин | Гликопротеин, фиксированный на цитоплазматической мембране эндотелия. Связывает и инактивирует тромбин, но не ослабляет его активирующего действия на протеин С |
| Ингибитор тканевого пути свертывания (TFPI) | Ингибитор комплекса "тканевой фактор-фактор VIIa-фактор Ха-Ca ²⁺ " |
| "Контактные ингибиторы" (фосфолипидный, плацентарный) | Нарушают активацию внутреннего механизма свертывания (комплексы факторов XII и XI) |
| Антитромбопластины α ₂ -макроглобулин | Ингибиторы комплекса факторов III - VIIa. Слабый ингибитор тромбина, плазмина, калликреина |
| α ₂ -антитрипсин 1 | Ингибитор тромбина, факторов IXa, XIa, XIIa, плазмина |
| Ингибитор комплемента 1 (Анти-С1) | Ингибитор тромбина, факторов IXa, XIa, XIIa, плазмина |
| Ингибиторы полимеризации фибрин-мономеров | Тормозят образование фибрина |

Антикоагулянты

Антитромбин III - белок синтезируемый в печени, связывается с инактивируемыми сериновыми протеазами через каскад свёртывания, относится к медленным антикоагулянтам. 80% всей антикоагулянтной

активности крови приходится на АТ-III (ингибирует II, VII, IX, X, XI, XII факторы свертывания, прекалликреин и калликреин), но в процессе свертывания крови резервы его обычно быстро истощаются: на инактивацию факторов свертывания, образующих в результате активации 1 молекулы XII фактора, требуются 5 молекул АТ-III. Кинетика такого взаимодействия может быть значительно ускорена добавлением гепарина.

Гепарин связывается с центрами антитромбина III и действует как регулятор. После образования комплекса протеазы с антитромбином III гепарин высвобождается и может связываться с другими молекулами антитромбина III. Такое «каталитическое» ускорение активности антитромбина III гепарином названо гепарин-кофакторной активностью, которая требуется для полного антикоагулянтного действия гепарина в плазме. **Гепарин сам по себе, в отсутствии АТ-III, не оказывает никакого антикоагулянтного действия.**

При беременности концентрация АТ III снижается, параллельно снижается и его активность, лишь незадолго до родов некоторые авторы отмечают некоторое повышение этих показателей. Вместе с тем снижение уровня антитромбина III при беременности менее 70 % является значимым фактором риска по развитию венозных тромбоэмболических осложнений.

Выделены 3 типа **врожденного дефицита антитромбина III:**

1. снижение концентрации и функциональной активности,
2. снижение только функциональной активности при нормальном содержании ингибитора,
3. снижение только гепарин-кофакторной активности при нормальной активности и концентрации.

Причинами приобретенного дефицита антитромбина III являются:

- снижение синтеза, в том числе при заболеваниях печени,
- пассивная потеря с биологическими жидкостями при кровопотере, повышенной сосудистой проницаемости и нефротическом синдроме (в результате экскреции ингибитора с мочой),

- снижение за счет потребления при активации свертывающей системы,
- снижение при применении оральных контрацептивов,
- снижение на фоне введение нефракционированного гепарина.

Протеин С - это профермент витамин К-зависимой протеиназы, активируется тромбином. Инактивирует Va и VIIIa факторы, обладает антикоагулянтной и фибринолитической активностью за счёт повышения уровня тканевого активатора плазминогена (15% антитромбиновой активности крови, действует медленнее чем АТ-III, но сохраняется в кровотоке дольше). В норме уровень протеина С составляет 65-145%. При беременности он несколько повышается и составляет 70-150%, еще больше он повышается в послеродовом периоде.

Нарушения в системе протеина С вызывают тромбозы различной локализации. Приобретенный дефицит протеина С наблюдается при печеночной недостаточности, острых ДВС-синдромах, септических состояниях.

Протеин S - неэнзиматический кофактор протеина С в инаktivации факторов Va и VIIIa, обладает своей независимой от протеина С антикоагулянтной активностью. Протеин S, так же, как и протеин С, зависим от витамина К и синтезируется в печени. В кровообращении он существует в 2 формах - свободного протеина S и связанного с C4-компонентом комплемента. В норме 60-70% протеина S связано с C4-компонентом комплемента - регулятором классического пути системы комплемента. В норме уровень протеина S в плазме составляет 80-120%. При беременности уровень и свободного, и связанного протеина S снижен и составляет 60-80%.

Необходимо отметить, что наряду с дефицитом АТ III, дефицит протеина S и протеина С при беременности являются независимыми значимыми факторами риска по развитию венозных тромбоэмболических осложнений и требуют соответствующих мер фармакологической профилактики.

Вопросы для самоконтроля:

1. Перечислите, что относится к компонентам антикоагулянтной системы гемостаза?
2. Как и почему изменяется уровень антитромбина III во время физиологически протекающей беременности?
3. Каким образом гепарин реализует свои антикоагулянтные свойства?
4. Какие методы оценки состояния антикоагулянтной системы гемостаза используются в клинической практике?
5. Какие общие адаптационные изменения происходят в антикоагулянтной системе гемостаза во время беременности?

ФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Фибринолитическая система плазмы состоит из плазминогена (профермент), пламина (фермент), активаторов плазминогена и соответствующих ингибиторов, последние относятся к антифибринолитической системе. Фибринолиз может быть двух видов: первичный и вторичный. Основная роль фибринолиза сводится к удалению образовавшегося фибрина из сосудистого русла.

Механизм первичный фибринолиза запускается гиперплазминемией, наблюдающейся при поступлении в кровь больших количеств активаторов плазминогена. Вторичный фибринолиз развивается в ответ на внутрисосудистое свертывание крови, вызванное поступлением в кровоток тромбопластических веществ. В свернувшейся крови здоровых лиц фибринолиз выражен слабо, что связано с высоким содержанием антиплазминов и других ингибиторов.

После стабилизации фибрина начинаются два основных процесса посткоагуляционной фазы — спонтанный фибринолиз и ретракция, приводящие в итоге к формированию полноценного окончательного тромба. В норме эти два процесса протекают параллельно. Физиологический спонтанный фибринолиз и ретракция способствуют уплотнению тромба и выполнению им гемостатических функций. В этом процессе активное участие принимают плазминовая (фибринолитическая) система и фибриназа (фактор XIIIa).

Спонтанный (естественный) фибринолиз отражает сложную реакцию взаимодействия между компонентами плазминовой системы и фибрином. Плазминовая система состоит из четырёх основных компонентов: плазминогена, пламина (фибринолизина), активаторов проферментов фибринолиза и его ингибиторов. Нарушение соотношений компонентов плазминовой системы приводит к патологической активации фибринолиза.

Компоненты фибринолитической системы

Пламиноген - белок, широко распространенный в организме, активный фермент, принимающий участие, как в первичном, так и во вторичном фибринолизе. Пламиноген может активироваться до пламина различными путями, наиболее важным из которых является активация природным тканевым активатором, который синтезируется и высвобождается эндотелиальными клетками. Активировать пламиноген могут такие внешние активаторы, такие как стрептокиназа из гемолитического стрептококка и урокиназа - природный активатор из почек. Концентрация пламиногена в крови может снижаться при заболеваниях почек, печени, фибринолитических кровотечениях, а повышаться - при злокачественных заболеваниях, туберкулезе и облучении рентгеновскими лучами.

Потребление пламиногена наблюдается как при первичном, так и при вторичном фибринолизе. Вторичный фибринолиз, связанный с ДВС, является наиболее важной причиной потребления пламиногена. С другой стороны, первичный фибринолиз, включающий только фибринолитический механизм, также вызывает быстрое потребление циркулирующего фермента.

Преобразование пламиногена в пламин катализируется *активаторами пламиногена* и строго регулируется различными *ингибиторами*. Последние инактивируют как пламин, так и активаторы пламиногена.

Большинство исследователей считают, что содержание пламиногена в общем кровотоке беременных увеличивается параллельно сроку гестации, но вместе с тем при беременности наблюдается некоторое снижение локальной внутриматочной фибринолитической активности, зависящее от активности активаторов пламиногена, а также от уровня ингибиторов активаторов пламиногена, что обусловлено необходимостью сохранения фибриноида в плодово-плацентарной системе.

Расщепление плазмином пептидных связей в фибрине и фибриногене приводит к образованию различных дериватов с меньшей молекулярной массой. Фибриноген и фибрин под действием плазмينا распадаются на продукты деградации, но только продукты деградации сшитого фибрина содержат Д-димеры. По этой причине Д-димеры являются специфическими маркерами фибринолиза. С помощью анализа Д-димера в крови врач может оценить, как проходит процесс образования и распада фибрина – тромбообразование и фибринолиз. Анализ Д-димера имеет значение при исследовании коагулограммы, поскольку D-димер в крови образуется лишь при условии, что происходят оба процесса. Для физиологически протекающей беременности характерны следующие уровни D-димера: I триместр – $252 \pm 43,26$ нг/мл, II – $313,2 \pm 79,11$ нг/мл, III триместр – $424,71 \pm 51,59$ нг/мл.

Активаторы плазминогена синтезируются сосудистой стенкой (внутренняя активация) и тканями организма (внешняя активация). Внутренний путь активации включает активацию белков контактной фазы. Основным механизмом активации плазминогена является воздействие **тканевого активатора плазминогена (t-PA)**, выделяемого эндотелиальными клетками, моноцитами, мегакариоцитами и мезотелиальными клетками. Как только небольшое количество t-PA и плазминогена соединилось с фибрином, каталитическое действие t-PA на плазминоген многократно усиливается. Образовавшийся плазмин разлагает фибрин, обнажая новые лизиновые остатки, с которыми связывается другой активатор плазминогена u-PA (одноцепочечная урокиназа). Плазмин превращает эту урокиназу в активную двухцепочечную форму, вызывая дальнейшую трансформацию плазминогена в плазмин, что приводит к интенсификации процесса растворения фибрина. Во время беременности отмечается незначительное увеличение концентрации t-PA, но этот процесс нивелируется снижением его активности

Антиплазминовым действием обладают антитромбин III, α_2 -антиплазмин, α_2 -макроглобулин и др. Ингибиторы находятся в крови в избытке и способны образовывать обратимые комплексы с плазмином.

Ингибиторы плазмينا: α_2 -антиплазмин, α_2 -макроглобулин, α_2 -антитрипсин, антитромбин III (АТ III) и ингибитор эстеразы C1 (C1-И):

α_2 -Антиплазмин является основным ингибитором плазмينا в крови. Ему присущи 3 основных свойства: быстро ингибировать плазмин; затруднять присоединение плазминогена к фибрину; образовывать перекрестные связи с а-цепями фибрина во время фибринообразования. Он продуцируется печенью. При избыточном образовании плазмينا в крови его нейтрализация происходит в следующей последовательности: α_2 -антиплазмином, α_2 -макроглобулином, α_2 -антитрипсином, АТ III.

α_2 -Макроглобулин — ингибитор плазмينا (второй линии) и иных протеаз; действует как ингибитор -"мусорщик" (без связывания со специфическим активным центром).

Ингибиторы активатора плазминогена 1, 2 (РАI). РАI – 1 — основной ингибитор t-РА и двухцепочечной урокиназы. Продуцируется эндотелием, клетками гладких мышц, мегакариоцитами и мезотелиальными клетками; депонируется в тромбоцитах в неактивной форме. Уровень РАI – 1 в крови регулируется очень точно и возрастает при многих патологических состояниях. Его продукция (и последующее ингибирование лизиса сгустка) стимулируется тромбином, тромбоцитарным фактором роста, интерлейкином-1, ФНО- α , инсулиноподобным фактором роста, глюкокортикоидами и эндотоксином. Основная функция РАI – 1 — ограничить фибринолитическую активность местом расположения гемостатической пробки за счет ингибирования t-РА. Таким образом, на месте повреждения активированные тромбоциты выделяют избыточное количество РАI – 1, предотвращая преждевременный лизис фибрина.

РАI – 2 — основной ингибитор двухцепочечной урокиназы.

С 1-ингибитор инактивирует связанный с контактной фазой фибринолиз, в частности трансформацию одноцепочечной урокиназы в двухцепочечную.

При беременности уровень ингибитора активации плазминогена повышается, особенно маточно-плацентарной его фракции (РАІ – II), которая к моменту родов увеличивается в 25 раз от исходного уровня.

Кроме гемостатических эффектов, система фибринолиза/антифибринолиза имеет ещё несколько механизмов воздействия на процесс гестации, особенно на ранних сроках. В предимплантационном периоде в эндометрии происходит ряд подготовительных этапов: формируется широкая губчатая зона с расширенными железами и компактным слоем, происходит децидуализация фибробластов, накопление гликогена и других необходимых веществ.

Проникая из маточной трубы в полость матки, бластоциста сначала освобождается от блестящей оболочки, затем на её поверхности начинают дифференцироваться клетки трофобласта, вступающие в контакт с эндометрием и вызывающие в нём процесс децидуализации, распространяющийся по всей внутриматочной поверхности.

Децидуальные клетки под влиянием прогестерона начинают, кроме всего прочего, секретировать РАІ – 1 и тканевой фактор. Параллельно с этим угнетается активность активаторов плазминогена обоого типа и снижается концентрация эндотелина. В противоположность этому бластоциста под влиянием хорионического гонадотропина, начинает синтезировать активаторы плазминогена и протеазы, необходимые для процесса имплантации.

С 6-ого дня после оплодотворения начинается процесс имплантации бластоцисты в эндометрий вблизи крупной спиральной артерии. Трофобласт дифференцируется на цитотрофобласт и синцитиотрофобласт, внедряется в строму эндометрия, разрушает кровеносные сосуды и формирует сосудистые лакуны. Затем он достигает спиральных артерий эндометрия и прорастает их.

В этой ситуации к системе местного гемостаза предъявляются повышенные требования - необходимо сохранить внутрисосудистый кровоток на фоне разрушенной стенки сосуда, что возможно только при сохранении тонкой регуляции процесса. Депрессия фибринолитического потенциала, наблюдаемая при физиологическом течении гестационного процесса, объясняется заметным увеличением уровня ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1) и ингибитора активатора плазминогена-2 (РАI-2).

Состояние фибринолитической системы быстро восстанавливается после родов, отделения и выделения последа, в результате чего в послеродовом периоде отмечается рост уровня D-димера. Нормализация системы гемостаза осуществляется в сроки от 4 до 6 недель после родов, хотя уровни РАI-1 и РАI-2 снижаются раньше, но это и не исключает обнаружение РАI-2 до 8 недели пуэрперального периода.

Вопросы для самоконтроля:

1. Перечислите, что относится к компонентам фибринолитической системы гемостаза?
2. Объясните физиологическое значение ингибитора активатора плазминогена при физиологически протекающей беременности?
3. Объясните физиологическое значение плазминогена при физиологически протекающей беременности?
4. Какие методы оценки состояния фибринолитической системы гемостаза используются в клинической практике?
5. Какие общие адаптационные изменения происходят в антикоагулянтной системе гемостаза во время беременности?

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Подавляющее большинство компонентов гемостаза либо сами являются белковыми продуктами, либо образуются в результате взаимодействия субстрата с белковыми ферментами. В свою очередь белки – это продукт реализации генетической информации, присущей конкретному индивиду. Распространенность наследственных (врождённых) дефектов гемостаза, обусловленных той или иной особенностью имеющегося генетического материала человека, составляет от 0,1% до 0,5%. При этом клиническая выраженность признака зависит от степени накопления патологических аллелей в генотипе и влияния различных внешних факторов. Иными словами, наличие той или иной мутации в гене внешне может проявиться по-разному. Необходимо помнить, что беременность – сильный провоцирующий фактор для системы гемостаза, во время которого даже скрытые дефекты могут реализовать себя в виде широкой гаммы акушерских осложнений.

Наследственные нарушения гемостаза могут проявляться двумя большими группами нозологий: первая группа – **гемофилии**, вторая – **тромбофилии**.

Гемофилией называется склонность организма к повышенной кровоточивости. Обычно к такому состоянию приводит дефицит факторов плазменного гемостаза - VIII и IX (гемофилия А и В соответственно). Ген, кодирующий синтез этих факторов, расположен в длинном плече X-хромосомы и передаётся по наследству. Так как у женщин набор половых хромосом XX, то в случае дефекта одной из хромосом вторая способна поддерживать синтез факторов свёртывания на достаточном уровне. При образовании зиготы с генотипом XX, где обе хромосомы содержат ген гемофилии, беременность часто прерывается на ранних сроках. Частота встречаемости гемофилии у женщин в Европе – 1:100,000,000.

У гетерозиготных носительниц гена гемофилии, у которых чаще всего не отмечается каких-либо выраженных клинико-лабораторных проявлений заболевания, беременность, роды и послеродовый период обычно протекают без особенностей, что связано с физиологическим увеличением содержания VIII и IX факторов во время беременности. Между тем, в последнее время появились сообщения о благополучном завершении беременности у женщин, страдающих тяжёлой формой гемофилии. Подобные состояния связываются с аномалиями и мозаичностью кариотипа (XX/XO), а также со вновь возникшими спонтанными мутациями в исходно интактной родительской хромосоме. Ведение беременности и родов у таких пациенток возможно только при использовании донорских факторов свёртывания. В ранние сроки необходима консультация генетика.

Определённый вклад в развитие акушерской патологии вносят и наследственно обусловленные **дезагрегационные тромбоцитопатии** - состояния, при которых первичный гемостаз не реализуется в полной мере, не смотря на нормальные количественные характеристики тромбоцитов. Среди них наиболее часто встречаются **болезнь Глянцманна–Негели, синдром Бернара–Сулье, синдром серых тромбоцитов, болезнь Виллебранда.**

Болезнь Глянцманна–Негели, или тромбастения Глянцмана – редкое наследственно обусловленное заболевание, обусловленное дефицитом или дисфункцией GPIIb и GPIIIa на поверхности мембраны тромбоцитов, в результате чего последние утрачивают способность к связыванию фибриногена и агрегации. В гемостазиограмме отмечается резкое снижение или отсутствие агрегации тромбоцитов в ответ на стимуляторы, требующие связывания фибриногена. Гены GPIIb и GPIIIa расположены на длинном плече хромосомы 17. В зависимости от выраженности дефекта и тяжести проявлений выделяют три типа течения заболевания. В клинической картине преобладают повышенная кровоточивость слизистых оболочек, меноррагии и длительные кровотечения после аборт, родов, операций.

Необходимо отметить, что беременность у подобных больных – редкое явление, сопровождающееся обильным кровотечением после родов, требующим массивных инфузий донорских тромбоцитов, других компонентов крови и кровезаменителей.

Синдром Бернара–Сулье, или синдром гигантских тромбоцитов – редкое заболевание, характеризующееся увеличением объёма тромбоцитов с некоторым уменьшением их числа. Обусловлен дефектом гена, кодирующим гликопротеин Ib, который отвечает за взаимодействие между фактором фон Виллебранда и мембраной тромбоцита, что приводит к нарушению адгезии тромбоцита к коллагену и проявляется кровоизлияниями в кожу, слизистые оболочки и внутренние органы, носовыми кровотечениями, метро- и меноррагиями. В агрегатограмме отмечается снижение агрегации при использовании ристоцитина. В зависимости от выраженности клинико-гемостазиологических проявлений беременность у этих больных может протекать как на благоприятном фоне, так и сопровождаться различного рода осложнениями в виде длительных послеродовых кровотечений и субинволюции матки.

Синдром серых тромбоцитов – заболевание, сопровождающееся снижением количества α -гранул тромбоцитов и тромбоцитспецифических белков. Течение беременности характеризуется теми же особенностями, что и две выше описанные нозологии.

Болезнь Виллебранда – наследственно обусловленный дефицит фактора Виллебранда. Его надо отличать от синдрома Виллебранда – приобретённого состояния, возникающего у больных с иммунологическими и лимфопролиферативными заболеваниями в результате того, что IgG образует комплекс с белком фактора VIII. Во время беременности состояние больных улучшается, что связано с физиологическим увеличением содержания фактора Виллебранда по мере прогрессирования гестационного процесса.

Тромбофилия – патологическое состояние, характеризующееся повышенной склонностью к тромбообразованию в результате врождённых или приобретенных дефектов в одном или нескольких звеньях системы гемостаза. Учитывая, что беременность сама по себе уже является фактором риска развития тромбозов из-за особенностей физиологической адаптации системы гемостаза, абсолютное большинство генетических и приобретенных форм тромбофилии клинически манифестирует именно в течение гестационного процесса и не только в форме тромбозов, но и в форме типичных акушерских осложнений. Употреблять термин «Тромбофилия» формально правомочно только при наличии клиники тромбоза и/или венозных тромбоэмболических осложнений, либо репродуктивных потерь, и только в сочетании с лабораторной картиной (гиперкоагуляционным синдромом).

На сегодняшний день не вызывает сомнений тот факт, что около трёх четвертей всех генетически обусловленных осложнений гестационного процесса так или иначе связаны с патологией системы гемостаза. Ещё в 2000 году Г.М. Савельевой были опубликованы данные, согласно которым у 17% беременных с преэклампсией выявлена гипергомоцистеинемия, у 25% – дефицит протеина S, у 16% – резистентность фактора V к активированному протеину C (мутация Лейден или APC – резистентность), некоторые авторы к часто встречающимся генетическим формам тромбофилии в акушерстве относят мутацию гена протромбина и ингибитора активатора плазминогена I. Сосудисто-гемостазиологические нарушения традиционно причисляют к ведущему фактору риска преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.

Наследственные формы гипергомоцистеинемии. Гомоцистеин (Гц) – это промежуточный продукт метаболизма одной из незаменимых аминокислот организма – метионина. При нормальном состоянии организма гомоцистеин в кровотоке быстро катаболизируется в метионин, путем

реметилирования, или путем транссульфурирования - в цистатионин и далее в цистеин (рис. 6).

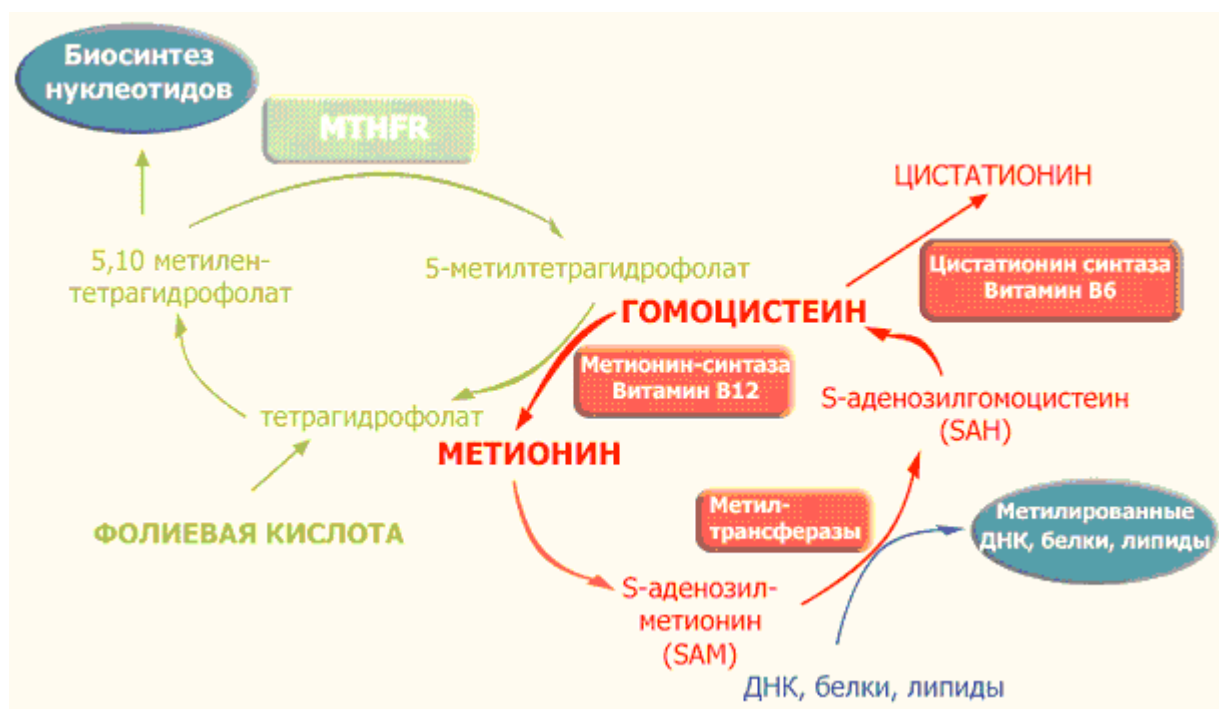


Рис. 6. Пути метаболизма гомоцистеина.

Ферментативный каскад метаболизма гомоцистеина связан с большим количеством разнообразных субстратов, наиболее важными из которых являются фолиевая кислота, пиридоксин (витамин В6), цианкобаламин (витамин В12) и рибофлавин (витамин В1). В свою очередь среди ферментов, участвующих в каскаде, наибольшее значение имеют МТНFR – метилентетрагидрофолатредуктаза, МТRР – метионинсинтетазаредуктаза, МТR – метионинсинтаза, ТС – транскобаламинсинтаза. Во время физиологически протекающей беременности содержание Гц в крови снижается на 50% от исходного уровня, что является адаптационным фактором, поддерживающим необходимое реологическое состояние крови в системе мать-плацента-плод. Оптимальное содержание гомоцистеина в крови во время беременности - от 4 до 8 мкМоль/л.

При дефекте в генетическом аппарате, кодирующем ферменты метаболизма Гц, развивается врождённая гипергомоцистеинемия. Повышенный уровень Гц во время гестации связан с высоким риском

невынашивания беременности, гестационной гипертензии, преэклампсии и задержкой развития плода, что объясняется рано возникающими нарушениями в сосудах плацентарного русла в связи с повреждающим действием гомоцистеина на эндотелий. Кроме того, наличие мутаций в гене *MTHFR* у плода приводит к нарушениям у него фолатного обмена с нарушением клеточного деления и дифференцировки, и формированию пороков развития, прежде всего центральной нервной системы.

Синдром липких тромбоцитов – генетически обусловленное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, клинически ассоциировано с артериальными и венозными тромбозами, в лабораторных исследованиях проявляется гиперагрегацией с аденозиндифосфатом и адреналином (тип I), только адреналином (тип II), или только АДФ (тип III). Точная причина этого дефекта в настоящее время не известна, предполагается вовлечение рецепторного аппарата кровяных пластинок. Между тем, нормальные уровни тромбоцитарного фактора 4 (PF4) и бета-тромбоглобулина в плазме крови указывают на отсутствие постоянной активации тромбоцитов; вероятно, имеет место гиперчувствительность мембранных гликопротеидов к АДФ и адреналину.

Мутация Лейден - мутации фактора V свертывания крови с развитием резистентности к активированному протеину C (APC), открыта в 1993 году. Мутация локализована на коротком плече первой хромосомы, в результате чего происходит замена аргинина на глутамин в 506 положении, протеин C теряет способность инактивировать Va и VIIIa факторы, происходит стабилизация протромбиназного комплекса и увеличивается скорость образования тромбина. Во время беременности мутация фактора V Лейден связана с явлениями тяжёлой преэклампсии, невынашиванием беременности, задержкой развития плода и мертворождением. Со стороны матери часто отмечаются эпизоды тромбозов глубоких вен, так, APC – резистентность обнаруживается у 78% женщин с венозными тромбозами при беременности. В связи с тем, что мутация имеет аутосомно-доминантный тип

наследования, у пациенток часто отмечается специфичный тромботический семейный анамнез.

Мутация фактора II свертывания крови (протромбина). Данная мутация была впервые описана в 1996 году в семье с отягощённым по тромбозам анамнезом, наследуется аутосомно-доминантно, характеризуется заменой нуклеотида гуанина на нуклеотид аденин в позиции 20210 гена протромбина, обуславливает около 15% всех тромботических осложнений беременности, часто встречается в сочетании с мутацией Лейден. При лабораторных исследованиях отмечается повышенный уровень протромбина, приводящий к состоянию «гиперкоагуляции», в результате чего большинство исследователей до последнего времени указывали на увеличение в десятки раз риска венозного тромбоза и других осложнений беременности.

Полиморфизм гена I фактора свертывания крови (фибриногена). Наиболее частым полиморфизмом этого гена является замена гуанина на аденин в промоторной области гена бета-цепи фибриногена (FGB G – 455A), которая может приводить к повышенному уровню фибриногена в крови и/или изменениям в структуре фибриногена. При беременности происходит физиологическое повышение уровня фибриногена, степень которого зависит от генотипа. При этом отсутствуют достоверные клинически значимые факты, подтверждающие негативное влияние указанного полиморфизма на течение и исход процесса гестации.

Дефицит протеина С – врождённое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, связанное с мутациями в гене протеина С на длинном плече хромосомы 2, в настоящее время описано около 200 мутации этого гена, очень часто сочетающиеся с мутацией фактора V. Мутации делятся на 2 типа - количественные (тип I) и функциональные (тип II). Уровень протеина С у гетерозиготных носителей равен 30-60% от нормы, гомозиготные практически не имеют протеина С и чаще погибают внутриутробно или сразу после рождения. Недостаток протеина С клинически ассоциируется со следующими состояниями:

- привычная потеря беременности, мертворождения, плодовые потери (до 27,9%);
- венозные тромбозы и тромбоэмболии в возрасте 20-30 лет любых локализаций;
- некрозы кожи, подкожной клетчатки (особенно при лечении непрямыми антикоагулянтами);
- повышение риска тромбозов при применении оральных контрацептивов;
- практическое отсутствие артериальных тромбозов.

Дефицит протеина S - аутосомно-доминантно наследуемое заболевание, ген протеина S расположен на хромосоме 3. Носители мутации гена чаще гетерозиготны, носителей-гомозигот встречают редко. Наследственный дефицит протеина S может быть 2 типов:

I тип — снижение уровня свободного протеина S, связанного с C4-компонентом комплемента, в пределах нормы;

II тип — снижение уровня свободного и связанного протеина S.

По данным исследователей, частота потерь беременностей, протекающих на фоне дефицит протеина S, составляет 16,5%, риск тромбоэмболии варьирует от 5% до 20% во время беременности и в послеродовой период. Чаще наблюдают мертворождения, чем ранние потери беременности.

Дефицит антитромбина III - наследуется как аутосомно-доминантный признак, гетерозиготная мутация не совместима с жизнью. Ген антитромбина находится на хромосоме 1 группы q23,1-23,9, имеет 7 экзонов и 6 интронов. У европейского населения частота дефицита антитромбина III составляет 1:2000-1:5000. По некоторым данным - 0,3% в популяции. Среди больных с тромбоэмболическими осложнениями частота дефицита антитромбина III составляет 3-8%.

Наследственный дефицит антитромбина III может быть 2 типов:

I тип — снижение синтеза антитромбина III как следствие мутации гена;

II тип — снижение функциональной активности антитромбина III при его нормальной продукции.

У пациенток с дефицитом АТ-III отмечается длительная циркуляция активированных факторов свертывания крови, что в условиях физиологической гестационной гиперкоагуляции резко повышает риск тромботических осложнений.

Полиморфизм гена ингибитора тканевого активатора плазминогена I типа (**PAI-1**) - ассоциирован с активностью PAI-1 в крови. Данный полиморфизм является фактором риска развития тромбозов, инфаркта миокарда, преэклампсии, невынашивания беременности. Обращает на себя внимание тот факт, что в европейской популяции полиморфизм гена **PAI-1** не ассоциирован с риском репродуктивных неудач. В то же время у населения Азиатско – Тихоокеанского региона такая зависимость прослеживается.

Полиморфизмы гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) - является факторами риска гипертензии, инфаркта миокарда, преэклампсии, задержки внутриутробного развития плода.

При беременности, кроме вышеперечисленных, появляется ещё несколько морфологических субстратов, способных производить вещества, влияющие на СГ. **Эмбрион** уже на ранних сроках синтезирует тканевой и урокиназный активаторы плазминогена, а также ряд протеаз, что в локальном плане необходимо для разрушения экстрацеллюлярного матрикса (межклеточного вещества) эндометрия в процессе имплантации. Хорионический гонадотропин способен ингибировать их образование. В свою очередь, децидуальные клетки под воздействием прогестерона начинают вырабатывать вещество под названием ингибитор активатора плазминогена, что позволяет им ограничивать глубину инвазии трофобласта (С.Ж. Lockwood, G. Krikun, F.Schatz, 1999). Кроме того, для клеток

трофобласта характерен феномен «эндотелиальной мимикрии», описанный в отечественной литературе А.Д. Макацария с соавторами, когда в результате дифференцировки они приобретают свойства по поддержанию сосудистого тонуса и текучести крови с использованием ряда компонентов, присущих материнскому эндотелию.

Вопросы для самоконтроля:

1. Назовите, что понимаю под термином «тромбофилия»?
2. Назовите, что понимаю под термином «гемофилия»?
3. К каким осложнениям при беременности может привести гипергомоцистеинемия?
4. К каким осложнениям при беременности может привести мутация Лейдена?
5. К каким осложнениям при беременности может привести полиморфизм гена ингибитора тканевого активатора плазминогена?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во время беременности, протекающей даже на фоне полного благополучия, система гемостаза претерпевает ряд сложных преобразований. С одной стороны, существует необходимость адекватного обеспечения маточно-плацентарного и плодово – плацентарного кровотока, причём особенно важно сохранить реологические свойства крови в межворсинчатом пространстве в условиях резкого падения скорости кровотока и отсутствия строгой ламинарности (однонаправленности) потока. В то же время, кульминацией беременности являются роды и следующий за этим процесс отделения и выделения последа, когда образуется обширная кровоточащая рана с зияющими культями спиральных артерий (порядка 120-150), лишёнными мышечной оболочки и не способными самостоятельно сокращаться. Задачей системы гемостаза в этой ситуации, параллельно с сокращениями утеромиоцитов, является скорейшая остановка кровотечения из разрушенных сосудов. С этих позиций оправданным оказывается формирование во время беременности в организме женщины так называемой «физиологической гиперкоагуляции», характеризующейся мягким повышением тромботического потенциала. Лабораторно это проявляется изменением содержания некоторых факторов свертывания крови.

Изменения в системе гемостаза обусловлены развитием процесса гестации и началом функционирования специфических морфологических субстратов системы мать-плацента-плод. Так, эмбрион уже на ранних сроках синтезирует тканевой и урокиназный активаторы плазминогена, а также ряд протеаз, что в локальном плане необходимо для разрушения экстрацеллюлярного матрикса (межклеточного вещества) эндометрия в процессе имплантации. В свою очередь, децидуальные клетки под воздействием прогестерона начинают вырабатывать ингибитор активатора плазминогена, что позволяет им ограничивать глубину инвазии трофобласта.

Плацента является богатым источником ингибиторов тканевого активатора плазминогена, которые тормозят активность фибринолиза, их уровень особенно

увеличивается в III триместре беременности и в родах. При физиологически протекающей беременности повышается генерация тромбина. Этот процесс прогрессивно растет с увеличением сроков беременности, сохраняется высоким в родах и снижается в течение первых нескольких суток послеродового периода. По мере увеличения срока беременности увеличивается содержание в сыворотке крови D-димеров.

Физиологическая беременность по мере прогрессирования сопровождается определенным ростом содержания прокоагулянтов и снижением активности факторов фибринолитической системы. К моменту родов уровень фибриногена почти удваивается, увеличивается концентрация фактора VII и фактора Виллебранда. Количество тромбоцитов при физиологической беременности обычно не изменяется, однако в 5-7% случаев имеет место умеренная тромбоцитопения. Время капиллярного кровотечения сохраняется в пределах нормы, а активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и протромбиновое время (ПТВ) слегка укорачиваются в III триместре беременности.

На протяжении всего процесса гестации нарастает концентрация факторов VII, VIII, IX, X, XII, фактора Виллебранда и фибриногена, достигая максимума в третьем триместре беременности, причем степень этого повышения значительно варьирует и колеблется от 15-25 до 150-200%. В начале беременности факторы V и II также несколько увеличиваются, но возвращаются к исходным уровням в третьем триместре беременности. Относительно факторов XI и XIII существуют разные точки зрения – согласно одной, эти факторы уменьшаются во время беременности, однако в некоторых исследованиях было продемонстрировано обратное. В отличие от прокоагулянтов, антикоагулянты по мере прогрессирования гестации, либо увеличиваются лишь незначительно (TFPI, [альфа]-2-макроглобулин), либо остаются неизменными (АТIII, гепарин кофактор II, и РС) или значительно уменьшаются (PS). Кроме того, отмечается 2-3 кратное увеличение уровней иммунореактивного и функционально активного PAI-1.

Нарушения в первичном звене гемостаза при патологии беременности могут быть как вторичными, так и первичными, часто сама беременность развивается на фоне латентно протекающих тромбоцитопатий, обнаруживающих себя лишь в условиях напряжения адаптационных механизмов в организме женщины, свойственных гестационному периоду. В лабораторной диагностике преэклампсии наиболее информативным может являться повышение уровня фибриногена, тромбомодулина, а снижение антитромбина III является характерным для развития гестационной гипертензии с протеинурией. Время свертывания крови у беременных с преэклампсией в несколько раз короче, чем у небеременных и у женщин с нормально протекающей беременностью. При задержке внутриутробного развития плода имеет место активация системы коагуляции. При определении тромбомодулина в плазме крови отмечается его повышение более 4,2 нг/мл на 12-14-й неделе и примерно в 8 раз на 32-й неделе беременности (более 47,5 нг/мл). В 70-75% случаев повышение уровня тромбомодулина сочетается с развитием гестационной гипертензии. Контроль концентрации тромбомодулина плазмы и предупреждение его повышения улучшает исход беременности при гестационной гипертензии.

Значительный процент осложнений при беременности, в родах и в послеродовом периоде часто обуславливают различные наследственные мутации факторов системы гемостаза. Наиболее частыми врожденными дефектами системы гемостаза у беременных являются:

- Дефицит антитромбина III
- Недостаток протеинов C и S
- Резистентность к активированному протеину C в результате наличия Лейденской мутации фактора V
- Патология протромбина
- Гипергомоцистеинемия

Риск развития венозных тромбозов при наличии любой из указанных аномалий увеличивается в 6-8 раз, растет угроза развития преэклампсии, привычных выкидышей, задержки внутриутробного развития плода, инфаркта

плаценты и других осложнений. До 80% венозных тромбозов у беременных и родильниц обусловлено мутацией фактора V. При тяжелой преэклампсии аномалия протеина S встречается в 25% случаев. Дефицит антитромбина III имеет наибольший тромбогенный риск, однако это самый редкий вид тромбофилии. При дефиците этого антикоагулянта риск тромбоза при беременности составляет 10-60%, а в послеродовом периоде – 10-35%.

Причиной тромбофилии может являться также наличие антифосфолипидных антител у беременных. Они выявляются у женщин с фетоплацентарной недостаточностью в 14% случаев, на фоне преэклампсии различной степени тяжести – в 13,7%, у беременных с угрожающим выкидышем – в 13%, с тромбоцитопенией – в 14% случаев.

У женщин с гипергомоцистеинемией чаще происходят формирование пороков развития плода, невынашивание беременности, отслойка плаценты, а также преждевременные роды. Избыток гомоцистеина повреждает эндотелий, нарушает синтез тромбомодулина, простациклина и оксида азота, освобождает тканевый фактор, повышает агрегацию тромбоцитов, снижает содержание плазминогена и тканевого активатора плазминогена, протеина C.

Одним из наиболее частых осложнений беременности и родов являются акушерские кровотечения. Они, как правило, возникают в результате отслойки плаценты, при эмболии околоплодными водами, на фоне врожденных и приобретенных нарушений гемостаза, тяжелой преэклампсии, инфекции, анемии. Опасными в акушерской практике являются как геморрагические, так и тромботические осложнения, во многом определяющие исход любого заболевания. При беременности и в родах эти нарушения часто возникают внезапно, и нередко у лиц, не имеющих ранее каких-либо отклонений в системе гемостаза.

Своевременная диагностика нарушений системы гемостаза и правильная интерпретация результатов исследований служит основой для принятия соответствующих мер профилактики и определяют адекватность лечебной тактики врача акушера-гинеколога.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ И СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

(выберите один правильный ответ)

Тестовые задания:

1. Развитие гиперкоагуляции во время беременности отмечается:
 - А) С I триместра
 - Б) Со II триместра
 - В) С III триместра

2. В конце беременности уровень Д-димера:
 - А) Увеличивается
 - Б) Уменьшается
 - В) Не изменяется

3. Какой уровень тромбоцитов свидетельствует о тромбоцитопении:
 - А) Менее $150 \times 10^9/\text{л}$
 - Б) Менее $100 \times 10^9/\text{л}$
 - В) Менее $50 \times 10^9/\text{л}$

4. Гиперкоагуляционный синдром:
 - А) Является синонимом тромбофилии
 - Б) Один из компонентов тромбофилии
 - В) Не имеет отношения к тромбофилии

5. Высокий риск ВТЭО отмечается при:
 - А) Гомозиготных формах полиморфизмов II и V факторов
 - Б) Полиморфизмах PAI – 1
 - В) Гетерезиготном полиморфизме гена фибриногена.

6. Какие компоненты системы гемостаза играют основную роль на малых сроках беременности (при имплантации):

- А) Звено прокоагулянтов
- Б) Звено ингибиторов свертывания
- В) Фибринолитическое звено

7. Протеин С, помимо антикоагулянтных свойств, обладает:

- А) Провоспалительной активностью
- Б) Противовоспалительной активностью
- В) Не влияет на системный воспалительный ответ

8. Какой противотромботический препарат предпочтительно назначать при снижении активности АТ III не менее 50%:

- А) НГ
- Б) НМГ
- В) антиагреганты

9. Какой тест не указывает на процесс активации свертывания крови:

- А) РКМФ
- Б) Д-димер
- В) гиперкоагуляция

10. Какой тест не указывает на развитие тромбоза:

- А) РКМФ
- Б) Д-димер
- В) гиперагрегация тромбоцитов

Ситуационные задачи

Задача № 1

Пациентка 26 лет обратилась на прием в женскую консультацию по поводу отсутствия менструаций в течение 3,5 месяцев. Субъективно ощущает себя беременной. Жалоб не предъявляет.

Анамнез: Менструации с 14 лет, установились сразу через 28 дней по 4-5 дней, в умеренном количестве, безболезненные. Беременность 4-ая: 1 медицинский аборт и 2 самопроизвольных выкидыша в сроках 21 и 25 недель беременности. Не обследована. Настоящая беременность желанная. Гинекологические заболевания отрицает.

Объективно: состояние удовлетворительное, АД 110/70 - 100/60 мм рт. ст. Пульс 72 уд/мин. Рост 164 см. Вес 60 кг. Кожные покровы чистые, физиологической окраски. Тоны сердца ясные, ритмичные. Язык влажный. Живот мягкий, безболезненный.

Влагалищное исследование: влагалище нерожавшей, шейка матки цилиндрической формы, 3,5 см, плотная, цервикальный канал закрыт. Матка увеличена соответственно 12-13 неделям беременности, при пальпации мягкая, безболезненная. Придатки не определяются. Выделения слизистые.

Данные УЗИ: в полости матки определяется 1 живой плод, соответствующий сроку беременности 12 недель, шейка матки длиной 35 мм, диаметр цервикального канала 3 мм, внутренний зев закрыт.

Лабораторно – инструментальные исследования:

Гемограмма: эритроциты $4,4 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 140 г/л, лейкоциты $7,0 \times 10^9/л$.

Общий анализ мочи: цвет светло-желтый, удельный вес 1010, белок - отрицательно, глюкоза - отрицательно, эпителий плоский – единичный в поле зрения, лейкоциты 0-1 в поле зрения, эритроциты - отрицательно, цилиндры - отрицательно, слизь - отрицательно.

Биохимический анализ крови: общий белок 72 г/л, мочевины 4,7 ммоль/л, холестерин 3,3 ммоль/л, АлТ 23 Ед/л (норма - до 40), АсТ 19 Ед/л (норма - до 40).

Коагулограмма:

| Показатели: | | Нормы: |
|-------------|-----|----------|
| Индекс АПТВ | 1,0 | 0,8-1,1 |
| ПТИ | 95 | 85-105 % |

| | | |
|-----------------|-----|-----------------------------|
| ТВ | 100 | 80-105 % |
| Фибриноген | 3,5 | 2-4 г/л |
| РФМК | 3 | до $3,5 \times 10^{-2}$ г/л |
| АТ-III | 100 | 80-110% |
| Этаноловый тест | - | отр. |
| Фибриноген В | - | отр. |

Задания:

1. Сформулируйте предварительный клинический диагноз.
2. Интерпретируйте показатели гемостазиограммы.
3. Составьте план дополнительного обследования пациента.

Задача № 2

Пациентка 22 лет обратилась на прием в женскую консультацию по поводу подготовки к планируемой беременности. Жалоб не предъявляет. При сборе анамнеза указала, что у отца – два инфаркта миокарда в возрасте 47 и 51 год.

Анамнез: Менструации с 14 лет, установились сразу через 28 дней по 4-5 дней, в умеренном количестве, безболезненные. Беременностей в анамнезе три: 3 самопроизвольных выкидыша в сроках 16 и 11 и 7 недель беременности. Гинекологические заболевания отрицает.

Объективно: состояние удовлетворительное, АД 110/70 - 100/60 мм рт. ст. Пульс 72 уд/мин. Рост 164 см. Вес 60 кг. Кожные покровы чистые, физиологической окраски. Тоны сердца ясные, ритмичные. Язык влажный. Живот мягкий, безболезненный.

Влагалищное исследование: влагалище нерожавшей, шейка матки цилиндрической формы, 3,5 см, плотная, цервикальный канал закрыт. Матка не увеличена, при пальпации мягкая, безболезненная. Придатки не определяются. Выделения слизистые.

Лабораторно–инструментальные исследования:

Гемограмма: эритроциты $4,4 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 140 г/л, лейкоциты $7,0 \times 10^9/л$.

Общий анализ мочи: цвет светло-желтый, удельный вес 1010, белок - отрицательно, глюкоза - отрицательно, эпителий плоский – единичный в поле зрения, лейкоциты 0-1 в поле зрения, эритроциты - отрицательно, цилиндры - отрицательно, слизь - отрицательно.

Биохимический анализ крови: общий белок 72 г/л, мочевины 4,7 ммоль/л, холестерин 3,3 ммоль/л, АлТ 23 Ед/л (норма - до 40), АсТ 19 Ед/л (норма - до 40).

Гемостазиограмма:

| Показатели: | | Нормы: |
|------------------------------|--------|-----------------------------|
| Индекс АПТВ | 0,85 | 0,8-1,1 |
| ПТИ | 100 | 85-105 % |
| ТВ | 100 | 80-105 % |
| Фибриноген | 3,5 | 2-4 г/л |
| Ретракция кровяного сгустка | 65 | 40-55% |
| РФМК | 4 | до $3,5 \times 10^{-2}$ г/л |
| Агрегация тромбоцитов | | |
| спонтанная | 2 | до 4% |
| АДФ 5мМ | 55 | 45-75% |
| коллаген | 67 | 45-75% |
| Фактор Виллебранда | 100 | 50-150% |
| VIII фактор свертывания | 100 | 50-150% |
| IX фактор свертывания | 100 | 50-150% |
| Парус-тест | 0,3 | >0,7 |
| Протеин С-резистентность | полож. | >0,7 |

Задания:

1. Сформулируйте предварительный клинический диагноз.
2. Интерпретируйте показатели гемостазиограммы.
3. Составьте план дополнительного обследования пациента.

Эталоны ответов к тестовым заданиям и ситуационным задачам:

Тестовые задания:

1) верно Б. 2) верно А. 3) верно А. 4) верно Б. 5) верно А. 6) верно В. 7) верно В. 8) верно Б. 9) верно Б. 10) верно В.

Ситуационные задачи:

Задача №1

1. Беременность 12 недель. Сопутствующий: Привычное невынашивание беременности.
2. По коагулограмме – нормокоагуляция. Лечения не требуется. Риска развития тромбозов и кровотечений нет.
3. План дополнительного обследования:
 - диагностика бессимптомной бактериурии
 - консультации врачей-специалистов по показаниям:
 - А. врача-генетика
 - Б. врача-терапевта
 - В. врача-эндокринолога.
 - Исследование в крови:
 - А. уровня бета-ХГ в крови;
 - Б. прогестерона;
 - В. ТТГ, свободный Т4.
 - Инфекционные причины невынашивания:
определение Ig G, М к вирусу простого герпеса 1 и 2 типа, цитомегаловирусу, вирусу краснухи, токсоплазме.
 - Иммунологические причины невынашивания и иные аллоиммунные процессы:
 - А. исследование уровня бета-тромбоглобулина;
 - Б. исследование антител к тиреоглобулину;
 - В. HLA-антигены;
 - Г. исследование антител к хорионическому гонадотропину.

- Антифосфолипидный синдром:
 - А. гемостазиограмма развернутая (Д-димер, тромбоэластография (далее - ТЭГ), растворимые комплексы мономеров фибрина, время свертывания с использованием яда гадюки Рассела.
 - Б. исследование на наличие антител класса Ig G, М к кардиолипину, группе фосфолипидов и кофакторам (протромбин, аннексин, протеин С, протеин S, тромбомодулин, v2 - гликопротен), волчаночный антикоагулянт двукратно с интервалом 6 недель.
- Исследование уровня ингибитора активаторов плазминогена (ИАП);
- Иные причины: непрямой антиглобулиновый тест (тест Кумбса);
- Ультразвуковое исследование (далее - УЗИ) органов малого таза (в сроке 11 - 14 недель) скрининговое.

Задача №2

1. Привычное невынашивание беременности. Соп.: Врождённая тромбофилия?
2. Выявлены нарушения в системе естественного антикоагулянта - протеина С.
3. Для уточнения диагноза необходимо проведение теста генетической диагностики нарушений в системе гемостаза – определение Лейден-мутации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная:

1. Акушерство: национальное руководство / Под. ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 1200 с. (Серия «Национальные руководства»).
2. Акушерство. Национальное руководство. Краткое издание: научное издание / Российское о-во акушеров-гинекологов, Ассоциация медицинских обществ по качеству; под ред. Э. К. Айламазяна [и др.]. - М.: Гэотар Медиа, 2013. - 606, [2] с.: рис., табл. - (Национальные руководства).
3. Акушерство [Электронный ресурс]: учебник / Э. К. Айламазян [и др.]. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 704 с. – Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970433164.html>

Дополнительная:

1. Беременность и гомозиготные и сочетанные формы тромбофилии у пациенток с тромботическим и акушерским отягощённым анамнезом / А.Д. Макацария, Д.Х. Хизроева, В.О. Бицадзе, С.В. Акинъшина // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2016. - Т. 67, № S3. - С. 269-270.
2. Беспалова, О.Н. Гипергомоцистеинемия при невынашивании беременности: биохимические и генетические аспекты / О.Н. Беспалова // Журнал акушерства и женских болезней. - 2015. - Т. 64, № 5. - С. 22-31.
3. Динамика состояния коагуляционного звена системы гемостаза у родильниц, родоразрешенных оперативным путем / Т.Е. Курманбаев, Н.В. Яковлев, А.А. Хасанов [и др.] // Практическая медицина. - 2016. - № 9 (101). - С. 90-94.
4. Зубаиров, Д.М. Микровезикулы в крови функции и их роль в тромбообразовании / Д.М. Зубаиров, Л.Д. Зубаирова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 168 с.

5. Каюмова, Л.Х. Гемостаз при физиологической и осложнённой гестозом беременности / Л.Х. Каюмова // Медицинский альманах. – 2009. – Т. 9, № 4. – С. 63-66.
6. Клинико-лабораторные особенности периода беременности: учебно-методическое пособие для студентов лечебного, педиатрического факультетов и врачей / сост.: С.В. Лелевич. - Гродно: ГрГМУ, 2010. – 52 с.
7. Клиническая интерпретация коагулограммы: учебно-методические пособие / под ред. А.Б. Бакирова, М.М. Фазлыева, Н.Х. Уметбаевой [и др.]. - Уфа: УФНИИ МТ и ЭКЧ, 2002. – С. 1-37.
8. Макацария, А.Д. Беременность высокого риска: монография / А.Д. Макацария, Ф.А. Червеняк, В.О. Бицадзе. – М.: МИА, 2015. – 920 с.
9. Макацария, А.Д. Нарушения гемостаза и массивные послеродовые кровотечения / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, А.Л. Мищенко // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2014. - Т. 8, № 2. - С. 17-26.
10. Наследственные нарушения системы гемостаза и беременность: методические рекомендации / сост.: М.А. Репина, Г.Ф. Сумская, Е.Н. Лапина; ГОУ ДПО Санкт-Петербургская академия последипломного образования, ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2008.
11. Особенности сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и уровень гомоцистеина на разных сроках физиологической беременности / Момот А.П., Трухина Д.А., Белозеров Д.Е. [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2014. - № 3 (59). - С. 53-66.
12. Путилова, Н.В. Тромбофилия в акушерстве. Прогнозирование, диагностика и профилактика перинатальных осложнений / Н.В. Путилова, Н.В. Башмакова, Н.Р. Шабунина-Басок. - Lambert Academic Publishing, 2015. – 240 с.

- 13.Референтные значения уровня и активности фактора Виллебранда, металлопротеиназы ADAMTS-13, активности тромбоцитов при физиологически протекающей беременности / А.П. Момот, П.А. Кирющенко, Д.А. Трухина [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2014. - № 2. – С. 46–52.
- 14.Роль тромбоцитов в реализации репродуктивной функции у женщин / А.Г. Ящук, А.В. Масленников, Л.А. Даутова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2017. - Т. 17, № 4. - С. 20-24.
- 15.Сидельникова, В.М. Гемостаз и беременность / В.М. Сидельникова, П.А. Кирющенко. – М.: Триада-Х, 2004. – 208 с.
- 16.Современные методы оценки состояния системы гемостаза в акушерстве / Т.Е. Курманбаев, Н.В. Яковлев, А.А. Хасанов [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья. - 2016. - № 5-6. - С. 68-73.
- 17.Состояние коагуляционного звена системы гемостаза у беременных и родильниц с преэклампсией, родоразрешённых путём кесарева сечения / Т.Е. Курманбаев, Н.В. Яковлев, А.А. Хасанов [и др.] // Казанский медицинский журнал. - 2016. - Т. 97, № 6. - С. 873-881.
- 18.Способность плазмы крови к образованию тромбина при физиологически протекающей беременности и после родоразрешения / А.П. Момот, И.В. Молчанова, Н.А. Семенова [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2015. — Т. 62, № 2. — С. 21–30.
- 19.Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности / В.О. Бицадзе, А.Д. Макацария, Д.Х. Хизроева [и др.] // Практическая медицина. - 2012. - № 5. – С. 22–29.
- 20.Ящук, А.Г. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при беременности: признаки нормы и патологии / А.Г. Ящук, А.В. Масленников, И.Р. Тимершина // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2010. - Т. 10, № 4. - С. 17-19.
- 21.Ящук, А.Г. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у беременных на фоне недифференцированной дисплазии соединительной

- ткани / А.Г. Ящук, А.В. Масленников // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2016. - Т. 67, № 53. - С. 282.
22. Ящук, А.Г. Функционирование системы гемостаза у беременных на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / А.Г. Ящук, А.В. Масленников, А.А. Ширяев // Практическая медицина. - 2016. - № 1 (93). - С. 37-40.
23. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians // *Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 122, № 3- P. 706–717. doi: 10.1097/01.AOG.0000433981.36184.4e
24. Beyan, C. Platelet aggregation abnormalities in patients with recurrent fetal losses / C. Beyan, K. Kaptan, A. Ifran // *Thromb. Res.* – 2007. – Vol. 121, № 3. – P. 327-331.
25. Classic and Global Hemostasis Testing in Pregnancy and during Pregnancy Complications / F.I. Ataulakhanov, E.M. Koltsova, A.N. Balandina [et al.] // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2016. – Vol. 42, № 7. – P. 696-716.
26. Cohen, S.M. Factor V Leiden mutation in pregnancy / S.M. Cohen // *J. Obstet. Gynecol. Neonat. Nurs.* – 2004. – Vol. 33, № 3. – P. 348-353.
27. Effect of homocysteine concentration in early pregnancy on gestational hypertensive disorders and other pregnancy outcomes / L. Dodds, D.B. Fell, K.C. Dooley [et al.] // *Clin. Chem.* – 2008. – Vol. 54, № 2. – P. 326-334.
28. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal / J.R. Esper, R. Nordaby, J. Vilariño [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2006. – Vol. 5, № 4. – P. 112-130.
29. Fogerty, A.E. Management of inherited thrombophilia in pregnancy / A.E. Fogerty, J.M. Connors // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabet. Obes.* – 2009. – Vol. 16, № 6. – P. 464–469.
30. Franchini, M. Haemostasis and pregnancy / M. Franchini // *J. Thromb. Haemostas.* – 2006. – Vol. 95, № 3. – P. 401-413.

31. Impact of inherited bleeding disorders on pregnancy and postpartum hemorrhage / Sh. Shirina, M.-B. Lidab, E. Fatemehb, A.A. Fereydoun // Blood Coagulat. Fibrinolys. – 2012. – Vol. 23, № 7. – P. 603–607.
32. Lockwood, C.J. The decidua regulates hemostasis in human endometrium / C.J. Lockwood, G. Krikun, F. Schatz // Semin. Reprod. Endocrinol. – 1999. – Vol. 17, № 1. – P. 45-51.
33. Post partum haemorrhage secondary to uterine atony, complicated by platelet storage pool disease and partial placenta diffusa: a case report / S. Rahman, J. Myers, J. Gillham [et al.] // Cases J. – 2008. – № 1. – P. 393-396.
34. Prothrombin Gene G20210A Mutation and Obstetric Complications / R.M. Silver, Y. Zhao, C.Y. Spong [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 115, № 1. – P. 14-20.
35. Role of D-dimer in determining coagulability status in pre-eclamptic and normotensive pregnant women / R. Rahman, K. Begum, L. Khondker [et al.] // Mymensingh Med. J. – 2015 – Vol. 24, № 1. – P. 115-20.

**СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ:
ПРИЗНАКИ НОРМЫ И ПАТОЛОГИИ**

Альфия Галимовна Яшук – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет».

Антон Васильевич Масленников – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет».

Шамиль Нариманович Галимов – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологической химии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет».

Раиса Аркадьевна Нафтулович - кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет».

Раиса Махмутовна Зайнуллина - кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет».

Айдар Миндиярович Зиганшин - кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет».

Лилиана Анасовна Даутова - кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет».

УФА - 2018