

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Р.А. Часнойть
13 декабря 2007 г.
Регистрационный № 142-1106

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ У БЕРЕМЕННЫХ

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

АВТОРЫ: д-р мед. наук О.Н. Харкевич, д-р мед. наук В.В. Дмитриев, д-р мед. наук Л.А. Смирнова, Т.В. Бекасова, И.В. Курлович

Минск 2008

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Показанием к использованию гемостазиологического контроля (далее – предлагаемый метод) является беременность с ранних сроков гестации (до 12 недель) с повторным обследованием в 24, 36 недель и перед родами. При отклонении показателей коагулограммы от нормы исследование проводят с целью динамического контроля над эффективностью лечения до нормализации показателей свертывания крови.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Отсутствуют.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Индивидуальный дифференцированный подход к интерпретации результатов исследования гемостаза на предлагаемых этапах обследования позволяет своевременно диагностировать патологию свертывания крови и определить объем терапевтических мероприятий с учетом ведущего механизма нарушений. Предлагаемый метод позволяет объективно оценить состояние гемостаза независимо от уровня родовспомогательного учреждения (I, II, III и республиканский уровни).

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПОСОБА

1. Алгоритм исследования гемостаза у беременных включает следующие этапы: начальный, расширенный и углубленный (табл. 1).

Таблица 1

Алгоритм исследования гемостаза у беременных

Этап исследования	Место выполнения	Исследуемые показатели	Норма
Начальный	Клинические лаборатории УЗ I-III уровней	1. Число тромбоцитов 2. Время свертывания крови 3. Концентрация фибриногена 4. Протромбиновый индекс (ПТИ)	150-400 x10 ⁹ /л 5-12 мин 2,0-4,0 г/л 0,8-1,0 или 80-105%
Расширенный	Клинические лаборатории УЗ II-III и республиканского уровней	1. Число тромбоцитов 2. АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) 3. Протромбиновое время (ПТВ) или 4. Протромбиновый индекс (ПТИ)	150-400 x10 ⁹ /л 35-45 с 12-14 с 0,8-1,0 или 80-105% 0,7-1,1

		5. МНО (Международное нормализованное отношение) 6. Фибриноген 7. Продукты деградации фибриногена и фибрина (ПДФ) 8. D-димеры 9. Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК)	2,0-4,0 г/л < 5 мкг/мл < 0, 5 мкг/мл Отсутствуют
Углубленный	Специализированные лаборатории гемостаза УЗ III и республиканского уровня	1. Протеин С 2. Протеин S 3. Антитромбин III 4. Агрегационная активность тромбоцитов (индуцированная) 5. Антикардиолипидные антитела (IgG и IgM) 6. Антикоагулянт волчаночного типа (при увеличении R АЧТВ >1,2)	69,1-134,1% 63-135% 80-120% - АДФ $1,25 \times 10^6$ - $2,5 \times 10^6$ М/л - Адреналин $5,0 \times 10^6$ М/л Не превышают диагностический порог или значение в контроле

Начальный этап исследования гемостаза включает простые, но информативные тесты лабораторного контроля, позволяющие дифференцированно подходить к расширенному и углубленному контролю системы гемостаза у беременных. К показателям начального этапа относятся: число тромбоцитов, время свертывания крови, концентрация фибриногена, ПТИ.

Если значения всех четырех показателей начального этапа не отличаются от нормы при отсутствии жалоб, анамнестических указаний и клинических симптомов, отражающих угрозу прерывания беременности, то нарушений гемостаза, способных оказать влияние на течение беременности, нет.

Если значения всех четырех показателей начального этапа не отличаются от нормы при наличии жалоб, анамнестических указаний или клинических симптомов, отражающих угрозу прерывания беременности, то необходимо в плановом порядке расширить объем исследований.

Если значения всех четырех показателей начального этапа отличаются от нормы, независимо от наличия (или отсутствия) жалоб, анамнестических указаний и клинической симптоматики, у пациентки имеются нарушения гемостаза, которые могут привести к репродуктивным потерям. Такая пациентка нуждается в расширении объема исследований гемостаза по экстренным показаниям с целью выяснения причины, механизма нарушений и определения объема корректирующей терапии.

Если значения одного, двух или трех показателей отличаются (или не отличаются) от нормы, то имеющейся информации недостаточно для принятия диагностического решения и определения объема корректирующей терапии. Такая пациентка нуждается в плановом расширении объема исследований гемостаза с учетом жалоб, анамнестических указаний и клинической симптоматики с целью определения дальнейшей тактики.

Расширенный этап – это исследование системы свертывания, которое позволяет выявить пациенток из группы риска развития тромбогеморрагических осложнений во время беременности и в родах. Включает методы исследования сосудистотромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, фибринолитической системы, а также маркеров внутрисосудистого свертывания и фибринолиза.

Углубленное исследование гемостаза дополняет предыдущие этапы исследования и дополнительно включает определение уровня маркеров внутрисосудистого свертывания (ПДФ и D-димеры, РФМК), физиологических антикоагулянтов (протеинов S и C, антитромбина III), регистрацию агрегационной активности тромбоцитов, маркеров антифосфолипидного синдрома (АФС).

2. Показания для исследования гемостаза

Начальный этап выполняют всем беременным при взятии на диспансерный учет до 12 недель, в 22-24, 34-36 недель и перед родоразрешением. Исследование должно проводиться в клинических лабораториях родовспомогательных лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) всех уровней.

Расширенное исследование выполняют при наличии:

- отклонений от нормы показателей начального этапа исследования гемостаза;
- беременным с наличием патологии, которая может указывать на нарушение системы гемостаза:
 - меноррагии (обильные длительные менструации) до беременности;
 - эпизоды кровотечения из носа, десен;
 - образование кровоподтеков;
 - заболевания кроветворных органов и печени;
 - патология свертывающей системы крови у родственников.
- беременным с акушерской и гинекологической патологией:
 - ранний гестоз беременных средней и тяжелой степени;
 - поздний гестоз беременных независимо от степени тяжести;
 - острый жировой гепатоз беременной (ОЖГБ) или подозрение на него;
 - HELLP-синдром или подозрение на него;
 - привычное невынашивание беременности;
 - длительное бесплодие в анамнезе;
 - неразвивающаяся беременность или антенатальная гибель плода при предыдущих беременностях;

- длительная угроза невынашивания при настоящей беременности (особенно в случае длительного токолиза);
- задержка внутриутробного развития плода;
- внутриутробная гибель плода или гибель одного из плодов при многоплодной беременности;
- предлежание плаценты;
- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты;
- пузырный занос;
- шеечная беременность;
- криминальный аборт или подозрение на него;
- хориоамнионит;
- синдром гиперстимуляции яичников;
- рак гениталий при настоящей беременности или в анамнезе.
 - при наличии следующей экстрагенитальной патологии:
 - артериальная гипертензия;
 - варикозная болезнь;
 - врожденные и приобретенные пороки сердца и заболевания сердечно-сосудистой системы, оперированное сердце;
 - заболевания крови, мочевыделительной и гепатобилиарной систем;
 - антифосфолипидный синдром;
 - эпизоды тромбозов или тромбозов в анамнезе и при настоящей беременности;
 - тромбоцитопения или тромбоцитоз;
 - нарушение жирового обмена II-III степени;
 - все виды вирильных синдромов (включая адипозо-генитальный синдром);
 - сахарный диабет, гестационный сахарный диабет;
 - коллагенозы (системная красная волчанка и др.), наличие волчаночного антикоагулянта;
 - наследственный дефицит антитромбина III, протеинов C и S, дисфибриногенемии, пароксизмальная ночная гемоглобинурия;
 - гомоцистеинурия;
 - нефротический синдром;
 - экстрагенитальный рак;
 - появление признаков системного воспалительного ответа при наличии 3 и более очагов инфекции, например 1) кольпит, гайморит, пиелонефрит; 2) отит, бронхит, эндоцервицит и т. п.);
 - заболевания дыхательной системы, сопровождающиеся респираторным дистресс-синдромом.
 - при наличии других состояний:
 - многоплодная беременность;
 - индуцированная беременность;
 - беременность в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО);
 - при наличии 5 и более беременностей и 3 и более родов в анамнезе;
 - возраст беременной 40 лет и старше;

- никотиновая, алкогольная и другие виды интоксикаций;
- медикаментозная терапия глюкокортикоидами при беременности;
- профилактическая антикоагулянтная и противотромботическая терапия.

Углубленное исследование выполняют всем беременным с нарушениями гемостаза для исключения или подтверждения следующей патологии: наследственного дефицита антитромбина III, протеинов C и S, дисфибриногенемии, а также для уточнения причины предшествовавших тромбозов или тромбоэмболий в анамнезе и при настоящей беременности.

3. Оценка результатов лабораторного исследования гемостаза у беременных

Коагулопатия вследствие кровопотери и (или) гемодилюции:

- число эритроцитов прогрессивно снижается до 85 г/л и менее;
- число тромбоцитов снижается до 50×10^9 /л и менее;
- концентрация фибриногена падает до 1 г/л и менее;
- ПТИ снижен до 40% и менее;
- АЧТВ удлиняется более 45 с;
- концентрация в плазме крови ПДФ остается в пределах нормы;
- концентрация D-димеров может оставаться в норме или возрастать.

Коагулопатия потребления при ДВС:

- число тромбоцитов снижается до 100×10^9 /л и менее;
- концентрация фибриногена снижается до 1 г/л и менее;
- снижение активности факторов протромбинового комплекса до 60% и менее (МНО более 1,2; ПТИ снижен до 40% и менее);
- АЧТВ удлиняется более 45 с (R АЧТВ более 1,21);
- концентрация D-димеров более 0,6 мкг/мл;
- ПДФ более 5 мкг/мл;
- тест на присутствие РФМК может быть положительным.

Хроническое течение синдрома ДВС (при длительности I фазы гиперагрегации и гиперкоагуляции более 1 недели)

Основные критерии диагностики: концентрация ПДФ более 5 мкг/мл, D-димеры более 0,6 мкг/мл, антитромбин III менее 70%.

Сопутствующие критерии диагностики: время свертывания крови по Ли-Уайту укорочено (менее 5 мин) либо в пределах нормы (5-10 мин); концентрация фибриногена может быть повышена (более 4,5 г/л) либо в пределах нормы (2,0–4,0 г/л) или снижена (менее 2,0 г/л); количество тромбоцитов нормальное либо снижается до 150×10^9 /л и менее; АПТВ может быть укорочено.

Антифосфолипидный синдром (АФС)

Наличие любого одного или двух лабораторных критериев:

1) умеренный или высокий уровень антител к кардиолипину класса IgG и/или IgM в крови в 2-х или более исследованиях, полученных с интервалом не менее 6 недель, измеренных путем стандартного метода ИФА или наличие антител к β GP-I;

2) позитивный тест на наличие волчаночного антикоагулянта в плазме в 2-х или более исследованиях, полученных с интервалом не менее 6 недель, причем этот антикоагулянт должен определяться согласно указаниям Международного общества тромбоза и гемостаза по соответствующим этапам.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (аутоиммунная тромбоцитопения): снижение числа Тг (иногда до $5 \times 10^9/\text{л}$ и ниже) при нормальном содержании других форменных элементов крови (при кровотечениях возможна легкая анемия); средний объем Тг увеличен (признак высвобождения в кровоток их «молодых» форм); в 50% случаев обнаруживают антитромбоцитарные антитела, в 30% – антитела к кардиолипиновому антигену. Для постановки диагноза стерильная пункция обязательна. Содержание мегакариоцитов в костном мозге – повышенное или нормальное.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура: подсчет числа Тг, измерение ПТИ или ПТВ, АЧТВ, времени кровотечения (по Ли-Уайту).

4. Маркеры тромбинемии и внутрисосудистой коагуляции в акушерстве

Лабораторная диагностика диссеминированного внутрисосудистого свертывания включает две группы исследований:

а) начальные исследования: подсчет числа тромбоцитов, определение АЧТВ, ПТВ, концентрации фибриногена;

б) дополнительные тесты: выявление маркеров тромбинемии (присутствие растворимых фибрин-мономерных комплексов, повышение уровня D-димеров) и активации плазминовой системы (ПДФ и D-димеры). Наряду с другими методами для выявления РФМК может использоваться ортофенантролиновый тест, а для обнаружения ранних ПДФ – тест склеивания стафилококков (клампинг-тест). Для выявления ранних ПДФ и РФМК также допустимо выполнение паракоагуляционных проб – этанолового и протаминсульфатного тестов.

Критерии лабораторной диагностики синдрома ДВС представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Диагностика фибриногенолиза и фибринолиза

Исследования	Фибриногенолиз	Фибринолиз
Скрининговые		
Фибриноген	↓ или ↓↓	↓ или ↓↓
Тромбоциты*	N	↓
АЧТВ (Каолин-кефалиновое время)	↑	↑

Протромбиновое время	↑	↑
ПДФ*	↑↑	↑
D -димеры*	↑	↑↑
Дополнительные		
РКМФ (или тесты паракоагуляции)*	Отрицательные	Положительные
Антитромбин III	N	↓

* Тесты, имеющие дифференциально-диагностическое значение.

Таблица 3

Изменение параметров гемостаза в динамике ДВС-синдрома

Исследуемый показатель	Стадии ДВС		
	гиперкоагуляция	переходная	коагулопатии потребления
Число тромбоцитов	$\geq 200 \times 10^9 / \text{л}$	$(199-100) \times 10^9 / \text{л}$	$\leq 99 \times 10^9 / \text{л}$
R(АЧТВ)	< 0,79 или 0,8-1,2	0,8-1,2	0,8-1,2 или >1,2
Протромбиновое время	< 12 с или 12-14 с	12-14 с или более 14 с	14 с и более
Активность факторов протромбинового комплекса МНО	70-105% и более	70-105% или менее 70%	менее 60%
Фибриноген	< 0,7 или 0,7-1,1	0,7-1,1 или более 1,2	более 1,2
РФМК	2,0-4,0 г/л или более	2,0-4,0 г/л или более	$\leq 1,5$ г/л
ПДФ	+	+	\pm
ПДФ	> 5,0 мкг/мл	5,0-10,0 мкг/мл и более	10,0-20,0 мкг/мл и более
D-димеры	> 1,0 мкг/мл	(2,0-4,0) мкг/мл	> 4,0 мкг/мл
Антитромбин III	75-120%	75-120%	120-75% или ↓

Различают следующие формы течения синдрома ДВС (в зависимости от продолжительности I фазы – гиперагрегации и гиперкоагуляции):

- молниеносная – от нескольких секунд до 1-2 ч;
- острая – от нескольких часов до 1-2 суток;
- подострая – от 1-2 суток до 1 недели;
- хроническая – длится более 1 недели (иногда довольно долго – более месяца).

5. Лабораторный контроль антикоагулянтной и противотромботической терапии

Лабораторный контроль антикоагулянтной терапии нефракционированным гепарином (НФГ):

- при внутривенном введении препарата контроль осуществляют через 30 мин после начала его применения, при подкожном введении – через 4 часа после инъекции;
- АЧТВ определяют каждые 4 ч, пока дважды не будет обнаружено его удлинение в 1,5-2 раза, после этого АЧТВ исследуют 1 раз в сутки;
- каждые 3 дня необходим контроль числа Тг крови;
- контроль антитромбина III в плазме (помогает установить причину недостаточной эффективности НФГ при дефиците антитромбина III).

Лабораторный контроль антикоагулянтной терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ) (фраксипарин, фрагмин, клексан)

Основные критерии контроля над эффективностью базовой терапии:

- концентрация D-димера (не выше 0,5 мкг/мл) и ПДФ (не выше 5 мкг/мл);
- регулярный контроль других показателей крови: фибриноген, число Тг, Ег, Нт, антитромбин III, печеночные трансаминазы, протеины крови;
- при нормальных показателях гемостаза контроль выполняют каждые 4 недели, при их отклонении от нормы – ежедневно до нормализации;
- при назначении НМГ в профилактических дозах контроль хронометрических показателей, отражающих степень гипокоагуляции, как правило, не проводят.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Отсутствуют.