

КОАГУЛОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 618.2-092:612.115]-074

Н. К. Вереина, С. П. Сеницын, В. С. Чулков

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРОТЕКАЮЩЕЙ
БЕРЕМЕННОСТИ**

Кафедра внутренних болезней и эндокринологии ГОУ ВПО Челябинская медицинская академия Росздрава, МУЗ городская клиническая больница № 11, Челябинск

В динамике по триместрам проведена оценка состояния сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного и фибринолитического звеньев у 65 здоровых беременных с физиологическим течением беременности без факторов тромботического риска, завершившейся родами в срок живым доношенным плодом. В ходе гестации наблюдалось повышение спонтанной и индуцированной агрегационной активности тромбоцитов, нарастание уровня фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов, D-димера и замедление фибринолиза.

Ключевые слова: физиологическая беременность, гемостаз, нормативы

N.K. Vereina, S.P. Sinityn, V.S. Tchulkov

**THE DYNAMICS OF INDICATORS OF HEMOSTASIS IN CASE OF PHYSIOLOGICALLY
PROGRESSING PREGNANCY**

The conditions of vascular thrombocyte, coagulatory and fibrinolytic components of hemostasis were evaluated in trimestral dynamics in 65 healthy pregnant women without thrombotic risk factors and with physiologically progressing pregnancy resulted in timely delivery of term fetus. In the process of gestation, the increase of spontaneous and induced aggregative activity of thrombocytes, the increase of levels of fibrinogen, soluble fibrin monomeric complexes, D-dimer and fibrinolysis delay were established.

Key words: physiological pregnancy, hemostasis, standard

Комментарий

Публикуемая статья Н. К. Вереиной, С. П. Сеницына, В. С. Чулкова "Динамика показателей гемостаза при физиологически протекающей беременности" интересна тем, что в настоящее время среди существующих справочников по лабораторным тестам нет таких, в которых можно найти нормативы физиологического состояния беременных женщин. Имеются разрозненные данные по отдельным параметрам в различных статьях, журналах и монографиях (Макацария А. Д., Бицадзе В. О. Тромботические состояния в акушерской практике. – М., 2001; Макацария А. Д. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике. – М., 2002; Макацария А. Д., Бицадзе В. О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. – М., 2003), но назрела необходимость иметь обобщенные сведения. Как показывает опыт работы, для оценки состояния здоровья и диагностики различных заболеваний беременных врачи используют нормы, характерные для небеременных женщин, что может привести к неверной интерпретации результатов.

При неосложненной беременности в организме женщины происходит целый ряд адаптационно-приспособительных процессов, направленных на обеспечение адекватного течения гестационного периода роста и развития плода. Значительная перестройка жизнедеятельности организма беременной сопряжена с изменениями в системах крови, гемостаза.

Изменения в системе гемостаза беременной являются физиологическими и связаны с появлением маточно-плацентарного круга кровообращения. Этот процесс обусловлен различными факторами и представляет собой приспособительную реакцию организма беременной на компенсацию затрат в связи с развитием плода и возможной кровопотерей в родах.

Авторы оценили в динамике по трем триместрам беременности состояние сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного и фибринолитического звеньев гемостаза. Начиная со II триместра были выявлены изменения агрегационной способности тромбоцитов, нарастание уровня фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов и D-димера.

Полученные авторами данные могут быть использованы при обследовании беременных женщин как с нормально протекающей беременностью, так и с патологией беременности.

Член редколлегии журнала
д-р мед. наук

Г. Н. Зубрихина (Москва)

Исследование параметров гемостаза при беременности имеет свои особенности: невозможность использования в качестве референсных величин показателей у небеременных женщин, необходимость учета динамики состояния гемостаза в соответствии со сроком гестации, неинформативность ряда тестов, традиционно включаемых в стандартную коагулограмму [2, 3, 6]. Большую сложность в условиях обычной лаборатории представляет отбор беременных в группу контроля для отработки собственных нормативов, так как это требует учета всей совокупности клинических данных, индивидуального анамнеза, течения беременности, исхода родов.

Цель исследования – оценить в динамике состояние сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного и фибринолитического звеньев гемостаза с использованием практически доступных тестов у беременных с физиологическим течением беременности без дополнительных факторов тромбоцитического риска.

Материалы и методы. Обследованы 65 женщин с физиологически протекающей беременностью, завершившейся самопроизвольными родами в срок живым доношенным плодом. Беременные направлялись акушерами-гинекологами в городской отдел патологии гемостаза на базе МУЗ ГКБ № 11 Челябинска. Критериями включения были наличие беременности (подтвержденной комплексным акушерско-гинекологическим заключением), согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись осложненное течение беременности на момент первого визита (угроза прерывания беременности, отслойка хориона, токсикоз средней и тяжелой степени, острые экстрагенитальные заболевания), осложненный акушерский анамнез (преждевременная отслойка плаценты, синдром задержки развития плода, преэклампсия, репродуктивные потери), наличие хронических экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, тромбозы в анамнезе у обследованных и родственников 1-й, 2-й линии родства до 50 лет; наличие факторов тромбоцитического риска. К факторам риска относили курение во время настоящей беременности и в анамнезе до 6 мес, избыточную массу тела, варикозную болезнь нижних конечностей, прием оральных контрацептивов с отменой менее чем за 3 мес до наступления беременности. Критериями исключения в ходе исследования являлось развитие экстрагенитальных и акушерских осложнений; при этом показатели данной пациентки исключали из анализа с I триместра беременности.

На сроках 10–12, 22–24 и 33–36 нед гестации проводили клиническое и гемостазиологическое исследование. Клиническое обследование включало анализ жалоб, сбор анамнеза, физикальный осмотр, анализ медицинской документации.

Кровь для гемостазиологического исследования забирала утром, натощак, из локтевой вены, с использованием иглы с широким просветом, с кратковременным наложением жгута, в пластиковую пробирку. В качестве стабилизатора использовали 3,8% раствор трехзамещенного 5,5-водного цитрата натрия (0,11 М). Соотношение крови и стабилизатора составляло 9:1 с коррекцией в зависимости от уровня гемоглобина. Для получения богатой тромбоцитами плазмы кровь центрифугировали при

1000 об/мин (160 г) в течение 7 мин. Бедную тромбоцитами плазму получали при последующем центрифугировании богатой при 4000 об/мин (1400 г) в течение 15 мин при комнатной температуре. Исследование проводили в течение 2 ч с момента получения плазмы. Спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов исследовали на агрегометре "Биола LA 230-2" (Россия) с индукторами: АДФ в конечной концентрации 10^{-5} М, адреналином (10 мкг/мл), коллагеном (20 мг/мл). Коагуляционные исследования проводили с использованием реактивов фирмы "Технология-Стандарт" (Барнаул) на полуавтоматическом коагулометре DiaMed-CD-4 (Швейцария). Исследовали активированное время рекальцификации плазмы (АВР), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время, уровень фибриногена. Активность антитромбина III оценивали фотометрически с использованием хромогенного субстрата ("Технология-Стандарт", Барнаул). Для оценки фибринолиза определяли время XIIa-зависимого эуглобулинового лизиса сгустка (Еремин Г. Ф., Архипова А. П., 1982) и спонтанный эуглобулиновый лизис (Kowarzyk, Buluk, 1954). В качестве маркеров тромбинемии использовали уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов – РФМК (Момот А. П., Елыкомов В. А., 1985) и уровень D-димера (ELISA, Tescoclone, на аппарате Bio-Rad 680, США).

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программ прикладной статистики SPSS-17. После анализа на нормальность распределения изучаемых показателей количественные значения представляли в виде средней арифметической и ее среднеквадратичного отклонениями ($\bar{X} \pm \sigma$). С учетом различий, полученных при дисперсионном анализе, динамическая оценка проведена с использованием непараметрического критерия Фридмана и критерия Вилкоксона для попарного сравнения с поправкой Бонферрони при оценке вычисленного значения p . Уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Согласно критериям включения/исключения, обследованы 65 женщин. Средний возраст пациенток составил 25 (22–29) лет (Me; 25–75%). Из них 35 имели первые роды, 30 – повторные. Никто из пациенток не получал антитромботическую терапию. Динамика показателей гемостаза представлена в таблице. При анализе количества тромбоцитов нами не обнаружено статистических различий при незначительном снижении средних величин в III триместре, что может объясняться как относительной гемодилюцией, так и частичным физиологическим потреблением тромбоцитов в маточно-плацентарном кровотоке [2–4]. При исследовании агрегационной активности тромбоцитов отмечали возрастание в динамике показателей спонтанной и индуцированной агрегации со всеми индукторами. Известно, что активация тромбоцитов у беременных может быть связана с дисбалансом в системе тромбоксан–простациклин, влиянием плацентарных гормонов и специфического плацентарного белка – α_2 -микроглобулина, концентрация которого возрастает в течение всего периода гестации [2, 3, 7].

Показатели АВР, АЧТВ, ПВ не имели динамических статистических различий по триместрам. Это согласуется с результатами исследования P. Szecsi и соавт. [6]: при обследовании 391 пациентки с физиологической беременностью в разные сроки гестации авторами было выявлено, что, несмотря на возрастание уровня факторов VIII, VII, Виллебранда, II, IX, X, XII и их активности, общие коагуляционные тесты оставались в пределах нор-

Для корреспонденции:

Верейна Наталья Константиновна, канд. мед. наук, ассистент.
Адрес: 454000, Челябинск, ул. Дзержинского, 17а.
Телефон: 8 (3512) 253-65-71.
E-mail: vereinank@chelcom.ru

Показатели гемостаза при физиологически протекающей беременности ($\bar{X} \pm \sigma$) (n = 65)

Показатель	Триместр		
	I	II	III
Количество тромбоцитов, ($\cdot 10^9/\text{л}$)	234 \pm 36	227 \pm 39	219 \pm 30
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	0,17 \pm 0,13	0,35 \pm 0,15*	0,34 \pm 0,14**
Агрегация с АДФ (10^{-5} М), %	59,4 \pm 10,1	63,7 \pm 7,1*	61,9 \pm 6,2
Агрегация с адреналином (10 мкг/мл), %	55,4 \pm 8,7	60,1 \pm 9,1*	58,4 \pm 7,9
Агрегация с коллагеном (20 мг/мл), %	68,9 \pm 4,3	71,3 \pm 5,8*	70,4 \pm 6,5
АВР, с	56,1 \pm 5,1	57,6 \pm 5,4	56,9 \pm 5,3
АПТВ, с	33,8 \pm 2,6	33,3 \pm 3,0	33,3 \pm 2,8
ПВ, с	15,7 \pm 0,5	15,6 \pm 0,4	15,2 \pm 0,5
Фибриноген, г/л	3,8 \pm 0,6	4,2 \pm 0,5*	5,3 \pm 1,5**
Тромбиновое время, с	15,5 \pm 0,9	15,7 \pm 1,2	16,1 \pm 1,8** * **
Активность антитромбина III, %	98,4 \pm 7,7	100,3 \pm 9,1	100,3 \pm 9,7
ХПа-зависимый лизис, мин	8,0 \pm 2,1	9,9 \pm 2,1*	11,5 \pm 2,8** * **
Эуглобулиновый лизис, мин	192 \pm 34,4	234 \pm 55,0*	259 \pm 52,9** * **
РФМК, мг/дл	6,0 \pm 1,5	7,3 \pm 2,0*	9,5 \pm 2,1** * **
D-димер, нг/мл	115,7 \pm 58,6	276,8 \pm 55,1*	469,0 \pm 74,7** * **

Примечание. Значимость различий ($p < 0,05$) при сравнении показателей: * – в I и II триместрах, ** – в I и III триместрах, *** – во II и III триместрах.

мальных величин для небеременных женщин [7]. Нами также не обнаружено снижения активности антитромбина III в ходе гестации, отмечаемое в некоторых исследованиях [2–4]. Вместе с тем увеличение тромбинового времени к концу беременности оказалось статистически значимо в сравнении с показателями в I и II триместрах. Поскольку этот тест отражает общую антитромбиновую активность плазмы [1], то, возможно, увеличение связано с повышением уровня продуктов паракоагуляции, оказывающих антикоагулянтное действие.

При анализе динамики состояния гемостаза прежде всего обращает на себя внимание рост уровня фибриногена в течение всей беременности, выходящего за пределы обычных значений уже к концу I триместра. Параллельно с гиперфибриногенемией от I к III триместру происходит замедление эуглобулинового и ХПа-зависимого лизиса сгустков, повышение содержания РФМК, D-димера. Эти показатели значительно превышают общепринятые нормативы для небеременных женщин, приближаясь в III триместре к границе тромботического риска. Вместе с тем эти изменения считаются необходимыми для нормального функционирования фетоплацентарного комплекса и адекватного гемостаза в родах и в условиях физиологически протекающей беременности у здоровых женщин не приводят к тромбообразованию [2–7].

Заключение. Таким образом, в течение физиологической беременности, завершившейся родами в срок живым доношенным плодом, основными адаптационными гемостазиологическими изменениями являлись повы-

шение спонтанной и индуцированной агрегационной активности тромбоцитов, нарастание уровня фибриногена, РФМК, D-димера, удлинение тромбинового времени и замедление фибринолиза. Нами не обнаружено значимой динамики показателей количества тромбоцитов, базисных коагуляционных тестов и активности антитромбина. Необходима дальнейшая разработка вопросов гемостазиологического контроля при беременности с изучением соответствия изменений в системном и маточно-плацентарном кровотоке, отбором клинически информативных тестов и установлением их критических значений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – 3-е изд. – М., 2008.
2. Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Акинъшина С. В. Тромбозы и тромбоземболии в акушерско-гинекологической клинике: Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоземболических осложнений: Руководство для врачей. – М., 2007.
3. Сидельникова В. М., Шмаков Р. Г. Механизмы адаптации и дезадаптации гемостаза при беременности. – М., 2004.
4. Brenner B. // *Thromb. Res.* – 2004. – Vol. 114, N 5–6. – P. 409–414.
5. Eichinger S. // *Semin. Vasc. Med.* – 2005. – Vol. 5, N 4. – P. 375–378.
6. Szecsi P. I. B., Jorgensen M., Klajnbard A. et al. // *Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 103, N 4. – P. 718–727.
7. Uchikova E. H., Ledjev I. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2005. – Vol. 119, N 2. – P. 185–188.

Поступила 02.12.10