

Скринінгова коагулограма при фізіологічному перебігу вагітності

С.І. Жук¹, І.В. Ус²

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

²Перинатальний центр м. Києва

Мета дослідження: оцінювання показників скринінгових коагуляційних тестів за умов фізіологічного перебігу вагітності.

Матеріали та методи. Проведено дослідження показників скринінгової коагулограми за участю 124 пацієнток із фізіологічною вагітністю у термінах 12–14, 20–22, 28–30 та 37–40 тиж гестації. До групи контролю увійшли 82 пацієнтки, що знаходились на прегравідарному етапі планування вагітності. Показники коагулограми визначали на коагулометрі HELENA 2000. Досліджували активований частковий тромбластиновий час, відсоток протромбіну за Квіком та рівень фібриногену.

Результати. Протягом фізіологічної вагітності визначено динамічне статистично значуще підвищення рівня фібриногену у плазмі крові. Даний показник при доношеній вагітності відрізнявся від показника невагітних жінок в 1,8 разу. Протягом всієї фізіологічної вагітності не зафіксовано статистично значущої динаміки активованого часткового тромбластинового часу та відсотку протромбіну за Квіком, однак спостерігалась тенденція щодо даних показників у бік зростання коагуляційного потенціалу зі збільшенням терміну гестації.

Заключення. Під час оцінювання скринінгової коагулограми слід враховувати у першу чергу термін вагітності, а не порівнювати отримані значення із референтними показниками для невагітних жінок.

Ключові слова: скринінгова коагулограма, система гемостазу, рівень фібриногену, відсоток протромбіну за Квіком, активований частковий тромбластиновий час.

Screening coagulation tests in normal pregnancy

S.I. Zhuk, I.V. Us

The objective: to evaluate the performance of screening coagulation tests in normal pregnancy.

Materials and methods. A study of screening coagulation tests was conducted with the participation of 124 patients with normal pregnancy in terms of 12–14, 20–22, 28–30 and 37–40 weeks of gestation. The control group consisted of 82 patients who were at the pregravid stage of pregnancy planning. Coagulation tests were determined on a HELENA 2000 coagulometer. Namely, the activated partial thromboplastin time, the percentage of prothrombin by Quick and fibrinogen were examined.

Results. During normal pregnancy, a dynamic, statistically significant increase in plasma fibrinogen level was determined. This indicator during full-term pregnancy differed from that of non-pregnant women by 1.8 times. During all normal pregnancies, there was no statistically significant dynamics of the activated partial thromboplastin time and the percentage of prothrombin by Quick, but there was a tendency towards these indicators increase in coagulation potential with an increase in the gestation term.

Conclusion. When assessing a screening coagulation tests, pregnancy term should be taken into account first of all, rather than comparing the obtained values with reference indices for non-pregnant women.

Key words: screening coagulation tests, hemostatic system, fibrinogen level, prothrombin percentage by Quick, activated partial thromboplastin time.

Скрининговая коагулограмма при физиологическом течении беременности

С.И. Жук, И.В. Ус

Цель исследования: оценка показателей скрининговых коагуляционных тестов при физиологическом течении беременности.

Материалы и методы. Проведено исследование показателей скрининговой коагулограммы при участии 124 пациенток с физиологической беременностью в терминах 12–14, 20–22, 28–30 и 37–40 нед гестации. В группу контроля вошли 82 пациентки, которые находились на прегравидарном этапе планирования беременности. Показатели коагулограммы определяли на коагулометре HELENA 2000. Исследовали активированное частичное тромбластиновое время, процент протромбина по Квику и уровень фибриногена.

Результаты. В течение физиологической беременности определено динамическое статистически значимое повышение уровня фибриногена в плазме крови. Данный показатель при доношенной беременности отличался от показателя небеременных женщин в 1,8 раза. В течение всей физиологической беременности не отмечено статистически значимой динамики активированного частичного тромбластинового времени и процента протромбина по Квику, но при этом наблюдалась тенденция относительно данных показателей в сторону роста коагуляционного потенциала с увеличением термина гестации.

Заключение. При оценке скрининговой коагулограммы следует учитывать в первую очередь срок беременности, а не сравнивать полученные значения с референтными показателями для небеременных женщин.

Ключевые слова: скрининговая коагулограмма, система гемостазу, уровень фибриногена, процент протромбина по Квику, активированное частичное тромбластиновое время.

У сучасному акушерстві діагностиці стану системи гемостазу у вагітних приділяється досить багато уваги. На сьогодні в лабораторному оцінюванні гемостазу спостерігається тенденція до пошуку «ідеального тесту», який би повною мірою протягом короткого часу відображав стан процесів згортання крові. Слід відзначити, що у скринінгових тестах, які активно використовуються, відсутня стандартизація результатів тестів, особливо за використання реактивів різних фірм-виробників. Крім того, дані тести оцінюють систему гемостазу не в цілому, а лише окремі її ланки. Також референтні показники для вагітних на різних термінах гестації для більшості сучасних методів лабораторної

діагностики відсутні. Клінічні лабораторії, як правило, використовують нормативні інтервали для невагітних жінок, що є неприйнятними для вирішення клінічних завдань під час вагітності [6].

Порушення в системі гемостазу – доволі часта причина як материнських ускладнень, так і негативних перинатальних наслідків. І такі клінічні ситуації нерідко потребують консолідації зусиль лікарів різних спеціальностей. Та на практиці гематологи і акушери-гінекологи розглядають гестаційні зміни гемостазу дещо по-іншому. Перші найчастіше вважають, що це період життя жінки із наростанням гемостатичного потенціалу, що проявляється гіперагрегацією та гіперкоагуляцією із активацією внутріш-

носудинного згортання крові та суттєвим зростанням ризиків тромбозу. Другі у першу чергу розглядають можливі перинатальні ускладнення з гематологічних причин. Мають рацію і ті, й інші.

Тож сьогодні гематологи, консультуючи вагітних, пацієнток із репродуктивними втратами в анамнезі, намагаються опанувати акушерство, екстраполюючи результати лабораторних тестів вагітних пацієнток на невагітних жінок, формулюючи певні діагнози і призначаючи відповідне лікування, а акушери-гінекологи, навпаки, намагаються отримати нові знання з гематології для надання ефективної допомоги таким пацієнткам. І на сьогодні ми, схоже, перебуваємо на етапі формування нової, особливої спеціальності – репродуктивної гемостазиології.

Для акушера-гінеколога забезпечення гемостатичної рівноваги – принципове завдання: певні порушення у системі гемостазу можуть запустити цілий каскад патологічних реакцій та бути загрозою для життя жінки та/або плода. Моніторинг показників згортання крові дозволяє прогнозувати розвиток того чи іншого материнського ускладнення. Ураховуючи гемостазиологічні особливості під час вагітності, акушер-гінеколог спільно із гематологом може заздалегідь коригувати стани, що є загрозливими для нормальних пологів. Тому досить часто необхідно здійснювати детальний аналіз показників гемокоагуляції з оцінюванням допустимих значень на етапі прегравідарної підготовки, протягом вагітності, після розродження для проведення диференціальної діагностики акушерських (хірургічних) та гематологічних причин кровотечі, а також під час вибору пацієнток, які потребують пролонгованої тромбoproфілактики [3].

Однак необхідно розуміти, що інтерпретація порушень системи гемостазу під час вагітності повинна відрізнятися від ситуації поза гестацією. Адже під час вагітності відбуваються зміни у всіх ланках системи гемостазу: підвищується активність прокоагулянтів та знижується антикоагулянтний потенціал, посилюються адгезивні та агрегаційні властивості тромбоцитів, пригнічується фібринолітична активність [5, 8]. Фізіологічна вагітність по суті є вже тромбогенним станом. Тому під час оцінювання скринінгової коагулограми слід ураховувати у першу чергу термін вагітності, а не порівнювати отримані значення із референтними показниками для невагітної популяції.

У вагітної слід оцінювати не лише дані стандартних скринінгових тестів, а в першу чергу анамнестичні фактори ризику. Сьогодні сумарний ризик тромбозів визначають за кількістю балів, і головна мета розроблення такої ідеальної бальної шкали – обґрунтування призначення низькомолекулярних гепаринів у профілактичних дозах [7]. На жаль, незважаючи на велику кількість наукових робіт, поки що не знайдені маркери тромбінемії та фібринолізу, на підставі яких акушер-гінеколог міг би призначити профілактичні дози низькомолекулярних гепаринів та оцінювати їхню ефективність як для матері, так і для плода.

У розвитку перинатальних ускладнень, пов'язаних із порушеннями гемостазу, лежать процеси локального гемостазу, і основним визначальним фактором тут є ендотелій. Саме пошкодження ендотелію призводить до розбалансування системи локального гемостазу.

Локальний гемостаз великою мірою залежить від типу кровообігу у кожному конкретному органі. Усі органи розподіляють за кровотоком на два типи: із високим та низьким потоком. В органах із високим потоком переважає первинний гемостаз, а в органах із низьким – коагуляційний. Це важливо розуміти, щоб правильно визначати клінічну тактику – використовувати антикоагулянти чи антиагреганти [1].

Плацента – складний орган, в якому одночасно наявні і низькі і високі потоки. Крім того, система мати–плацента–плід є достатньо саморегульованою системою. Лінія живлення в матці проходить через спіральні артерії, які структурно трансформуються під час раннього періоду вагітності, а потік крові збільшується приблизно у 100 разів. З іншого боку, зменшення швидкості потоку у міжворсинчастому просторі внаслідок термінальної ди-

латації артерій дає достатньо часу для газообміну, коли потреби плода збільшуються. Тому оцінювання локального гемостазу з урахуванням маркерів ендотеліальної дисфункції на різних термінах гестації є досить перспективним та буде мати велике значення для ефективної профілактики перинатальних ускладнень, асоційованих із тромбофілічними станами. Однак дослідження даних параметрів під час вагітності доцільне лише у групах ризику щодо розвитку таких ускладнень [2].

Мета дослідження: оцінювання показників скринінгових коагуляційних тестів за умов фізіологічного перебігу вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У Перинатальному центрі м. Києва проведено дослідження скринінгових показників системи гемостазу за участю 124 пацієнток із фізіологічним перебігом вагітності.

Критеріями включення були: вік 18–38 років, одноплідна неускладнена вагітність, відсутність соматичних захворювань та обтяженого акушерського анамнезу.

Розродження у 90 зі 124 жінок відбулось шляхом вагінальних фізіологічних пологів, у 34 – шляхом планового кесарева розтину з акушерських причин та екстрагенітальних показань: тазове передлежання плода, оперована матка після кесарева розтину в анамнезі, травма таза в анамнезі, лазерна коагуляція сітківки.

До групи контролю увійшли 82 пацієнтки, що знаходились на прегравідарному етапі планування вагітності, без обтяженого репродуктивного та соматичного анамнезу.

Клінічно важливим вважали ураховання показників системи гемостазу у терміні вагітності, асоційовані із критичними періодами для гестаційного процесу. Такі періоди визначаються гестаційними змінами спіральних артерій, адже успіх розвитку вагітності неможливий без складних процесів ангиогенезу. Вони у першу чергу супроводжуються формуванням та становленням розвитку ворсинчастого дерева плаценти, судинної системи матки, зростанням об'єму крові, що протікає через матку у II та III триместрах гестації і дозволяє адекватно забезпечити ріст і розвиток плода та гемодинамічну адаптацію організму жінки до вагітності.

Відкриття устя спіральних артерій у міжворсинчастий простір відбувається до 12–14-го тижня гестації та зумовлює виникнення матково-плацентарного кровообігу. Термін 16–22 тиж відповідає другій хвилі інвазії трофобласта та завершенню формування плаценти. Різке наростання факторів росту плаценти до максимальних значень відбувається у 28–30 тиж гестації. Зниження темпів ангиогенезу, росту плаценти і поява в ній дистрофічних процесів відбувається у доношеному терміні вагітності – 37–40 тиж [4].

Зазначені дані стали підґрунтям для вибору контрольних термінів дослідження: 12–14, 20–22, 28–30 та 37–40 тиж гестації.

Усі жінки надавали усну та письмову інформовану згоду на включення їх у дослідження. Забір крові для тестування проводили із використанням вакуумних систем у пробірки із 3,8% цитратом натрію. Показники коагулограми визначали на коагулометрі HELENA 2000. А саме – досліджували активованій частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), відсоток протромбіну за Квіком та рівень фібриногену.

АЧТЧ – тест, що використовується для діагностики дефіциту факторів внутрішнього шляху згортання крові – VIII, IX, XI, XII, наявність вовчакового антикоагулянта. Даний тест є клотінговим, тобто заснованим на визначенні часу утворення згустку. Спочатку активували досліджувану плазму реактивом АЧТЧ, а потім додавали хлорид кальцію і вимірювали час згортання у секундах.

Оцінювання зовнішнього шляху згортання проводили за результатами протромбінового тесту, а саме – відсотком протромбіну за Квіком. Це скринінговий лабораторний тест, що імітує зовнішній шлях згортання крові, а саме: час згортання рекальцифікованої плазми після додавання тканинного тромбопластину певної чутливості до дефіциту факторів протромбінового комплексу (V, VII, X, II).

Під час оцінювання відсотку протромбіну за Квіком проводять порівняння протромбінового часу пацієнта із калібруваль-

Показники скринінгової коагулограми
у жінок досліджуваних груп

Група дослідження	АЧТЧ, с	% протромбіну за Квіком	Фібриноген, г/л
Основна, n=124: 12–14 тиж	29,1±0,9	99±6,3	3,96±0,27
20–22 тиж	27,0±1,1	99±5,2	4,4±0,21
28–30 тиж	26,4±1,0	100±6,1	4,7±0,28
37–40 тиж	24,5±0,9	116±5,9	5,5±0,22
Контрольна, n=82	30,2±1,2	98±4,6	3,1±0,19

ним графіком протромбінового часу контрольної плазми. Принципом побудови даного калібрувального графіка є залежність протромбінового часу від відсотку вмісту факторів протромбінового комплексу. На сьогодні дана форма визнана у світі як більш стандартизована порівняно із протромбіновим індексом, яка має більш високу діагностичну чутливість до дефіциту факторів у ділянці низьких значень.

Рівень фібриногену плазми крові визначали за Клаусом. Метод Клауса – це метод кількісного визначення рівня фібриногену, заснований на вимірюванні часу утворення згустку. Дослідження проводили у розведеній плазмі після додавання тромбінового реагента. Час утворення згустку пропорційний концентрації фібриногену.

Статистичне оброблення отриманих даних здійснено за допомогою електронної програми Microsoft Office 2007 for Windows XP Professional, STATISTICA 6,0 (Stat. Soft. Inc., США) з визначенням достовірності відмінностей при значенні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Протягом фізіологічної вагітності визначено динамічне статистично значуще підвищення рівня фібриногену у плазмі крові. При цьому максимальні рівні виявлені у жінок із доношеною вагітністю напередодні розродження, які становили до 6,8 г/л. Такі показники відрізняються від показника невагітних жінок у 1,8 разу.

Протягом всієї фізіологічної вагітності не відзначено статистично значущої динаміки скринінгових показників коагуляційного гемостазу – АЧТЧ та відсотку протромбіну за Квіком. Коливання медіани даних показників у бік гіперкоагуляції не мали статистичної значущості порівняно із невагітними жінками (таблиця).

Сведения об авторах

Жук Светлана Ивановна – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 460-54-45. E-mail: zhuksvitlana@ukr.net

Ус Ирина Владимировна – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 460-54-45, Перинатальный центр г. Киева, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 734-12-76. E-mail: irinaus.obgyn@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дубей Л. Доповідь: «Система згортання крові в клінічній практиці: сучасна тактика діагностики, лікування та моніторингу» / Практичний лекторій «Невідкладні стани в практиці акушера-гінеколога» // Жіночий лікар. – 2017. – № 3. – С. 20–25.
2. Жук С.І., Ус І.В., Атамчук І.М. Тромбофілії та невиношування вагітності: сучасне бачення проблеми // Здоров'я

України. – 2012. – № 4 (8). – С. 28.
3. Момот А.П., Кудинова І.Ю., Белозеров Д.Е. Физиологическая беременность – модель несостоявшегося тромбоза // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2016. – № 67. – С. 297–298.
4. Патологическая физиология плода и плаценты / Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Игнатко И.В., Белоцерковцева Л.Д. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 176 с.

5. Hannah Cohen, Patrick O'Brien. Disorders of thrombosis and hemostasis in pregnancy: a guide to management // Second Edition. – London, 2015. – 435 p.
6. Pal B. Szecsi, Maja Jørgensen, Anna Klajnbar, Malene R. Andersen, Nina P. Colov, Steen Stender. Haemostatic reference intervals in pregnancy // Thromb Haemost. – 2010. – № 103. – P. 718–727.

7. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Reducing the risk of Thrombosis and Embolism during Pregnancy and Puerperium. Green-Top Guideline № 37b. London: Royal College of Obstetricians and Gynecologists; 2015.
8. Sue Pavord, Beverley Hunt. The obstetric hematology manual: a guide to management // Second Edition. – Cambridge, 2018. – 345 p.

Статья поступила в редакцию 05.04.2020