

## ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРОМБОЭЛАСТОМЕТРИИ И ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА У ЖЕНЩИН В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет», ул. Пушкина 1, корпус 3, Ставрополь, Россия, 355000.

### АННОТАЦИЯ

**Цель.** Оценить изменения параметров тромбоэластометрии и коагуляционного компонента системы гемостаза у здоровых беременных женщин и у пациенток с тромбофилией в перинатальном периоде.

**Материалы и методы.** Проведен анализ показателей тромбоэластометрии и коагулограммы у 408 женщин. Всех обследованных женщин разделили на 2 группы: А – здоровые беременные женщины (n=152), Б – пациентки с тромбофилией (n=256). Обследование проводилось в различные сроки перинатального периода.

**Результаты.** У пациенток с тромбофилией установлено гиперкоагулянтное состояние по данным тромбоэластометрии, а также трмбинемия и достоверное снижение естественных ингибиторов свертывания крови и фибринолитической активности. Наиболее выраженные изменения гемостазиологических параметров установлены в период родов.

**Заключение.** Изученные параметры коагулограммы и тромбоэластометрии необходимо использовать при оценке риска возникновения тромботических осложнений и обоснования противотромботической терапии.

**Ключевые слова:** беременные женщины, тромбоэластометрия, коагуляционный гемостаз, тромбофилия, гиперкоагуляция

**Для цитирования:** Муратова А.Ю. Изменение показателей тромбоэластометрии и плазменного гемостаза у женщин в акушерской практике. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(5): 54-58. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-54-58

**For citation:** Muratova A.Y. Change in thromboelastometry and plasma hemostasis parameters in women in obstetric practice. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 24(5): 54-58. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-5-54-58

**A. Y. MURATOVA**

CHANGE IN THROMBOELASTOMETRY AND PLASMA HEMOSTASIS PARAMETERS IN WOMEN IN OBSTETRIC PRACTICE

*Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "North-Caucasian Federal University", Pushkin str. 1, building 3, Stavropol, Russia, 355000*

### ABSTRACT

**Aim.** To study changes in the parameters of thromboelastometry and hemostasis system coagulation component in women with uncomplicated pregnancy and women with manifestations of thrombophilia in the perinatal period.

**Materials and methods.** The analysis of thromboelastometry and coagulogram parameters of 408 women was conducted. The subjects were conventionally divided into following groups: A - women without pathology of hemostasis (n=152), B – women with clinical manifestations of thrombophilia (n=256). The examination was carried out at various times of the perinatal period.

**Results.** In patients with thrombophilia, significant changes in coagulation potentials, characterized by hypercoagulation, thrombinemia and a decrease in the reserve of natural anticoagulants, and a decrease in fibrinolysis activity were noted. The most significant changes in hemostasiological parameters were indicated in the process of labor.

**Conclusion.** The studied parameters of coagulogram and thromboelastometry should be used in assessing the risk of thrombotic complications and the rationale for antithrombotic therapy.

**Keywords:** pregnant women, thromboelastometry, coagulative hemostasis, thrombophilia, hypercoagulation

### Введение

Известно, что одной из значимых причин смертности и тяжелых осложнений в акушерской практике являются венозные тромбозы

как следствие проявлений гиперкоагуляции [1].

В течение гестационного периода происходят определенные сдвиги системы гемостаза, способствующие оптимальному функционированию фе-

топлацентарной системы и прекращению кровотечения из сосудов плацентарной системы после родов, но при этом могут создаваться условия для развития ДВС-синдрома и осложненного течения беременности [1, 2].

По мнению многих авторов, тромботические нарушения являются причиной развития таких акушерских осложнений как плацентарная недостаточность, включая синдром задержки внутриутробного развития плода, невынашивание беременности, средняя и тяжелая преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты [1, 2, 3, 4]. В основе этих осложнений лежат связанные с тромбофилическим состоянием нарушения имплантации плодного яйца, инвазии трофобласта в начале гестационного процесса, нарушения циркуляции крови в системе мать-плацента-плод во II-III триместрах беременности [5].

Кроме вышеперечисленных гемостазиологических изменений, важное значение в развитии тромботических осложнений имеют генетические дефекты коагуляционной системы, способные провоцировать гиперкоагуляцию, приводящую к развитию тромботических расстройств. Подобные патологические состояния потенцируют протромботическую активность и обуславливают развитие тромбофилии [2, 6].

Цель исследования: Оценить изменения параметров тромбоэластометрии и коагуляционного компонента системы гемостаза у здоровых беременных женщин и у пациенток с тромбофилией в перинатальном периоде.

### Материалы и методы

Изучение показателей гемостаза было проведено у 408 женщин, поступивших в акушерское отделение патологии беременности на сроке 37-39 недель беременности родильного дома г. Ставрополя. Возраст пациенток составил в среднем  $26,2 \pm 0,7$  лет. Взятие крови осуществлялось согласно правилам проведения преаналитического этапа клинических лабораторных исследований [7].

Все обследованные женщины разделены на 2 группы: А – здоровые беременные женщины ( $n=152$ ), Б – пациентки с тромбофилией ( $n=256$ ).

Критериями для включения в группу Б были данные анамнеза, указывающие на наличие тромбофилического состояния в предыдущую беременность и данные клинических лабораторных исследований гемостаза, свидетельствующие о сдвигах в сторону гиперкоагуляции.

Для подтверждения гиперкоагуляционного состояния у пациенток группы Б использовали метод ротационной тромбоэластометрии ROTEM, в основе которого – графическая регистрация изменений вязко-эластических параметров крови в ходе полимеризации фибрина и образования сгустка, и, таким образом, отражает кинетику всех этапов формирования тромба, его стабильность и плот-

ность, а также активность фибринолиза. Оценивали следующие параметры тромбоэластометрии: СТ – момент начала полимеризации фибрина образования фибринового сгустка, CFT – длительность образования фибринового, угол  $\alpha$  – кинетика формирования сгустка, MCF – максимальная плотность сгустка, LI 30, LI45 – степень лизиса сгустка в различные периоды исследования.

Исследование параметров плазменного гемостаза проводили на коагулометре ACL 7000 фирмы Instrumentation Laboratory (США). Оценку плазменного компонента проводили по следующим параметрам: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ) и протромбиновое время (ПВ), МНО – международное нормализованное отношение, уровень содержания фибриногена, концентрация растворимых комплексов фибрин-мономеров (РФМК), активность XIIa – зависимого фибринолиза (XIIЗФ), активность антикоагулянтов протеина С и антитромбина III (АТ III).

### Результаты и обсуждение

В результате анализа параметров тромбоэластометрии у беременных пациенток с тромбофилией получены убедительные данные усиления основных процессов гемостаза – коагуляции, образования сгустка фибрина и снижение активности фибринолитической системы в сравнении с данными здоровых беременных пациенток (табл. 1).

Таблица / Table 1

### Изменение показателей плазменного гемостаза в группах пациенток ( $M \pm m$ )

Changes in plasma hemostasis in groups of patients ( $M \pm m$ )

| Показатель        | А группа<br>( $n=152$ ) | Б группа<br>( $n=256$ ) |
|-------------------|-------------------------|-------------------------|
| СТ, с             | $783 \pm 0,82$          | $488 \pm 0,9^*$         |
| CFT, с            | $156 \pm 0,65$          | $81 \pm 0,82^*$         |
| Угол $\alpha$ , о | $41 \pm 0,63$           | $74 \pm 0,71^*$         |
| MCF, мм           | $56 \pm 0,62$           | $78 \pm 0,74^*$         |
| LI 30, %          | $91 \pm 1,02$           | $96 \pm 1,05^*$         |
| LI 45, %          | $75 \pm 0,87$           | $81 \pm 0,99^*$         |

**Примечание:** \* – различия достоверны в сравнении с А группой ( $p \leq 0,001$ ).

Так отмечено достоверное ( $p \leq 0,001$ ) укорочение времени образования первых нитей фибрина в образце, характеризующего энзиматическую часть коагуляционного каскада, укорочено время образования сгустка до максимального уровня его прочности до 81 с, отражающее кинетику увеличения плотности сгустка. Увеличение угла  $\alpha$  на 80%, в сравнении с показателем у здоровых беременных женщин, свидетельствует об увеличении скорости роста фибриновой сети, усилении полимеризации фибрина и увеличении прочности сгустка. Увеличение показателя MCF до 78 мм свидетель-

ствуется о максимально прочном соединении фибрина с тромбоцитами, что способствует высокой плотности сгустка. Показатель качества сгустка зависит от агрегационной активности тромбоцитов и качества образовавшегося фибрина. Оценка площади под кривой тромбозластометрии в течение следующих 30 и 45 минут после достижения максимальной амплитуды указывает на снижение фибринолитической активности крови у женщин с тромбофилией. Показатели лизиса сгустка на 30 и 45 минуте составили 96% и 81%, тогда как у здоровых женщин – 91% и 75%, соответственно ( $p \leq 0,001$ ).

С точки зрения «клеточной теории свертывания крови», установленные изменения параметров иллюстрируют сокращение стадии инициации, усиление амплификации и пролонгации у пациенток с тромбофилией, и, как результат, более выраженные показатели «тромбинового взрыва».

При проведении сравнительного анализа показателей плазменного гемостаза в перинатальном периоде здоровых беременных женщин установлено увеличение концентрации фибриногена на

сроке 37-39 недель беременности и сразу после родов на 78,5%, а затем наблюдалось снижение его уровня (табл. 2). Установлено незначительное снижение ПВ и увеличение ПТИ при обследовании в различные периоды после родов, что говорит об увеличении активности внешнего пути коагуляции в процессе родового акта, установлено усиление активности внутреннего компонента гемостаза в этот период по данным АЧТВ. Также установлено увеличение уровня фибриногена и снижение фибринолитической активности.

При проведении сравнительно анализа параметров системы гемостаза у пациенток с тромбофилией установлено выраженное повышение уровня фибриногена в III триместре в сравнении с показателем здоровых беременных. Сразу после родов уровень этого показателя достигал 6,51 г/л, а затем происходило его снижение до дородового уровня. Фибриноген – главный субстратный материал тромба, и повышение его уровня у пациенток с тромбофилией можно считать предиктором развития тромбоза в период родов и раннем послеродовом периоде.

Таблица / Table 2

Изменение показателей плазменного гемостаза в группах пациенток ( $M \pm m$ )Changes in plasma hemostasis in groups of patients ( $M \pm m$ )

| Перинатальный период | Показатель      | А группа (n=152) | Б группа (n=256) |
|----------------------|-----------------|------------------|------------------|
| До родов             | Фибриноген, г/л | 2,8±0,21         | 5,8±0,14*        |
|                      | АЧТВ, с         | 27,9±0,69        | 23,9±0,24*       |
|                      | ПТИ, %          | 99,8±0,65        | 109,4±0,98*      |
|                      | ПВ, с           | 11,3±0,32        | 9,5±0,23*        |
|                      | МНО             | 0,92±0,02        | 0,93±0,01        |
|                      | РФМК, мкг/мл    | 4,2±0,0,26       | 6,3±0,28*        |
|                      | D-димер, мг/дл  | 0,44±0,08        | 0,65±0,09        |
|                      | АТ III, %       | 95,3±0,71        | 78,4±0,81*       |
|                      | Протеин С, %    | 112,7±0,74       | 85,2±0,76*       |
|                      | XIIЗФ, мин      | 10,1±2,16        | 18,2±3,21***     |
| 1 день               | Фибриноген, г/л | 5,0±0,29         | 6,51±0,13*       |
|                      | АЧТВ, с         | 25,2±0,39        | 22,1±0,21*       |
|                      | ПТИ, %          | 106,8±0,68       | 126,5±0,9*       |
|                      | ПВ, с           | 10,4±0,25        | 8,7±0,25*        |
|                      | МНО             | 0,91±0,02        | 0,92±0,01        |
|                      | РФМК, мкг/мл    | 4,5±0,21         | 6,5±0,22*        |
|                      | D-димер, мг/дл  | 0,43±0,08        | 0,91±0,09*       |
|                      | АТ III, %       | 86,7±0,72        | 75,6±0,85*       |
|                      | Протеин С, %    | 91,5±0,65        | 73,5±0,66*       |
|                      | XIIЗФ, мин      | 9,7±2,12         | 19,7±4,15***     |
| 5 день               | Фибриноген, г/л | 4,2±0,18         | 5,5±0,13*        |
|                      | АЧТВ, с         | 26,7±0,52        | 23,6±0,34*       |
|                      | ПТИ, %          | 104,5±0,79       | 119,2±0,72*      |
|                      | ПВ, с           | 10,8±0,27        | 8,9±0,26*        |
|                      | МНО             | 0,92±0,01        | 0,91±0,01        |
|                      | РФМК, мкг/мл    | 3,0±0,4          | 4,2±0,15**       |
|                      | D-димер, мг/дл  | 0,47±0,08        | 0,83±0,09**      |
|                      | АТ III, %       | 85,6±0,65        | 76,5±0,79*       |
|                      | Протеин С, %    | 92,2±0,66        | 75,4±0,64*       |
|                      | XIIЗФ, мин      | 7,5±2,11         | 18,7±3,17**      |

Примечание: \* – различия достоверны в сравнении с А группой ( $p \leq 0,001$ );

\*\* – различия достоверны в сравнении с А группой ( $p \leq 0,01$ );

\*\*\* – различия достоверны в сравнении с А группой ( $p \leq 0,05$ ).

Установлено достоверное повышение ПТИ и снижение ПВ ( $p \leq 0,001$ ) во все периоды у женщин с тромбофилией. На сроке 37-39 недель ПТИ на 9,6% превышал показатель здоровых беременных, при этом ПВ было снижено на 15,9%. Сразу после родов параметры ПТИ и ПВ отличались на 18,4% и 16,3%, а к 5 дню после родов – ПТИ на 14%, а ПВ на 17,6%. Подобные изменения этих показателей говорят об увеличении активности факторов внешнего пути свертывания крови.

Об активности факторов внутреннего пути образования протромбиназы мы судили по показателю АЧТВ. Уровень этого параметра не выходил за рамки референсных границ, но у пациенток с тромбофилией установлено выраженное укорочение ( $p \leq 0,001$ ), что свидетельствует об усилении активности факторов внутреннего пути и может свидетельствовать о повышении риска развития тромбозов. Затем, к пятому дню АЧТВ незначительно повышалось, но его показатель не достигал значения здоровых женщин.

У пациенток группы Б установлено увеличение уровня РФМК в III триместре на 50% в сравнении с показателем здоровых беременных, в первый день после родов повышение уровня составило 44,4%, а к пятому дню этот уровень приблизился к нормальным значениям, но в сравнении с уровнем здоровых беременных был выше на 40%. Концентрация комплексов фибрин-мономеров и олигомеров с продуктами деградации фибриногена и фибрина отражают уровень тромбинемии *in vivo*. Количественный анализ этого показателя позволяет проводить динамическое наблюдение за уровнем РФМК и проводить оценку эффективности противотромботической терапии.

Концентрация D-димера свидетельствует об интенсивности образования тромба и фибринолитической активности. У пациенток группы Б до родов установлено повышение концентрации D-димера до 0,65 мг/дл ( $p > 0,05$ ), после родов этот показатель вырос до 0,91 мг/дл ( $p \leq 0,001$ ), а к пятым суткам произошло снижение его до 0,83 мг/дл ( $p \leq 0,01$ ).

У женщин группы Б параллельно с увеличением активности коагуляции установлено снижение активности ингибиторов свертывания ( $p \leq 0,001$ ): АТ III в III триместре – на 17,7%, а протеина С – на 24,4%, в сравнении с показателями здоровых беременных. В первый день после родов снижение активности АТ III и протеина С составило 12,8% и 19,6%, а в пятый день – 10,6% и 18,2%, соответственно.

У женщин с тромбофилией не установлено динамических изменений активности ХИЗФ, однако установлено достоверное угнетение во все периоды обследования ( $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$ ).

### Заклучение

Анализ данных коагулограммы здоровых женщин указывает на усиление активности внешнего

и внутреннего путей свертывания крови до родов и в послеродовом периоде. Возможно, это связано с потреблением активированных факторов свертывающей системы крови в родах. Также отмечается незначительное угнетение фибринолиза в III триместре беременности и во время родов, что является основной причиной сдвига гемостатического баланса к гиперкоагуляции. Выявленные изменения показателей системы гемостаза носят компенсаторно-приспособительный характер, способствующий общим механизмам адаптации к родам, и соответствуют данным ряда отечественных и иностранных авторов [1, 8].

У женщин с тромбофилией отмечены достоверные изменения показателей коагуляционного потенциала, характеризующиеся гиперкоагуляцией, тромбинемией и снижением резерва естественных антикоагулянтов, а также, снижением активности фибринолиза. Изменения наблюдались в дородовой период, усиливались в первые сутки после родов.

Анализ данных тромбоэластометрии подтверждает усиление всех основных процессов гемостаза – коагуляции и образования фибринового сгустка, а также снижение фибринолиза у пациенток с тромбофилией.

В ряде исследований установлена взаимосвязь между параметрами тромбоэластометрии и риском развития венозных тромбозомболических осложнений у пациентов с различной патологией [9], что может быть использовано для разработки принципов профилактики и оценке риска развития осложнений в акушерской практике. Использование метода тромбоэластометрии в условиях акушерского стационара позволит выявить протромботическое состояние (гиперкоагуляционную настороженность) у пациенток и начать проведение профилактических мероприятий на ранних сроках гестации.

Изученные параметры коагулограммы и тромбоэластометрии необходимо использовать при оценке риска возникновения тромботических расстройств, обоснования назначения и динамического контроля за противотромботической и антикоагулянтной терапией. Так как полученные результаты исследования системы гемостаза у беременных подтверждают клинические данные тромбофилии и могут иметь прогностическую значимость.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. *Тромбозы и тромбозомболии в акушерско-гинекологической клинике: Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбозомболических осложнений: Руководство для врачей*. М.: Мед. информ. агентство, 2007. 1064 с. [Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Akinshina S.V. *Thrombosis and thromboembolism in obstetric-gynecological clinic: Molecular genetic mechanisms and strategy for the prevention of thromboembolic complications: A guide for physicians*. M.: Honey. inform. agency, 2007. 1064 p. (In Russ.)].

2. Сидельникова В.М. *Привычная потеря беременности*. М: Триада-Х., 2005. 304 с. [Sidelnikova V.M. *Habitual loss of pregnancy*. М: Triada-X., 2005. 304 p. (In Russ.)].

3. Андреева М.Д., Капанадзе Д.Л., Самбурова Н.В. Акушерские и перинатальные исходы у пациенток с синдромом потери плода в анамнезе, генетическими и приобретёнными формами тромбофилии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014; 8(4): 54-55. [Andreeva M.D., Kapanadze D.L., Samburova N.V. Obstetric and perinatal outcomes in patients with a history of fetal loss, genetic and acquired forms of thrombophilia. *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2014; 8(4): 54-55. (In Russ., English abstract)].

4. Bates S.M. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP conf. on antithrombotic therapy. *Chest*. 2008; 126(3): 627-644.

5. Zotz R., Sucker C., Gerhardt A. Thrombophilia in pregnancy: venous thromboembolism, fetal loss, preeclampsia, intrauterine growth restriction. *Hamostaseologie*. 2008; 28 (5): 455-464.

6. Баринов Е.А. Тромбоземблизм и беременность:

лабораторно-диагностические аспекты. *Клинико-лабораторный консилиум*. 2007; 17: 33-38. [Barinov E.A. Thromboembolism and pregnancy: laboratory-diagnostic aspects. *Clinical and laboratory consultation*. 2007; 17: 33-38. (In Russ.)].

7. Меньшиков В.В. *Клиническая лабораторная аналитика*. Т.3. М: Лаб. Пресс, 2000. 383 с. [Menshikov V.V. *Clinical laboratory analytics*. Т.3. М: Lab. Press, 2000. 383 p. (In Russ.)].

8. Brenner В. Haemostatic changes in pregnancy. *Thrombosis Research*. 2004; 114(5-6): 409-414.

9. Гриневич Т.Н. Ротационная тромбоэластометрия ROTEM как новый перспективный метод оценки системы гемостаза у пациентов травматологического профиля. *Новости хирургии*. 2010; 2(18): 115-119. [Grinevich T.N. Rotational thromboelastometry ROTEM as a new promising method for assessing the hemostasis system in patients with traumatological profile. *Surgery news*. 2010; 2 (18): 115-119. (In Russ.)].

*Поступила / Received 28.07.2017*

*Принята в печать / Accepted 20.09.2017*

*Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest*

**Контактная информация:** Муратова Анна Юрьевна; тел.: +7 (962) 454-90-42; e-mail: anna.murato@yandex.ru; Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Артема, д. 5.

**Corresponding author:** Anna Y. Muratova; tel.: +7 (962) 454-90-42; e-mail: anna.murato@yandex.ru; 5, Artema, str., Stavropol, Russia, 355017.