

Интегральная оценка системы гемостаза при беременности

М. Г. Николаева, Г. В. Сердюк,
Н. Н. Ясафова, Д. Е. Белозеров,
Е. И. Лебедева, А. П. Момот

*Алтайский филиал Гематологического
научного центра, Барнаул, Россия
Алтайский государственный медицинский
университет, Барнаул, Россия
Краевая клиническая больница,
Барнаул, Россия*

Состояние беременности, учитывая современные знания, рассматривается как «гематологический парадокс», проявленный разнонаправленными сдвигами в системе гемостаза и фибринолитической активности крови. Беременность – это состояние повышенной тромботической готовности, при которой риск венозных тромбозмболических осложнений увеличивается в 4–5 раз, а третий триместр беременности относится к наиболее опасным в этом отношении периодам.

Для предупреждения нежелательных клинических событий используются новые методы лабораторной диагностики нарушений в системе гемостаза – методы, позволяющие отбирать пациентов в группы риска по тромботическим и геморрагическим осложнениям, а также патологии беременности. Несомненный интерес в данном отношении представляет сравнительно новый метод интегральной оценки реализации реакций системы гемостаза – тест генерации тромбина (ТГТ, синоним – калиброванная автоматизированная тромбография), предусматривающий учет способности плазмы крови продуцировать эндогенный тромбин.

Цель исследования. Установить динамику и референтные диапазоны показателей генерации тромбина в плазме крови у практически здоровых женщин вне и при физиологически протекающей беременности.

Материалы и методы. В рамках проспективного исследования получены данные о 301 женщине, обследованной в женских консультациях и родильном доме. Представленное исследование одобрено Локальным этическим комитетом Алтайского государственного медицинского университета (протокол № 14 от 11.12.2013), и все участники дали свое информированное согласие.

Отобраны следующие контрольные точки для исследования системы гемостаза, учитывающие волны инвазии трофобласта и отражающие критические сроки беременности: прегравидарный период, 6–8, 12–13, 22–24, 34–36 недель и 2–3-е сутки после родоразрешения. В критерии исключения вошли: возраст младше 18 или старше 35 лет; отягощенный акушерский и гинекологический анамнез; осложненное течение настоящей беременности; отягощенный личный геморрагический или тромботический анамнез; прием комбинированных оральных контрацептивов в течение 3 последних месяцев до наступления настоящей беременности; вспомогательные репродуктивные технологии в анамнезе или при настоящей беременности; оперативное родоразрешение в анамнезе или при настоящей беременности; наличие экстрагенитальной патологии, уровень гомоцистеина в сыворотке крови (до беременности) выше 15 мкм, гемоглобин выше 140 г/л вне беременности и выше 135 г/л во время беременности, количество тромбоцитов в крови ниже 150 или выше $450 \times 10^9/\text{л}$, количество лейкоцитов в крови более $12 \times 10^9/\text{л}$; носительство мутаций FV Лейдена (1691G>A) и/или FII (20210G>A), редкой гомозиготы MTHFR (677C>T), а также трех и более полиморфизмов генов MTHFR (677C>T), PAI 1 (–675 5G>4G) фибриногена-FGB (–455G>A), рецепторов тромбоцитов GP IIIA (1565T>C) и GP IA (807C>T); антифосфолипидный синдром и другие аутоиммунные состояния.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием программ Microsoft Excel, Statistica 6.1 и Medcalc.

Для выполнения ТГТ использовался планшетный флюориметр Fluoroskan Ascent «ThermoFisher SCIENTIFIC» (Финляндия), оснащенный диспенсером, с программным обеспечением «Thrombinoscope 3.0.0.26».

Результаты. При беременности определено изменение двух основных параметров, используемых для оценки генерации тромбина – Peak Thrombin и ETP (Endogenous Thrombin Potential). Уже с ранних сроков беременности (6–8 недель) эти показатели резко возрастали (по медиане, в сравнении с прегравидарным периодом, по Peak Thrombin на 55,1 и ETP на 39,6 %), хорошо коррелировали между собой ($r = 0,797$; $p < 0,001$) и создается впечатление, что наступ-

ление беременности носит роль «трамплина», формируя условия для избыточного тромбообразования.

Усиление способности к образованию тромбина наблюдалось не только до поздних сроков беременности, но и в первые 2–3 суток после родоразрешения, когда интенсивность этой реакции была максимальной (в сравнении с прегравидарным периодом, по Peak Thrombin в 2,02 и ETP в 1,47 раза). Данный факт объясним с позиций подготовки организма матери к минимизации кровопотери при родоразрешении, но не вполне понятно, почему эта подготовка начинается так рано, ведь роды и, соответственно, ограничение объема кровопотери в первой половине беременности не запрограммированы природой.

Можно предположить, что длительное по времени, но постепенное повышение тромбогенности крови беременных женщин позволяет не только достичь необходимого уровня гиперкоагуляции перед родами, но и избежать возникновения системных и фатальных проявлений сосудистой ишемии в зоне маточно-плацентарного и системного кровотока.

Следующий показатель ТГТ – ttPeak, характеризующий время достижения пика тромбина, в наших наблюдениях динамично менялся (как Peak Thrombin и ETP), причем значимое укорочение этого показателя (в сравнении с данными на прегравидарном этапе) имело место уже с 6–8 недели беременности.

Отметим, что наибольший сдвиг в сторону ускорения тромбообразования определен в первые дни после родоразрешения, когда время наступления пика укоротилось на 32,7 % (по медиане). Причем была установлена корреляционная связь между максимальной, пиковой концентрацией тромбина и временем ее достижения – ttPeak и Peak Thrombin ($r = 0,454$; $p < 0,001$).

Последний из числа рассматриваемых параметров генерации тромбина – время запаздывания, или Lagtime при беременности – менялся крайне слабо, наблюдалась лишь тенденция к его уменьшению.

Выводы:

1. Представленные данные свидетельствуют о высокой готовности плазмы крови беременных женщин к образованию тромбина, начиная с ранних сроков гестации.

2. Установленные верхние значения референтного диапазона показателей теста генерации тромбина (Peak Thrombin и ETP) на разных сроках физиологической беременности имеют самостоятельное значение при принятии решения о гепаринопрофилактике.

3. Низкие показатели генерации тромбина у беременных женщин, особенно перед родоразрешением, способны стать важным фактором риска развития тяжелых геморрагических осложнений, в том числе послеродовых кровотечений.