

СТАН СИСТЕМИ ЗГОРТАННЯ КРОВІ ВАГІТНИХ ЖІНОК НА ФОНІ ТРОМБОФІЛІЇ ТА ОБТЯЖЕНОГО АКУШЕРСЬКОГО АНАМНЕЗУ

Проф. О. І. ЗАЛЮБОВСЬКА, В. В. ГРИЩЕНКО

Харківський національний медичний університет, Україна

Проаналізовано стан системи згортання крові вагітних жінок на фоні тромбофілії та обтяженого акушерського анамнезу. Констатовано переважання рівнів протромбіну вагітних та концентрації фібриногену за відсутності тромбофілії порівняно з вагітними жінками з тромбофілією, а також показників тромбопластинного, протромбінового і тромбінового часу, міжнародного нормалізованого співвідношення, гомоцистеїну.

Ключові слова: система згортання крові, вагітні жінки, обтяжений акушерський анамнез, тромбофілія.

STATE OF BLOOD COAGULATION SYSTEM IN PREGNANT WOMEN ON THE BACKGROUND OF THROMBOPHILIA AND BURDENED OBSTETRIC HISTORY

O. I. ZALIUBOVSKA, V. V. GRYSHCENKO

The state of the pregnant women blood coagulation system on the background of thrombophilia and burdened obstetric history was analyzed. The predominance of prothrombin levels in pregnant women and fibrinogen concentration in the absence of thrombophilia in comparison with pregnant women with thrombophilia, as well as indices of thromboplastin, prothrombin and thrombin time, international normalized ratio, homocysteine has been stated.

Key words: blood coagulation system, pregnant women, burdened obstetric history, thrombophilia.

Невиношування вагітності є значною проблемою сучасного суспільства. На сьогодні медицина досягла помітних успіхів у напрямку його діагностики та лікування, але ще й дотепер близько 5,0 % усіх вагітностей перебігають із різноманітними ускладненнями [1]. У більшості випадків нормальний перебіг вагітності порушується внаслідок відшарування плаценти, затримки внутрішньоутробного розвитку плода або його загибелі та прееклампсії, за розвиток яких відповідальні аномальна судинна мережа плаценти та порушення гемостазу [2] через тромбоемболічні розлади при тромбофілії (ТФ). З огляду на це ТФ перебуває під пильною увагою науковців як фактор ризику розвитку ускладнень вагітності [3–6], які спровоковані тромбоемболічними порушеннями [1, 7–9].

Зазначається, що порушення кровообігу в децидуальній оболонці, плаценті та спіральних артеріях, зумовлені збільшеним тромбоутворенням або гіперкоагуляцією крові, спричиняють порушення фетоплацентарного кровообігу, що призводить до різноманітних акушерських ускладнень вагітності [1]. D. Dłuski et al. [1] достовірно довели кількісну перевагу частоти ускладнень вагітності жінок при ТФ на відміну від вагітних без ТФ (24,7 та 11,5 % відповідно; $p = 0,04$). Тому нормалізація плацентарного кровотоку є першочерговим завданням відповідних спеціалістів задля

забезпечення перебігу нормальної вагітності [1]. R. Nahas et al. [10] достовірно визначили, що при ТФ досить часто трапляються повторні невиношування вагітності (серед 1,0–3,0 % усіх жінок та 15,0 % усіх вагітностей). L. F. Trasca et al. [7] достовірно відзначили, що прокоагулянтний стан реєструється вже на першому триместрі вагітності та пролонгується аж до 12-го післяпологового тижня [11], збільшуючи при цьому в 5–7 разів ризики розвитку тромбоемболій порівняно з невагітними жінками. Активація прокоагулянтної ланки системи гемостазу під час вагітності відбувається через відповідні фізіологічні гіперкоагулянтні зміни організму майбутньої матері задля попередження надмірних кровотеч [7], через це спостерігається значне посилення тромбогенного потенціалу у вагітних із ТФ [9, 12, 13].

За результатами дослідження L. F. Trasca et al. [7] з першого триместру періоду вагітності до 12-го післяпологового тижня відбуваються певні зміни (зниження кількісного складу тромбоцитів, підвищення активності прокоагулянтної ланки системи гемостазу та зниження активності фібринолітичної системи), що провокують гіперкоагуляцію. При цьому автори відзначають збільшення активності коагуляції практично в два рази на пізніх строках вагітності та поступове нівелювання цих змін після пологів [7].

Мета нашого дослідження — проаналізувати динаміку показників системи згортання крові вагітних жінок із ТФ на фоні обтяженого акушерського анамнезу.

Для вивчення показників системи згортання крові вагітних із ТФ та обтяженим акушерським анамнезом 137 жінок розподілили на дві групи: основну (ОГ) — 101 вагітна з ТФ та обтяженим акушерським анамнезом і контрольну (КГ) — 36 жінок також із обтяженим акушерським анамнезом, але без ТФ.

За отриманими результатами стану системи згортання крові обстежених жінок (протромбін (%), тромбoplastиновий час (ТПЧ, с), міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС), протромбіновий час (ПТЧ, с), фібрин-мономерні комплекси (ФМК), тромбіновий час (ТЧ, с), фібриноген (г/л), гомоцистеїн (мкмоль/л), D-димер (нг/мл)) на фоні ТФ та обтяженого акушерського анамнезу (табл. 1) було констатовано незначне переважання медіанних показників (Me [LQ; UQ]) рівня протромбіну вагітних КГ порівняно з ОГ (відповідно 109,3 [101,4; 118,4] % та 106,0 [95,3; 120,4] %; $U = 1585,5$; $p = 0,370$). При цьому спостерігалось незначне переважання показників ТПЧ, МНС і ПТЧ в ОГ: відповідно вірогідно 32,6 [30,1; 36,8] с і 30,1 [26,5; 33,4] с; $U = 997,0$; $p < 0,001$ (ТПЧ); вірогідно 0,98 [0,91; 1,04] та 0,91 [0,87; 0,98]; $U = 951,5$; $p < 0,001$ (МНС) й інтенційно 11,8 [11,0; 12,3] с та 11,7 [11,0; 12,0] с; $U = 1638,0$; $p = 0,526$ (ПТЧ).

Показники ФМК інтенційно фіксувалися на однаковому рівні в обох групах: відповідно 0,06 [0,04; 0,08] і 0,06 [0,05; 0,07]; $U = 1726,5$; $p = 0,781$. У ході дослідження отримано вірогідну різницю щодо показника ТЧ із переважанням серед вагітних ОГ (відповідно 14,6 [13,0; 15,5] с та 11,9 [15,1; 16,1] с; $U = 843,5$; $p < 0,001$) на відміну від вірогідного переважання концентрації фібриногену в КГ, ніж в ОГ (відповідно 5,8 [4,5; 6,9] г/л та 4,7 [3,1; 5,5] г/л; $U = 1020,0$; $p < 0,001$). Слід указати, що отримані медіанні рівні гомоцистеїну невірогідно ($U = 76,5$; $p = 0,554$) фіксувалися

на нижчому рівні в КГ (8,0 [5,3; 10,1] мкмоль/л) порівняно з ОГ (8,7 [6,8; 10,5] мкмоль/л), як і рівні D-димеру, рівні якого також вірогідно ($U = 297,5$; $p < 0,001$) були значно (у 2,90 разу) вищими у вагітних ОГ, ніж у жінок КГ (відповідно 0,61 [0,50; 0,71] нг/мл та 0,21 [0,15; 0,31] нг/мл) (табл. 1).

Нами вивчалися й показники системи згортання крові у жінок із ТФ та обтяженим акушерським анамнезом залежно від перебігу поточної вагітності (табл. 2). Було зазначено, що за таких умов відбувається дещо нижче інтенційне продукування протромбіну (93,5 [83,1; 128,1] %; $U = 364,5$; $p = 0,375$), якщо порівнювати з необтяженою вагітністю (106,0 [98,3; 120,4] %).

Рівні ж ТПЧ, МНС та ПТЧ невірогідно дещо переважали при обтяженій поточній вагітності (відповідно 33,0 [29,2; 38,6] с ($U = 414,0$; $p = 0,848$); 1,03 [0,96; 1,10] ($U = 324,0$; $p = 0,172$)) і 12,3 [11,0; 12,9] с ($U = 342,0$; $p = 0,249$)) порівняно з нормальним її перебігом (відповідно 32,6 [30,1; 36,7] с; 0,98 [0,91; 1,03] й 11,8 [11,0; 12,3] с); так само як показники ТЧ й гомоцистеїну, що вірогідно були дещо вищими при обтяженій поточній вагітності (відповідно 15,2 [14,6; 16,5] с; $U = 287,0$; $p = 0,086$ та 12,8 [9,2; 16,9] мкмоль/л; $U = 77,0$; $p = 0,003$), ніж у жінок з нормальним перебігом (відповідно 14,3 [13,0; 15,3] с і 8,3 [6,3; 10,3] мкмоль/л) (табл. 2).

Слід зазначити, що у жінок з нормальною поточною вагітністю на фоні ТФ та обтяженого акушерського анамнезу щодо попередніх вагітностей медіанні рівні ФМК, фібриногену та D-димеру були підвищеними, ніж у вагітних з ускладненою поточною вагітністю. Встановлено рівні цих показників для підгрупи жінок із нормальною поточною вагітністю: 0,06 [0,03; 0,08] ($U = 258,5$; $p = 0,028$); 4,8 [3,2; 5,5] г/л ($U = 356,0$; $p = 0,374$) і 0,61 [0,50; 0,71] нг/мл ($U = 413,5$; $p = 0,714$) і обстежених із обтяженою поточною вагітністю: 0,04 [0,03; 0,05]; 3,7 [2,7; 5,8] г/л та 0,53 [0,40; 0,83] нг/мл (табл. 2).

Таблиця 1

Характеристика показників системи згортання крові в обстежених вагітних жінок із обтяженим акушерським анамнезом (Me [LQ; UQ])

Показник	КГ, n = 36	ОГ, n = 101	U	p
Протромбін, %	109,3 [101,4; 118,4]	106,0 [95,3; 120,4]	1585,5	0,370
ТПЧ, с	30,1 [26,5; 33,4]	32,6 [30,1; 36,8]	997,0	<0,001
МНС	0,91 [0,87; 0,98]	0,98 [0,91; 1,04]	951,5	<0,001
ПТЧ, с	11,7 [11,0; 12,0]	11,8 [11,0; 12,3]	1638,0	0,526
ФМК	0,06 [0,05; 0,07]	0,06 [0,04; 0,08]	1726,5	0,781
ТЧ, с	11,9 [15,1; 16,1]	14,6 [13,0; 15,5]	843,5	<0,001
Фібриноген, г/л	5,8 [4,5; 6,9]	4,7 [3,1; 5,5]	1020,0	<0,001
Гомоцистеїн, мкмоль/л	8,0 [5,3; 10,1]	8,7 [6,8; 10,5]	76,5	0,554
D-димер, нг/мл	0,21 [0,15; 0,31]	0,61 [0,50; 0,71]	297,5	<0,001

**Характеристика показників системи згортання крові в обстежених вагітних жінок
основної групи залежно від перебігу поточної вагітності (Me [LQ; UQ])**

Показник	Поточна вагітність		U	p
	нормальна, n = 91	обтяжена, n = 10		
Протромбін, %	106,0 [98,3; 120,4]	93,5 [83,1; 128,1]	364,5	0,375
ТПЧ, с	32,6 [30,1; 36,7]	33,0 [29,2; 38,6]	414,0	0,848
МНС	0,98 [0,91; 1,03]	1,03 [0,96; 1,10]	324,0	0,172
ПТЧ, с	11,8 [11,0; 12,3]	12,3 [11,0; 12,9]	342,0	0,249
ФМК	0,06 [0,03; 0,08]	0,04 [0,03; 0,05]	258,5	0,028
ТЧ, с	14,3 [13,0; 15,3]	15,2 [14,6; 16,5]	287,0	0,086
Фібриноген, г/л	4,8 [3,2; 5,5]	3,7 [2,7; 5,8]	356,0	0,374
Гомоцистеїн, мкмоль/л	8,3 [6,3; 10,3]	12,8 [9,2; 16,9]	77,0	0,003
D-димер, нг/мл	0,61 [0,50; 0,71]	0,53 [0,40; 0,83]	413,5	0,714

Отримані нами результати щодо динаміки показників системи згортання крові вагітних жінок на фоні ТФ та обтяженого акушерського анамнезу цілком підтверджуються й даними інших досліджень [4, 5]. При обстеженні вагітних із неускладненим перебігом гестаційного періоду й пологів, із відсутністю морфологічних ознак плацентарної дисфункції та групи жінок із ускладненим перебігом вагітності та порушеннями плодово-плацентарних взаємовідносин, спровокованих тромболітичними розладами, визначено вірогідну ($p < 0,05$) перевагу рівнів D-димеру в осіб із порушеннями плодово-плацентарних взаємовідносин порівняно з контролем ($0,37 \pm 0,02$ нг/мл). Причому серед жінок із загрозою переривання вагітності та передчасних пологів ці рівні вірогідно ($p < 0,05$) мали кількісну перевагу у підгрупі жінок із ознаками прееклампсії різного ступеня тяжкості порівняно з підгрупою вагітних із клініко-морфологічними ознаками плацентарної дисфункції й жінками із загрозою переривання вагітності та передчасних пологів (відповідно $0,78 \pm 0,09$ нг/мл; $0,71 \pm 0,04$ нг/мл і $0,72 \pm 0,05$ нг/мл) [14]. Згідно з результатами дослідження С. І. Жук та ін. [15] рівні D-димеру також вірогідно ($p < 0,05$) переважали у вагітних жінок із загрозою передчасних пологів і наявністю тромбофілічних станів порівняно з вагітними, що мали загрозу передчасних пологів, без клініко-лабораторних проявів порушень гемостазу (відповідно $920,70 \pm 51,5$ нг/мл і $620 \pm 2,3$ нг/мл).

Список літератури

1. Adverse pregnancy outcomes and inherited thrombophilia / D. Dłuski, R. Mierzyński, E. Poniedziałek-Czajkowska, B. Leszczyńska-Gorzela. *J. Perinat. Med.* 2018. № 46 (4). P. 411–417. doi: 10.1515/jpm-2017-0059
2. Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Thrombosis Research.* 2009. № 123 (3). P. S16–S21. doi: [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(09\)70128-8](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(09)70128-8)
3. Thromboprophylaxis in pregnant women with thrombophilia and a history of thrombosis / S. Akinshina et al. *J. Perinat. Med.* 2018. № 46 (8). P. 893–899. doi: 10.1515/jpm-2017-0329
4. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis / F. N. Croles et al. *BMJ.* 2017. № 359. P. j4452. doi: 10.1136/bmj.j4452

5. Comparison of 2 approaches in management of pregnant women with inherited thrombophilias: Prospective analytical cohort study / W. Yang et al. *Medicine (Baltimore)*. 2019. № 98 (34). P. e16883. doi: 10.1097/MD.00000000000016883
6. Лінніков В., Лінніков С. Тромбофілія як ключова ланка патогенезу ускладнень в акушерстві та гінекології. *Наука і освіта*. 2019. № 3. С. 31–36. doi: 10.24195/2414-4665-2019-3-5
7. Therapeutic Implications of Inherited Thrombophilia in Pregnancy / L. F. Trasca et al. *Am. J. Ther.* 2019. № 26 (3). P. e364–e374. doi: 10.1097/MJT.0000000000000985
8. Can thrombophilia worsen maternal and perinatal outcomes in cases of severe preeclampsia? / F. S. Baptista et al. *Pregnancy Hypertens.* 2018. № 11. P. 81–86. doi: 10.1016/j.preghy.2017.12.012
9. Uterine Radial Artery Resistance Index Predicts Reproductive Outcome in Women with Recurrent Pregnancy Losses and Thrombophilia / S. H. Bao et al. *Biomed. Res. Int.* 2019. № 35. P. 78–80. doi: 10.1155/2019/8787010
10. The Prevalence of Thrombophilia in Women with Recurrent Fetal Loss and Outcome of Anticoagulation Therapy for the Prevention of Miscarriages / R. Nahas, W. Saliba, A. Elias, M. Elias. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2018. № 24 (1). P. 122–128. doi: 10.1177/1076029616675967
11. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism / S. M. Bates et al. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2016. № 41 (1). P. 92–128. doi: 10.1007/s11239-015-1309-0
12. ‘To test or not to test’, the arguments for and against thrombophilia testing in obstetrics / L. Ormsher, L. E. Simcox, C. Tower, I. A. Greer. *Obstetric medicine.* 2017. № 10 (2). P. 61–66. doi: 10.1177/1753495X17695696
13. Scheres L. J. J., Bistervels I. M., Middeldorp S. Everything the clinician needs to know about evidence-based anticoagulation in pregnancy. *Blood Rev.* 2019. № 33. P. 82–97. doi: 10.1016/j.blre.2018.08.001
14. Мельник Ю. М., Жук С. І., Атаманчук І. М. Ендотеліальна дисфункція як маркер плацентарної недостатності. *Здоров'я жінчини*. 2016. № 9 (115). С. 47–51.
15. Жук С. І., Ус І. В., Атаманчук І. М. Клініко-лабораторна характеристика вагітних із загрозою передчасних пологів на фоні тромбофілічних станів. *Biomedical and biosocial anthropology.* 2015. № 25. С. 141–145.

Надійшла 18.11.2021