

Тромбодинамика и количественный фазовый имиджинг тромбоцитов в оценке гемостаза беременных с дефицитом протеина С / протеина S

И. А. Василенко^{1, 2}, С. А. Гаспарян³, С. М. Ахмедова³, И. А. Орфанова³, Н. А. Василенко¹

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» Минздрава Московской области, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Российский государственный университет им. А. Н. Косыгина» Минобрнауки России, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Состояние гиперкоагуляции, вызванное наследственным или приобретенным дефицитом антитромботических факторов, может способствовать нарушению маточно-плацентарного кровообращения с развитием грозных осложнений беременности, что требует проведения эффективного мониторинга гемостаза на фоне применения патогенетической антикоагулянтной терапии.

Цель исследования. Совершенствование методов диагностики и мониторинга нарушений гемостаза у беременных с тромбофилией (дефицитом протеина С / протеина S) и осложненным течением беременности на основе использования интегрального теста тромбодинамики и количественного фазового имиджинга тромбоцитов.

Материал и методы. Обследованы 45 беременных во I и II триместре: 20 женщин с нормальным течением беременности (группа сравнения) и 25 (основная группа) – с тромбофилией (дефицит протеина С / протеина S). 16 беременных (подгруппа 1А) получили полный курс прегравидарной подготовки с назначением НМГ, 9 беременных (подгруппа 1Б) по различным причинам не прошли курс в полном объеме. Для исследования гемостаза наряду с рутинными методами (определение АЧТВ, ТВ, ПВ, Фибриноген, МНО и D-димер) проводили интегральную оценку коагуляции методом тромбодинамики и количественный фазовый имиджинг (QPI) тромбоцитов в режиме реального времени.

Результаты. Установлено, что рутинные методики являются недостаточно информативными, статистически значимые изменения на фоне тромбофилии и при лечении НМГ отмечены только по результатам оценки уровня фибриногена и D-димера. В комплексе показателей тромбодинамики наиболее чувствительными оказались параметры стационарной скорости роста сгустка (Vst), размера сгустка на 30-й мин. исследования (CS) и плотности сгустка (D). Методом QPI выявлены особенности морфологической структуры тромбоцитов с преобладанием у беременных с дефицитом протеина С / протеина S популяции активированных клеток при увеличении медианных значений диаметра и периметра на 14 и 20% соответственно ($p < 0,05$). Эффективность проведения терапии НМГ оценивали по нормализации анализируемых показателей.

Заключение. Своевременная и адекватная коррекция нарушений гемостаза, проводимая при мониторингировании показателей коагуляционного и тромбоцитарного звена, с учетом всех клинических данных может существенно снизить риск осложнений для матери и плода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: беременность, наследственная тромбофилия, дефицит протеина С / протеина S, система гемостаза, тромбодинамика, количественный фазовый имиджинг (QPI).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Thrombodynamics and Quantitative phase imaging of platelets in the assessment of hemostasis in pregnant women with protein C / protein S deficiency

I. A. Vasilenko^{1, 2}, S. A. Gasparyan³, S. M. Akhmedova³, I. A. Orfanova³, N. A. Vasilenko¹

¹ M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI), Moscow, Russia

² Russian State University named after A. N. Kosygin, Moscow, Russia

³ State Medical University, Stavropol, Russia

SUMMARY

Relevance. A hypercoagulable state caused by hereditary or acquired deficiency of antithrombotic factors can contribute to disruption of the uteroplacental circulation with the development of serious pregnancy complications, which requires effective monitoring of hemostasis during the use of pathogenetic anticoagulant therapy.

The purpose of the study is to improve methods for diagnosing and monitoring hemostatic disorders in pregnant women with thrombophilia (protein C/protein S deficiency) and complicated pregnancy based on the use of an integral thrombodynamic test and quantitative phase imaging of platelets.

Material and methods. 45 pregnant women were examined in the first and second trimester: 20 women with normal pregnancy (comparison group) and 25 (main group) with thrombophilia (protein S/protein C deficiency). 16 pregnant women (subgroup 1A) received a full course of preconception preparation with the prescription of LMWH, 9 pregnant women (subgroup 1B) did not complete the course in full for various reasons. To study hemostasis, along with routine methods (determination of APTT, TT, PT, Fibrinogen, INR and D-dimer), an integral assessment of coagulation using the Thrombodynamics method and quantitative phase imaging (QPI) of platelets in real time were performed.

Results. It was found that routine methods are not sufficiently informative; statistically significant changes against the background of thrombophilia and during treatment with LMWH were noted only based on the results of assessing the level of fibrinogen and D-dimer. In the complex of thrombodynamics indicators, the most sensitive parameters were the steady-state clot growth rate (Vst), clot size at 30 minutes of the study (CS)

and clot density (D). The QPI method revealed features of the morphological structure of platelets with a predominance in pregnant women with protein S/protein C deficiency of the activated cell population with an increase in the median values of diameter and perimeter by 14 and 20%, respectively ($p < 0.05$). The effectiveness of LMWH therapy was assessed by normalization of the analyzed parameters.

Conclusion. Timely and adequate correction of hemostasis disorders, carried out while monitoring coagulation and platelet parameters, taking into account all clinical data, can significantly reduce the risk of complications for the mother and fetus.

KEYWORDS: pregnancy, hereditary thrombophilia, protein C/protein S deficiency, hemostatic system, thrombodynamics, quantitative phase imaging (QPI).

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Введение

Течение нормальной беременности сопровождается динамичной структурной и функциональной перестройкой клеток и тканей, обеспечивающих качественно новый уровень организации гомеостаза для воспроизводства здорового потомства и сохранения жизни женщины. Одними из важнейших адаптационно-приспособительных механизмов являются изменения в системе гемостаза, связанные со смещением его баланса в сторону гиперкоагуляции: повышением активности факторов свертывания, увеличением прокоагулянтов, снижением фибринолиза и количества антикоагулянтов [1, 2, 3].

Однако возможно парадоксальное развитие событий, когда состояние гиперкоагуляции может быть вызвано наследственным или приобретенным дефицитом антитромботических факторов и способствовать нарушению маточно-плацентарного кровообращения с развитием грозных осложнений беременности. К настоящему времени изучены и описаны различные наследственные и приобретенные тромбофилии, связанные с формированием стойкой гиперкоагуляции и повышенной склонностью к тромбообразованию [4, 5, 6].

В качестве наиболее распространенных форм врожденных тромбофилий выделяют гомо- или гетерозиготные мутации G1691A гена фактора V Лейдена (FVL) и G20210A гена протромбина, а также эндогенный дефицит антикоагулянтов – антитромбина, протеина C/ протеина S (PC/S) и мутацию C677T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) (гипергомоцистеинемия) [7, 8].

Прогресс в понимании молекулярных механизмов тромбофилии позволил установить их влияние на реализацию репродуктивной функции женщины и роль в патогенезе большинства репродуктивных потерь, таких как ранние и поздние выкидыши, антенатальная гибель плода, синдром задержки развития плода и другие осложнения, включая преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, преэклампсию и тромбоэмболические осложнения [9–12].

В то же время следует признать: полная картина фактических знаний о диагностике различных видов тромбофилии, включая дефицит PC/S, ее взаимосвязи с осложнениями беременности, остается не до конца изученной и требует дальнейших исследований, связанных с накоплением и анализом дополнительных фактических данных.

Рутинные коагуляционные тесты, используемые в клинических лабораториях, недостаточно чувствительны к гиперкоагуляции, поскольку не позволяют оценить общий процесс образования тромбина, а основными показателями состояния тромбоцитарного звена являются, пожалуй, только количество и средний объем тромбоцитов в виде показателей общего анализа крови.

С появлением современных глобальных тестов гемостаза (тромбоэластографии, тромбодинамики, генерации тромбина и фибрина), а также более совершенных методов оценки морфофункционального состояния тромбоцитов появилась возможность получать новые данные для диагностики нарушений гемостаза и эффективности их коррекции с помощью антикоагулянтной терапии, а также расширить наши представления о глубине и качестве выявленных изменений, их роли в развитии осложнений беременности [13–15].

Цель исследования

Совершенствование методов диагностики и мониторинга нарушений гемостаза у беременных с тромбофилией (дефицитом протеина C/ протеина S) и осложненным течением беременности на основе использования интегрального теста тромбодинамики и количественного фазового имиджинга тромбоцитов.

Материал и методы исследования

Обследованы 45 беременных в I и II триместрах: 20 – с нормальным течением беременности (группа сравнения) и 25 (основная группа) – с тромбофилией (дефицит протеина C/протеина S). Контрольную группу составили 20 небеременных женщин в возрасте от 18 до 43 лет.

Критериями включения в основную группу были: возраст женщин от 18 до 41 года; одноплодная беременность; отягощенный анамнез по ВТЭО; отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (ОАГА); наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: возраст моложе 18 лет и старше 41 года; тяжелые экстрагенитальные заболевания; сахарный диабет; многоплодная беременность; врожденные пороки развития женских половых органов; хромосомные аномалии и пороки развития плода; онкологические заболевания; аутоиммунные заболевания; отказ от участия в исследовании.

Тип исследования – проспективное нерандомизированное продольное когортное контролируемое.

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России (протокол № 97 от 15 апреля 2021 г.).

Все пациентки обследованы согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» (2021), клиническим рекомендациям «Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия» (2022) и клиническим рекомендациям «Недостаточный рост плода, требующий предоставления

медицинской помощи матери (задержка роста плода))» (2022). Оценку факторов риска развития ВТЭО при обследовании беременных проводили в соответствии с клиническими рекомендациями «Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия» (Приложение Г3, 2022).

Медиана возраста беременных в основной группе и группе сравнения составила 37,7 [18; 41] и 35,1 [18; 40]. Антропометрические показатели и расчетная величина ИМТ в группах были сопоставимы: избыточная масса тела зарегистрирована у 8 (32%) беременных основной группы и у 5 (25%) в группе сравнения. Соматический статус былотягощен у 21 (84%) беременной в основной группе и у 4 (20%) в группе сравнения. Наличие урогенитальных и TORCH-инфекций отмечали 6 (25%) беременных основной группы. У 7 (28%) беременных основной группы и 2 (10%) в группе сравнения диагностировано варикозное расширение вен нижних конечностей. При этом 12 (48%) беременных основной группы отмечали наличие в семейном анамнезе инсультов, инфарктов и ИБС у ближайших родственников в возрасте до 50 лет. Тягощенный акушерско-гинекологический анамнез был выявлен у всех 25 беременных основной группы (артифициальные аборт, привычное невынашивание, регрессирующая беременность, самопроизвольный выкидыш, антенатальная гибель плода, эндометриоз, доброкачественные опухоли яичников, лейомиома матки, хронические воспалительные заболевания органов малого таза). Однократные потери беременности были у 100% женщин основной группы, многократные – у 9 (36%) беременных.

У всех 25 беременных основной группы был диагностирован гетерозиготный вариант дефицита протеина C/протеина S. За 3 месяца до наступления беременности женщинам основной группы была проведена прегравидарная подготовка, включающая профилактические дозы НМГ и витаминно-минеральные комплексы. 16 беременных (подгруппа 1А) получили полный курс прегравидарной подготовки с пролонгированным применением НМГ после наступления беременности. Однако 9 (36%) беременных основной группы по различным причинам не прошли курс прегравидарной подготовки в полном объеме. Эти беременные были выделены в отдельную подгруппу (1Б), и после наступления беременности при постановке на учет в женской консультации в сроке 6–8 недель им назначались препараты НМГ и проводилось последующее мониторинговое наблюдение.

Всем беременным в 6–8 недель и в 20–22 недели проведено исследование состояния свертывающей системы стандартными методами (АЧТВ, ТВ, ПВ, Фибриноген, МНО и D-димер).

Интегральную оценку системы гемостаза проводили по стандартной методике с помощью диагностической лабораторной системы «Регистратор тромбодинамики Т-2» (ООО Гемакор, Россия) [16]. Пробы плазмы крови помещали в измерительную кювету с активатором, который имитировал повреждение сосудистой стенки и инициировал коагуляцию с формированием фибринового сгустка, процесс возникновения и рост которого автоматически

регистрировали в режиме последовательной фотосъемки в течение 30 минут. Параллельно рассчитывали численные параметры: Tlag – время задержки роста сгустка, Vst – стационарная скорость роста сгустка, Vin – начальная скорость роста сгустка, Tsp – время появления спонтанных сгустков. Результаты сравнивали с показателями беременных с физиологически протекающей беременностью (группа сравнения), обследованных в те же сроки гестации.

Морфоденситометрическое исследование тромбоцитов проводили с использованием безреагентной технологии количественного фазового имиджинга на базе отечественного аппаратно-программного комплекса МИМ 340 (ООО «Швабе»). В работе использовали лазер с длиной волны 532 нм и объектив с увеличением $\times 20$, разрешение по поверхности до 15 нм, разрешение по вертикали – 0,1 нм, возможность контроля изделий с глубиной рельефа до 600 нм. Такой подход позволил изучить в режиме реального времени живые клетки практически в диапазоне электронной микроскопии.

Для приготовления плазмы, обогащенной тромбоцитами, цельную кровь центрифугировали при 1000 об/мин. в течение 5 минут, взвесью клеток заполняли стандартную камеру Горяева с зеркальным напылением на рабочей поверхности. Объем выборки в каждой пробе составлял 100–200 клеток. Результат обратного преобразования цифрового массива в видимое изображение и восстановление фазовой визуализации тромбоцита, а также морфоденситометрические параметры каждой клетки и всей популяции выводили на дисплей в виде таблицы и серии графиков.

Обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics 21.0. Были использованы методы оценки значений медианы (Me), а также величины ДИ – доверительного интервала. Для оценки достоверности различий между группами при нормальном распределении признака использовали критерий Стьюдента, непараметрический критерий Манна – Уитни использовался для оценки уровня отличий в сравниваемых группах числовых данных с распределением, отличным от нормального, статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ результатов исследования коагуляционного гемостаза оказался недостаточно информативным для диагностики возможных нарушений механизмов свертывания крови и фибринолиза (табл. 1). Практически все показатели находились в диапазоне референсных интервалов.

Определение активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ), тромбинового (ТВ) и протромбинового времени (ПВ) является рутинной методикой в арсенале подавляющего большинства лабораторий. Увеличение этих показателей служит объективным отражением повышения общего коагуляционного потенциала крови за счет увеличения активности факторов внешнего и внутреннего путей активации протромбиназы.

Мы не обнаружили значимых изменений АЧТВ и ТВ, можно говорить лишь о тенденции к укорочению данных параметров по отношению к соответствующим показателям

Таблица 1

Сравнительная характеристика стандартной гемостазиограммы у обследованных беременных (Ме [95% ДИ])

Показатель, ед. изм. (диапазон нормы)	Основная группа (n=25)				Группа сравнения (n=20)	
	Подгруппа А		Подгруппа Б			
Срок гестации (нед.)	7–8	20–22	7–8	20–22	7–8	20–22
АЧТВ, сек. (26–38)	34,5 [28; 37]	31,1 [26; 35]	29,3 [24; 33]	30,2 [25; 35]	35,7 [29; 38]	33,3 [27; 36]
ТВ, сек. (14–21)	16,5 [14,3; 21,1]	16,8 [14,1; 20,2]	14,9* [12,2; 18,1]	16,1 [14,0; 19,3]	17,5 [13; 20]	16,9 [14; 18]
ПВ, сек. (10,0–13,3)	10,3* [9,3; 12,1]	10,9 [9,5; 12,8]	9,7* [8,3; 10,5]	10,5 [9,5; 11,2]	11,4 [10,1; 13,2]	11,2 [10,1; 12,1]
Фибриноген, г/л (2–4)	3,9 [1,9; 5,3]	4,1 [2,2; 5,7]	4,3* [3,1; 6,2]	4,1 [2,5; 5,9]	3,7 [1,9; 5,3]	4,1 [1,8; 5,8]
МНО, % (1–1,2)	0,91 [0,85; 1,1]	0,90 [0,83; 1,1]	0,83* [0,64; 1,2]	0,95 [0,89; 1,1]	0,95 [0,87; 1,2]	0,91 [0,85; 1,1]
D-димер, нг/мл (0–500)	1292,9 [918; 1487]	1395,7 [1213; 1594]	1459,1* [1211; 1542]	1395,3 [1297; 1403]	1179,4 [785; 1211]	1387,2 [915; 1532]

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения с соответствующим сроком гестации.

группы сравнения ($p > 0,05$). В то же время зарегистрировано достоверное укорочение протромбинового времени на 9,6 и 14,9% ($p < 0,05$) в подгруппах А и Б на сроке 7–8 недель соответственно.

Кроме того, в подгруппе Б на сроке 7–8 недель зарегистрировано статистически значимое повышение уровня фибриногена и значений МНО по отношению к показателям группы сравнения ($p < 0,05$), что подтверждает активацию внутрисосудистого свертывания крови.

О гиперкоагуляционном фоне пациенток подгруппы Б основной группы свидетельствуют полученные значения D-димера: 1459,1 против 1179,4±83 нг/мл ($p < 0,05$). Повышенная концентрация D-димера отражает активацию процессов фибринолиза и генерации плазмينا, которые предшествуют усилению коагуляционного каскада с избыточным образованием нерастворимого фибрина. Плавное и закономерное повышение уровня D-димера при нормальной беременности свидетельствует о развитии «физиологической» гиперкоагуляции. Уровень D-димера был повышен у 35% беременных подгруппы Б основной группы. Динамика его снижения на фоне проведения противотромботической терапии позволяла

косвенно судить об эффективности проводимой терапии. Стоит также отметить, что мы не выявили и статистически значимых изменений количества тромбоцитов в клинических группах на сроках 7–8 и 20–22 недели: $214,8 \pm 85,3$ и $237,3 \pm 78,5$; $252,1 \pm 92,3$ и $239,9 \pm 89,5$; $224,3 \pm 69,2$ и $243,7 \pm 95,1 \times 10^3/\text{мкл}$ в подгруппах А и Б основной группы и группе сравнения соответственно ($p > 0,05$).

В таблице 2 суммированы показатели тромбодинамики у обследованных беременных. В группе с нормальной беременностью во II триместре зарегистрирован незначительный сдвиг свертывания в сторону гиперкоагуляции.

Полученные данные позволяют считать, что наиболее чувствительными оказались параметры стационарной скорости роста сгустка (Vst), размера сгустка на 30-й мин. исследования (CS) и плотности сгустка (D). Наиболее выраженные изменения динамических параметров теста в сторону гиперкоагуляции отмечены у беременных в подгруппе Б на сроке 7–8 недель, причем как по отношению к показателям подгруппы А, так и параметрам, зарегистрированным у женщин с нормальной беременностью на соответствующем сроке

Таблица 2

Показатели теста тромбодинамики у беременных различного срока гестации (Ме [95% ДИ])

Показатель, ед. изм. (диапазон нормы)	Основная группа (n=25)				Группа сравнения (n=20)	
	Подгруппа А		Подгруппа Б			
Срок гестации (нед.)	7–8	20–22	7–8	20–22	7–8	20–22
Время задержки роста сгустка (Ttag), мин. (0,6–1,5)	0,8 [0,7; 1,3]	0,9 [0,8; 1,2]	0,7* [0,6; 1,1]	0,8 [0,7; 1,3]	0,9 [0,7; 1,4]	0,9 [0,8; 1,1]
Начальная скорость роста сгустка (Vi), мкм/мин. (3–56)	46,5 [32,1; 58,4]	49,8 [33,5; 56,2]	61,1* ^ [39,4; 65,1]	56,3^ [38,3; 61,4]	52,5 [41; 58]	54 [45; 60]
Стационарная скорость роста сгустка (Vst), мкм/мин. (20–29)	18,1* [12,3; 28,8]	23,4* [19,5; 30,1]	31,4* ^ [30,3; 41,5]	27,5^ [19,5; 43,2]	27 [21; 37]	29 [25; 39]
Размер сгустка на 30-й мин. исследования (CS), мкм (800–1200)	915* [745; 1232]	935* [715; 1280]	813* ^ [711; 1345]	863* ^ [724; 1310]	1189 [985; 1402]	1173 [938; 1392]
Плотность сгустка (D), у.е. (1500–32000)	21195* [16598; 27395]	23117* [15129; 29844]	33215* ^ [21583; 35121]	26239^ [14385; 32117]	23875 [16803; 32196]	25915 [17355; 32154]

Примечание. Результаты представлены в виде: медиана (95% LB).

* – $p < 0,05$ по отношению к соответствующим показателям группы сравнения;

^ – $p < 0,05$ по отношению к соответствующим показателям подгруппы А.

гестации. Своевременное назначение НМГ пациенткам этой группы способствовало коррекции показателей и их нормализации к 20–22-й неделе наблюдения.

Следует отметить достаточно высокую чувствительность теста тромбодинамики к эффектам антикоагулянтов, что позволяет оценить адекватность проводимой тромбопрофилактики, которая может не всегда коррелировать с концентрацией препарата в крови.

Интересные результаты, дополняющие картину состояния гемостаза беременных, были получены при использовании технологии количественного фазового имиджинга для характеристики морфофункционального состояния тромбоцитарного звена (рис. 1).

В соответствии с полученной ранее библиотекой фазово-интерференционных изображений тромбоцитов были идентифицированы 4 морфофункциональных типа живых тромбоцитов, характеризующих ту или иную степень их активации [15]. Основой для дискриминации структурно измененных клеток служили различные варианты формы тромбоцитов, характер рельефа поверхности, наличие псевдоподий, их количество и величина. Установлено, что на сроке 7–8 недель в подгруппе Б преобладали активированные формы клеток (II и III) и повышенное содержание дегенеративно измененных тромбоцитов. С увеличением срока гестации до 20–22 недель во всех группах отмечалась незначительная активация тромбоцитарного звена при достаточно высоком содержании форм покоя (I тип). На фоне приема НМГ зарегистрирована нормализация соотношений функциональных типов клеток.

Оценка размерных морфометрических показателей клеток продемонстрировала, что на сроке 7–8 недель в циркулирующей популяции тромбоцитов в подгруппе Б отмечалось увеличение медианных значений диаметра и периметра клеток на 14 и 20 % соответственно ($p < 0,05$), связанное, по-видимому, с повышением содержания активированных клеток с развитыми отростками (табл. 3).

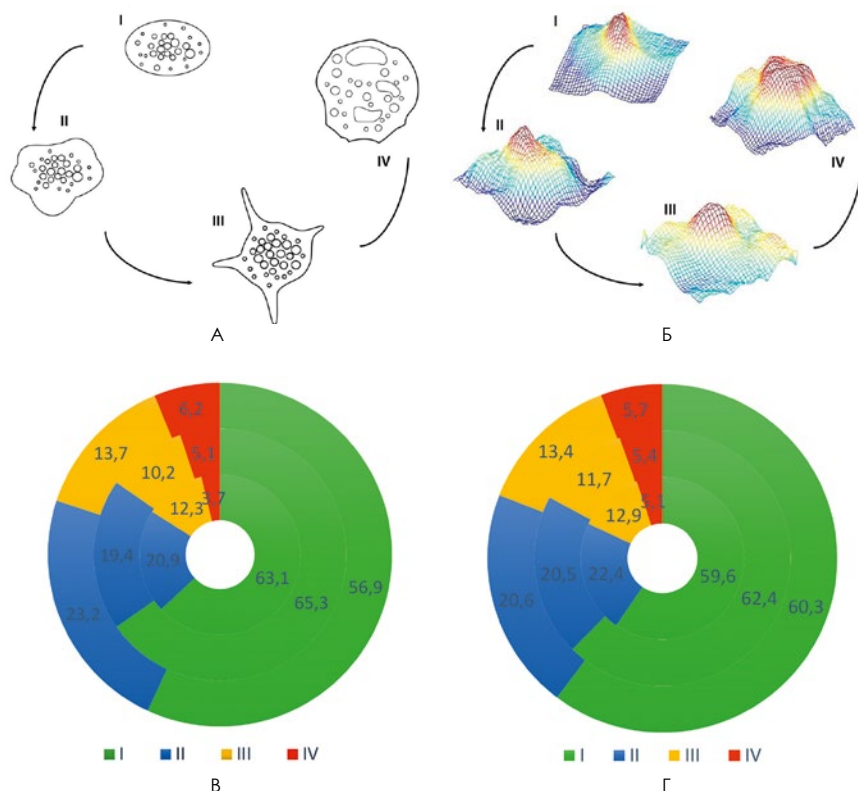


Рисунок. 1. А – схема морфофункциональных типов тромбоцитов (I–IV); Б – 3D-визуализация структуры популяции тромбоцитов на сроке гестации 7–8 недель (% содержания I–IV морфофункциональных типов тромбоцитов в популяции); В – диаграмма морфофункциональных типов тромбоцитов в популяции; Г – диаграмма морфологической структуры популяции тромбоцитов на сроке гестации 20–22 недели (% содержания I–IV морфофункциональных типов тромбоцитов в популяции)

У тромбоцитов беременных, получающих НМГ, напротив, медианы диаметра и периметра клеток были ниже аналогичных значений в группе сравнения (нормальная беременность). Данная тенденция сохранялась и на сроке 20–22 недели в обеих подгруппах основной группы на фоне применения антикоагулянтов.

Фазовая толщина (высота) клетки отражает состояние и наполненность гранулярного аппарата тромбоцитов. Обращает внимание статистически значимое снижение медианы этого параметра у пациенток подгруппы Б на сроке 7–8 недель. Не исключено, что эти результаты свидетельствуют о некоторой функциональной несостоятельности популяции тромбоцитов вследствие повышенной активности и обеднения гранул.

Таким образом, проведенные исследования позволили с новых позиций выявить и охарактеризовать определенные особенности адаптационной перестройки системы гемостаза при физиологической беременности и у беременных с тромбофилией, а также оценить динамику изменения показателей коагуляционного и тромбоцитарного звена на фоне антикоагулянтной терапии.

Таблица 3
Морфометрические параметры циркулирующих тромбоцитов (Me [95% ДИ])

Показатель, ед. изм. (диапазон нормы)	Основная группа (n=25)				Группа сравнения (n=20)	
	Подгруппа А		Подгруппа Б		7–8	20–22
Срок гестации (нед.)	7–8	20–22	7–8	20–22	7–8	20–22
Диаметр, мкм (1,8–3,4)	2,5* [1,2; 3,5]	2,9 [1,3; 3,9]	3,3* ^ [1,2; 5,2]	3,1 [1,4; 4,7]	2,9 [1,5; 3,9]	3,1 [1,9; 4,1]
Фазовая толщина, мкм (0,7–1,5)	1,0 [0,4; 1,5]	1,0 [0,4; 1,7]	0,8* [0,3; 1,1]	1,0 [0,4; 1,8]	1,0 [0,5; 1,9]	1,0 [0,7; 2,1]
Периметр, мкм (5,0–11,3)	7,3 [4,3; 12,5]	8,9 [4,5; 12,8]	10,7* [6,5; 15,3]	10,1 [5,1; 14,7]	8,9 [5,2; 13,4]	9,7 [8,1; 13,7]

Заключение

Своевременная и адекватная коррекция нарушений гемостаза, проводимая при мониторингировании показателей коагуляционного и тромбоцитарного звена, а также с учетом всех клинических данных, может существенно снизить риск осложнений для матери и плода.

Рутинные методы оценки гемостаза не отражают в полной мере характер нарушений свертывающей системы при осложненной беременности и являются достаточно чувствительными к терапии НМГ.

Помочь в решении этих вопросов могут современные технологии, позволяющие регистрировать минимальные изменения равновесия свертывающей системы. Их дальнейшее использование в качестве дополнительных лабораторных исследований имеет огромный потенциал для объективной оценки эффективности терапии НМГ, подбора диапазона дозировок препаратов, адекватного состоянию беременной, и поможет своевременно обнаружить риск развития геморрагических осложнений.

Список литературы / References

1. Warren BB, Mayer GC, Manco-Johnson MJ. Hemostasis in the Pregnant Woman, the Placenta, the Fetus, and the Newborn Infant. *Semin Thromb Hemost*. 2023 Jun; 49 (4): 319–329. DOI: 10.1055/s-0042–1760332
2. Момот А.П., Николаева М.Г., Сердюк Г.В. Оценка системы гемостаза при физиологической беременности. Алгоритмы обследования в группах риска: МКБ-10: Z34.0 / Z34.8 / Z37.0. Возрастная группа: взрослые. Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва: Редакция журнала StatusPraesens, 2021: 24. ISBN 978–5–907218–31–4.
3. Momot A.P., Nikolaeva M.G., Serdyuk G.V. Assessment of the hemostatic system during physiological pregnancy. Examination algorithms for risk groups: ICD-10: Z34.0 / Z34.8 / Z37.0. Age group: adults. Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow: Editorial office of the magazine StatusPraesens, 2021: 24. ISBN 978–5–907218–31–4.
4. Kaserer A, Castellucci C, Henckert D, Breyman C, Spahn DR. Patient Blood Management in Pregnancy. *Transfus Med Hemother*. 2023;50(3):245–255. DOI: 10.1159/000528390
5. Галайко М.В., Рыбина О.В., Литвиненко М.С., Климов Ю.В., Альтшулер Б.Ю., Губкин А.В. Тромбофилия и беременность. Клиническая онкогематология. 2017; 10 (3): 409–22. Galayko M.V., Rybina O.V., Litvinenko M.S., Klimov Yu.V., Altshuler B. Yu., Gubkin A. V. Thrombophilia and pregnancy. *Clinical oncohematology*. 2017; 10 (3): 409–22
6. Мекумян А.А., Берковский А.А., Васильев С.А., Сергеева Е.В. Тромботические заболевания и состояния – диагностика и контроль антикоагулянтной терапии. Медицинский совет. 2020; (21): 256–266. DOI: 10.21518/2079–701X-2020–21–256–266

7. Melkumyan A.L., Berkovsky A.L., Vasiliev S.A., Sergeeva E.V. Thrombotic diseases and conditions – diagnosis and monitoring of anticoagulant therapy. *Medical advice*. 2020; (21): 256–266. DOI: 10.21518/2079–701X-2020–21–256–266.5
8. Middeldorp S, Naue C, Köhler C. Thrombophilia, Thrombosis and Thromboprophylaxis in Pregnancy: For What and in Whom? *Hamostaseologie*. 2022 Feb; 42 (1): 54–64. DOI: 10.1055/a-1717–7663
9. Mitric D, Popușoi O, Catrinici R, Friptu V. The obstetric complications in women with hereditary thrombophilia. *Med. Pharm. Rep.* 2019; 92 (2): 106–110. DOI: 10.15386/cjmed-1097
10. Padda J, Khalid K, Mohan A, Pokhriyal S, Batra N, Hitawala G, Cooper AC, Jean-Charles G, Factor V Leiden G1691A and Prothrombin Gene G20210A Mutations on Pregnancy Outcome. *Cureus*. 2021; 13 (8): e17185. DOI: 10.7759/cureus.17185
11. Ткаченко Л.В., Хомич Е.А., Костенко Т.И., Гриценко И.А. Новое в патогенетических механизмах неразвивающейся беременности. Медицинский алфавит. 2022; (4): 19–22. DOI: 10.33667/2078–5631–2022–4–19–22
12. Tkachenko L.V., Khomich E.A., Kostenko T.I., Gritsenko I.A. New in pathogenetic mechanisms of undeveloped pregnancy. *Medical alphabet*. 2022; (4): 19–22. DOI: 10.33667/2078–5631–2022–4–19–22
13. Тапильская Н.И., Мельников К.Н., Кузнецова И.А., Глушаков Р.И. Плацентарная недостаточность и синдром задержки роста плода: этиология, профилактика, лечение. Медицинский алфавит. 2020; (4): 6–10. DOI: 10.33667/2078–5631–2020–4–6–10
14. Tapilskaya N.I., Mel'nikov K.N., Kuznetsova I.A., Glushakov R.I. Placental insufficiency and fetal growth restriction: etiology, prevention, and treatment. *Medical alphabet*. 2020; (4): 6–10. DOI: 10.33667/2078–5631–2020–4–6–10
15. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. Преждевременные роды – нерешенная проблема XXI века. Российская детская офтальмология. 2021; 3: 9–16. DOI: 10.25276/2307–6658–2021–3–9–16.
16. Radzinsky V.E., Orazmuradov A.A. Premature birth is an unsolved problem of the 21st century. *Russian pediatric ophthalmology*. 2021; 3:9–16. DOI: 10.25276/2307–6658–2021–3–9–16
17. Ali S, Majid S, Niamat Ali M, Taing S, El-Serehy HA, Al-Misned FA. Evaluation of etiology and pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients. *Saudi J. Biol. Sci.* 2020; 27 (10): 2809–2817. DOI: 10.1016/j.sjbs.2020.06.049
18. Баландина А.Н., Кольцова Е.М., Шибеко А.М. и др. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2018; 17 (4): 114–126. DOI: 10.24287/1726–1708–2018–17–4–114–126
19. Balandina A.N., Koltsova E.M., Shibeko A.M. and others. Thrombodynamics: a new approach to the diagnosis of disorders of the hemostatic system. *Issues of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics*. 2018; 17 (4): 114–126. DOI: 10.24287/1726–1708–2018–17–4–114–126
20. Lim HY, Donnan G, Nandurkar H, Ho P. Global coagulation assays in hypercoagulable states. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2022; 54 (1): 132–144. DOI: 10.1007/s11239-021-02621-1
21. Василенко И.А., Гаспарян С.А., Антонова И.Ш. и др. Динамика показателей тромбоцитарного звена гемостаза при физиологическом течении беременности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2006; 5 (4): 5–12. Vasilenko I.A., Gasparyan S.A., Antonova I. Sh. et al. Dynamics of platelet hemostasis indicators during the physiological course of pregnancy. *Issues of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2006; 5 (4): 5–12.
22. Ворошилина Е.С., Овсепян Р.А., Плотко Е.Э. и др. Диапазоны нормальных значений для параметров стандартных коагулологических тестов и теста тромбодинамики при физиологической беременности на разных сроках гестации. Вестник РГМУ. 2015; 4: 40–44. Voroshilina E.S., Ovsepyan R.A., Plotko E.E. and others. Ranges of normal values for the parameters of standard coagulological tests and thrombodynamics tests during physiological pregnancy at different stages of gestation. *Bulletin of RGMU*. 2015; 4: 40–44.

Статья поступила / Received 01.09.23
Получена после рецензирования / Revised 05.09.23
Принята в печать / Accepted 08.09.23

Сведения об авторах:

Василенко Ирина Анатольевна, д.м.н., профессор, зав. лабораторией биомедицинских методов исследований¹, проф. кафедры неорганической и аналитической химии², E-mail: vasilenko0604@gmail.com, eLibrary. SPIN: 6611–9990. ORCID: 0000–0001–9082–5978

Гаспарян Сусанна Артасековна, д.м.н., профессор, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО³, E-mail: prof-gasp55@yandex.ru, eLibrary. SPIN: 5911–7761. ORCID: 0000–0001–8284–8117

Ахмедова Сабият Магомедгаджиевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО³, E-mail: sabiyat.ahmedova@mail.ru, ORCID: 0000–0003–3683–0316

Орфанова Идлия Ашотовна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО³, E-mail: idiliya24@yandex.ru, ORCID: 0000–0002–7871–7218

Василенко Никита Александрович, научный сотрудник отдела экспериментальных и клинических исследований¹, E-mail: vasilenkon.a@ya.ru, ORCID: 0009–0001–0775–4716

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Минздрава Московской области, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина» Минобрнауки России, Москва

³ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

Автор для переписки: Василенко Ирина Анатольевна.
E-mail: vasilenko0604@gmail.com

Для цитирования: Василенко И.А., Гаспарян С.А., Ахмедова С.М., Орфанова И.А., Василенко Н.А. Тромбодинамика и количественный фазовый имиджинг тромбоцитов в оценке гемостаза беременных с дефицитом протеина С / протеина S. *Медицинский алфавит*. 2023; (19): 49–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-19-49-54>

About authors

Vasilenko Irina A., DM Sci, prof., head of the Biomedical Research Methods Lab.¹, prof. of Inorganic and Analytical Chemistry Dept², E-mail: vasilenko0604@gmail.com, eLibrary. SPIN: 6611–9990. ORCID: 0000–0002–6374–9786

Gasparyan Susanna A., DM Sci, prof., prof. of Obstetrics and gynecology Dept³, E-mail: prof-gasp55@yandex.ru, eLibrary. SPIN: 5911–7761. ORCID: 0000–0001–8284–8117

Akhmedova Sabiat M., graduate student of Obstetrics and gynecology Dept³, E-mail: sabiyat.ahmedova@mail.ru, ORCID: 0000–0003–3683–0316

Orfanova Idilia A., graduate student of Obstetrics and gynecology Dept³, E-mail: idiliya24@yandex.ru, ORCID: 0000–0002–7871–7218

Vasilenko Nikita A., Researcher, Department of Experimental and Clinical Studies¹, E-mail: vasilenkon.a@ya.ru, ORCID: 0009–0001–0775–4716

¹ M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI), Moscow, Russia

² Russian State University named after A.N. Kosygin, Moscow, Russia

³ State Medical University, Stavropol, Russia

Corresponding author: Vasilenko Irina A. E-mail: vasilenko0604@gmail.com

For citation: Vasilenko I.A., Gasparyan S.A., Akhmedova S.M., Orfanova I.A., Vasilenko N.A. Thrombodynamics and Quantitative phase imaging of platelets in the assessment of hemostasis in pregnant women with protein C/protein S deficiency. *Medical alphabet*. 2023; (19): 49–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-19-49-54>

