

Особенности тромбоцитарного гемостаза у беременных с дефицитом протеина С и дефицитом протеина S: неканонический подход оценки

С. А. Гаспарян¹, С. М. Ахмедова², О. Ф. Серова¹, И. А. Василенко³, В. Б. Метелин³

¹ ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна», Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия

³ ФГБОУ ВО «Российский государственный университет имени А. Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» Минобрнауки России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Совершенствование методов диагностики нарушений тромбоцитарного гемостаза у пациенток с тромбофилией (дефицит протеина С и дефицит протеина S) и осложненным течением беременности.

Материалы и методы. Обследованы 80 женщин в возрасте от 18 до 43 лет (Me 37,7 [18; 43]), из них 20 небеременных женщин (группа 1 [контроль]) и 60 беременных на сроке гестации 12–14 недель: 30 беременных с тромбофилией (дефицит протеина S и дефицит протеина C) (группа 2) и 30 – с физиологической беременностью (группа 3). Для оценки состояния тромбоцитарного звена гемостаза использовали стандартные гематологические показатели и индексы, метод импедансной агрегатометрии. Морфоденситометрическое исследование тромбоцитов проводили в режиме реального времени на живых нефиксированных и неокрашенных клетках с использованием безреагентной технологии количественного фазового имиджинга (QPI) на базе отечественного оптического аппаратно-программного комплекса МИМ 340 (ООО «Швабе», Москва).

Результаты. Дана оценка гетерогенности циркулирующей популяции тромбоцитов у женщин вне беременности, беременных с тромбофилией и физиологическим течением беременности. Соотношение функциональных типов клеток (форм покоя, тромбоцитов с низким и высоким уровнем активности, дегенеративно измененных) составило 63,2, 21,5, 13,2 и 2,1; 57,4, 25,2, 14,3 и 3,1; 61,1, 23,2, 13,4 и 2,3% соответственно. Размерные параметры циркулирующих тромбоцитов у пациенток с тромбофилией отличались большими значениями диаметра и периметра на 16,0 и 21,9% ($p < 0,05$) по отношению к показателям вне беременности и на 7,4 и 9,9% соответственно по отношению к группе с физиологической беременностью. Корреляционный анализ соответствия морфоденситометрических показателей тромбоцитов с результатами исследования их агрегационной активности клеток показал наличие связи между ними.

Заключение. Полученные данные расширяют теоретические представления о функционировании тромбоцитарного звена при физиологической беременности и тромбофилиях, демонстрируют эффективность и целесообразность применения безреагентной технологии количественного фазового имиджинга для персонализированной оценки тромбоцитарного гемостаза у беременных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: беременность, тромбофилия, дефицит протеина S, дефицит протеина C, гемостаз, тромбоциты, количественный фазовый имиджинг (QPI).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of platelet hemostasis in pregnant women with protein C deficiency and protein S deficiency: a non-canonical assessment approach

S. A. Gasparyan¹, S. M. Akhmedova², O. F. Serova¹, I. A. Vasilenko³, V. B. Metelin³

¹ A. I. Burnazyan State Research and Development Center, Medical and Biological University of Innovation and Continuous Education, Moscow, Russia

² State Medical University, Stavropol, Russia

³ Russian State University named after A. N. Kosygin, Moscow, Russia

SUMMARY

The purpose of the study is to improve diagnostic methods for platelet hemostasis disorders in patients with thrombophilia (protein C deficiency and protein S deficiency) and complicated pregnancy.

Material and methods. The study involved 80 women aged 18 to 43 years (Me 37.7 [18; 43]), including 20 non-pregnant women (group 1 [control]) and 60 pregnant women at 12–14 weeks of gestation: 30 pregnant women with thrombophilia (protein S deficiency and protein C deficiency) (group 2) and 30 with physiological pregnancy (group 3). Standard hematological parameters and indices and the impedance aggregatometry method were used to assess the state of the platelet link of hemostasis. Morphodensitometric study of platelets was performed in real time on living unfixed and unstained cells using reagent-free quantitative phase imaging technology (QPI) based on the domestic optical hardware and software complex MIM 340 (OOO Shvabe, Moscow).

Results. The heterogeneity of the circulating platelet population was assessed in women outside pregnancy, pregnant women with thrombophilia, and in physiological pregnancy. The ratio of functional cell types (resting forms, platelets with low and high activity, degeneratively altered) was 63.2, 21.5, 13.2 and 2.1%; 57.4, 25.2, 14.3 and 3.1%; 61.1, 23.2, 13.4 and 2.3%, respectively. The size parameters of circulating platelets in patients with thrombophilia differed in greater values of diameter and perimeter by 16.0% and 21.9% ($p < 0.05$) in relation to the parameters outside pregnancy and by 7.4% and 9.9%, respectively, in relation to the group with physiological pregnancy. Correlation analysis of the correspondence of morphodensitometric parameters of platelets with the results of the study of their cell aggregation activity showed the presence of a connection between them.

Conclusion. The obtained data expand the theoretical understanding of the functioning of the platelet link during physiological pregnancy and thrombophilia, demonstrate the effectiveness and feasibility of using reagent-free quantitative phase imaging technology for personalized assessment of platelet hemostasis in pregnant women. Ionic activity of cells showed the presence of a connection between them.

KEYWORDS: pregnancy, thrombophilia, protein S deficiency, protein C deficiency, hemostasis, platelets, quantitative phase imaging (QPI).

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

Введение

Последние годы ознаменовались важными достижениями в изучении этиологических факторов и патогенетических механизмов развития различных акушерских осложнений, что способствовало пересмотру системы взглядов на роль гемостазиологических нарушений, в основе которых лежат наследственные и/или приобретенные дефекты [1–3].

Считается, что до 80% синдромов и осложнений течения беременности связаны с предрасположенностью к тромбообразованию: невынашивание, синдром потери плода, отслойка плаценты, венозные тромбозы и тромбоэмболии, преэклампсия, неудачи экстракорпорального оплодотворения и др. [4–6].

Особое внимание приковано к раннему выявлению у беременных тромбофилий, проявляющихся в форме повышенной склонности организма женщины к тромбообразованию и обуславливающих высокий риск тромбоотических осложнений, нарушающих нормальное развитие и функционирование плаценты и маточно-плацентарного кровотока [7, 8].

Гипергомоцистеинемию, дефицит антитромбина III, мутацию Лейден и мутации других факторов свертывания относят к наиболее значимым полиморфизмам генов тромбофилии. В то же время отдельного внимания заслуживают дефициты протеинов С и S. Распространенность дисфункции этих естественных антикоагулянтных факторов не так высока: встречаемость дефицита протеина С среди общей когорты населения составляет 0,2–0,3%, дефицита протеина S – <0,1%. Однако статистика свидетельствует, что у женщин с дефицитом протеина С или дефицитом протеина S и отягощенным семейным анамнезом в плане ВТЭО риск развития тромбозов возрастает до 1,7 (95% ДИ 0,4–8,9) и 6,6% (95% ДИ 2,2–14,7) соответственно [9–11].

Немаловажную роль в формировании тромбоотических состояний играет клеточное звено гемостаза. Имеются сведения о роли тромбоцитов в имплантации, плацентации, васкулогенезе, поддержании плацентарной гемоперфузии, модификации эндометрия при беременности, включая реакции асептического воспаления [12, 13]. В настоящее время установлено, что функциональное состояние тромбоцитов связано не только с их гемостатическими и тромбогенными свойствами. Тромбоциты участвуют в депонировании и транспорте биологически активных веществ, в частности цитокинов, в иммунных и воспалительных реакциях организма, тромбоциты могут фагоцитировать бактерии и вирусы [14]. В последние годы появились новые данные о тесном взаимодействии механизмов воспаления, коагуляции, эндотелиально-клеточной дисфункции в едином блоке патофизиологических реакций, что требует дальнейшего исследования [15, 16].

Поэтому одним из перспективных аспектов исследований в этой области является поиск информативных методов мониторинга состояния гемостаза беременных как в условиях выявления тромбофилий, так и при физиологически протекающей беременности [17, 18]. Данные литературы неоднозначны относительно диагностических и прогностических возможностей современных лабора-

торных исследований при их сопоставлении с анамнезом и клиникой [19–21]. Поэтому оценка функциональной активности тромбоцитов не теряет своей актуальности и значимости в клинической практике [22, 23].

Прогресс в эффективной диагностике тромбоотических состояний, мониторинге основных гемостазиологических показателей, оценке морфофункционального состояния тромбоцитов непосредственным образом связан с внедрением в медицинскую практику новых биомедицинских технологий.

Цель исследования: совершенствование методов диагностики нарушений тромбоотитарного гемостаза у пациенток с тромбофилией (дефицит протеина С и дефицит протеина S) и осложненным течением беременности.

Материалы и методы

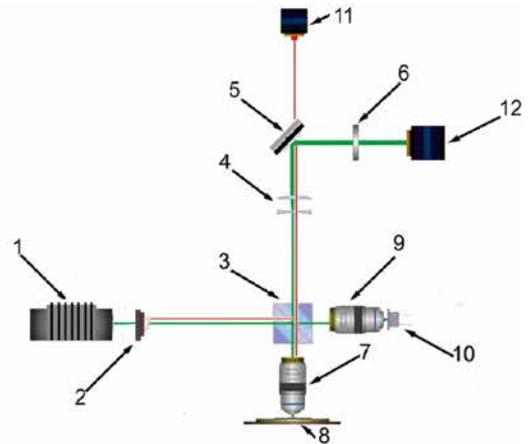
Обследованы 80 женщин в возрасте от 18 до 43 лет (Me 37,7 [18; 43]), из них 20 небеременных женщин (группа 1 [контроль]) и 60 беременных на сроке гестации 12–14 недель: 30 беременных с тромбофилией (дефицит протеина S и дефицит протеина С) (группа 2) и 30 – с физиологической беременностью (группа 3).

Критерии включения в группу 1: возраст от 18 до 45 лет; неотягощенный наследственный и акушерский анамнез; отсутствие антикоагулянтной или антиагрегантной терапии; наличие информированного согласия пациентки на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст до 18 лет и старше 45 лет; тяжелые экстрагенитальные заболевания; онкологические заболевания; отказ от участия в исследовании. Критерии включения в группу 2: возраст от 18 до 45 лет; одноплодная беременность; отягощенный анамнез по ВТЭО; отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (ОАГА) (привычное невынашивание, тромбоз сосудов пуповины, антенатальная гибель плода, рождение детей с ЗРП, тяжелая преэклампсия (ПЭ), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты); верифицированный диагноз тромбофилии (дефицит протеина S и дефицит протеина С); наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст до 18 лет и старше 45 лет; тяжелые экстрагенитальные заболевания; многоплодная беременность; онкологические заболевания; другие тромбофилии высокого риска; отказ от участия в исследовании. Критерии включения в группу 3: возраст женщин от 18 до 45 лет; физиологическое течение беременности на момент обследования; неотягощенный наследственный и акушерский анамнез; наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст до 18 лет и старше 45 лет; многоплодная беременность; тяжелые экстрагенитальные заболевания; онкологические заболевания; отказ от участия в исследовании.

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ГБОУ ВО «СтГМУ» Минздрава России (протокол № 97 от 15 апреля 2021 г.). Всем пациенткам проведено обследование в соответствии с клиническими рекомендациями «Нормальная беременность» (2023) и «Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия» (2022).



А



Б

Рисунок 1. Внешний вид аппаратно-программного комплекса МИМ 340 (ООО «Швабе») (А) и оптическая схема микроскопа (Б). 1 – лазер; 2 – светодиод (белый свет); 3 – светоделитель; 4 – тубусная линза; 5 – поворотное зеркало; 6 – проектив; 7 – микрообъектив предметного плеча; 8 – исследуемый объект; 9 – микрообъектив опорного плеча; 10 – фазовый модулятор; 11 – цифровая камера навигационного канала; 12 – цифровая камера измерительного канала

Для общей оценки состояния тромбоцитарного звена гемостаза в клинических группах использовали стандартные показатели, полученные на автоматическом гематологическом анализаторе UniCel DxH 800 Beckman Coulter (США): количество тромбоцитов (PLT), средний объем тромбоцитов (MPV) и коэффициент вариации тромбоцитов по объему (PDW).

Морфоденситометрическое исследование тромбоцитов проводили в режиме реального времени на живых нефисированных и неокрашенных клетках с использованием безреагентной технологии количественного фазового имиджинга на базе отечественного оптического аппаратно-программного комплекса МИМ 340 (ООО «Швабе», Москва). Венозную кровь в объеме 4 мл заготавливали в вакуумные пробирки с ЭДТА. Для приготовления плазмы, обогащенной тромбоцитами, цельную кровь центрифугировали при 1000 об/мин в течение 5 мин, взвесью клеток заполняли стандартную камеру Горяева с зеркальным напылением на рабочей поверхности. В работе использовали два оптических канала (белого света и лазер с длиной волны 532 нм), что позволяло работать в двух режимах: навигационном – для поиска необходимого объекта и измерительном (рис. 1). Технические характеристики МИМ-340: в навигационном канале для объектива 20х разрешающая способность: в латеральной плоскости (X, Y) – не менее 300 нм; в измерительном канале для объектива 20х разрешающая способность в латеральной плоскости (X, Y) – не менее 100 нм, в аксиальном направлении (Z) – не менее 0,2 нм.

Объем выборки в каждой пробе составлял 100–200 клеток. Для визуализации внутренней архитектуры изучаемого цитообъекта использовали программу Visualizer с возможностью градиентной фильтрации изображения для получения детального фазового портрета каждой клетки с выделением областей различной крутизны рельефа. 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.

В качестве референтного метода для оценки функциональной активности тромбоцитов использовали импедансную агрегатометрию на анализаторе агрегации тромбоцитов CHRONO-LOG 700 с индуктором агрегации – раствором аденозиндифосфата (АДФ) в концентрации 0,5 мкМоль. Для оценки функциональной активности тромбоцитов забор крови производили в вакуумные пробирки с 3,8% цитрата натрия. Кровь исследовали в течение 30–40 минут от момента взятия. Результат представляли в виде кривой изменения электрического потенциала и анализировали следующие показатели: время от момента добавления индуктора до начала агрегации тромбоцитов (Lag Time, сек), максимальное значение изменения электрического потенциала (амплитуду агрегации, ом) и площадь под кривой агрегации (area under curve – AUC, ом×сек).

Обработку полученных результатов 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

Используемые в настоящее время методы оценки состояния тромбоцитарного гемостаза в лабораторной практике весьма ограничены и часто недостаточно информативны. Анализ стандартных тромбоцитарных показателей в гематологическом анализе крови PLT, MPV, и PDW не выявил существенных различий в клинических группах. Так, количество тромбоцитов оставалось практически неизменным и не имело диагностического значения: в срок 12–14 недель у беременных в группах 2 и 3 результаты подсчета тромбоцитов составили

Таблица 1

Результаты импедансной агрегатометрии тромбоцитов обследованных женщин при использовании в качестве индуктора аденозиндифосфата (АДФ 0,5 мкМоль) (Ме [Q1-Q3])

Показатель, ед. изм.	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=30)
Срок гестации (нед)	–	12–14	12–14
Lag Time, сек	19,0 [13,0–24,0]	15,0* [11,0–21,0]	21,0 [15,0–26,0]
Амплитуда, ом	14,0 [12,0–19,0]	18,0 [11,0–24,0]	15,0 [11,0–28,0]
Площадь под кривой, AUC, ом×сек	65,0 [57,0–81,0]	51,0* [44,0–75,0]	59,0 [48,0–79,0]

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к группе 1.

247,3±78,5 и 239,9±89,5 против 214,3±69,2×10⁹/л в группе 1 ($p > 0,05$). Отмечена тенденция к увеличению индекса MPV (фл): 8,7±3,1 и 8,2±2,3 в группах 2 и 3 против 7,4±1,9 в группе 1 ($p > 0,05$). Аналогичные статистически незначимые изменения зарегистрированы по отношению к коэффициенту вариации тромбоцитов по объему (PDW, %), который составил у беременных с тромбофилией 17,2±4,7, с физиологической беременностью – 15,4±3,5, вне беременности – 15,1±3,9 ($p > 0,05$).

Исследование агрегационной функции тромбоцитов в клинической практике считается информативным методом оценки риска тромботических осложнений [24–26]. Преимуществом импедансного метода является возможность изучения тромбоцитарной функции в присутствии форменных элементов крови цельной крови и сохранении лабильных модуляторов гемостаза. При анализе агрегационной активности тромбоцитов периферической крови женщин, составивших клинические группы, были получены следующие результаты (табл. 1).

Статистически значимые различия по отношению к группе 1 зарегистрированы только у беременных в группе 2: на 21 % был снижен показатель Lag Time (время от момента добавления индуктора до начала агрегации тромбоцитов), свидетельствующий, что у беременных с тромбофилией отмечалась исходно повышенная функциональная активность тромбоцитов в циркуляции.

Величина амплитуды изменялась незначительно, но тенденция к повышению показателя в группе 2 была очевидной. Поскольку связь агрегационной активности тромбоцитов с величиной амплитуды прямая, следовательно, увеличение данного показателя свидетельствовало о незначительном повышении агрегационной способности. Обращали на себя внимание изменения значений площади под кривой (AUC), интегрально от-

ражающие тромбоцитарную активность и зависящие от соотношения амплитуды агрегации и скорости ее нарастания в условиях фиксированного общего времени исследования. Данный показатель был незначительно снижен в группе 2.

На основании полученных данных было получено подтверждение, что у беременных с отягощенным акушерским и наследственным анамнезом и тромбофилией (дефицит протеина С и дефицит протеина S) присутствуют нарушения в тромбоцитарном звене, характеризующиеся повышенной функциональной активностью тромбоцитов периферической крови.

Для детальной оценки морфофункционального состояния тромбоцитарного звена использовали возможности real-time технологии визуализации живых клеток (QPI, количественный фазовый имиджинг), позволяющей анализировать морфоденситометрические параметры каждой отдельной клетки и получить данные о морфологической структуре циркулирующей популяции тромбоцитов. В основе анализа гетерогенности популяции тромбоцитов

Топограммы тромбоцитов

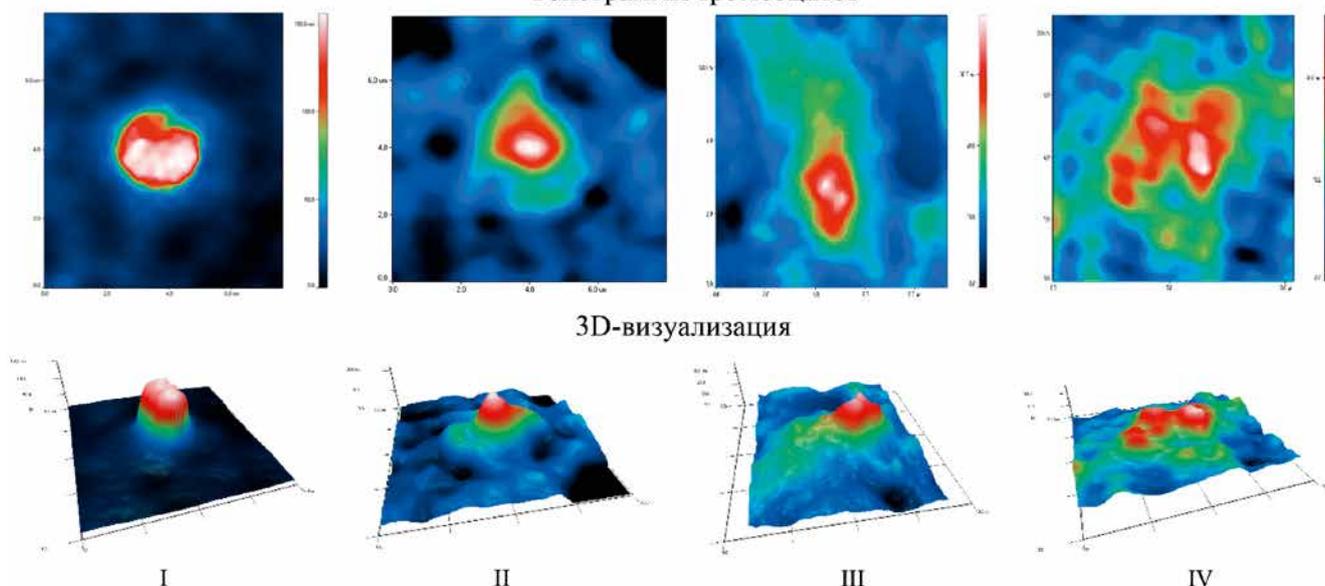


Рисунок 2. Оценка морфофункционального состояния тромбоцитов периферической крови с использованием real-time технологии количественного фазового имиджинга (QPI). Топограммы и 3D-визуализация типичных форм циркулирующих тромбоцитов, соответствующих I, II, III и IV функциональным типам

периферической крови и их классификации по уровню функциональной активности лежит полученная ранее база данных интерференционных портретов тромбоцитов периферической крови, относящихся к четырем морфотипам, учитывающая различные варианты формы клеток, особенности рельефа их поверхности, наличие отростков (коротких – псевдоподий или длинных – спикул) и их количество [27].

К I функциональному типу тромбоцитов относят плоские, округлые клетки с гладкой или складчатой поверхностью – «гладкие» и «рифленые» дискоциты, так называемые формы «покоя». II функциональный тип составляют тромбоциты с низким уровнем активности, плотным гиаломером, выраженным грануломером и широкими отростками-псевдоподиями. III функциональный тип представлен тромбоцитами с высоким уровнем активности, длинными отростками-«антеннами», повышенной адгезивностью и, в основной массе, с реализованной реакцией выброса. Распластанные дегенеративно-измененные тромбоциты с рыхлой вакуолизированной цитоплазмой и неровными краями являются исчерпавшими свой функциональный потенциал клетками, относящимися к IV функциональному типу (рис. 2).

В контрольной группе вне беременности соотношение тромбоцитов в соответствии с классификацией их функциональных типов составило 63,2, 21,5, 13,2 и 2,1% соответственно. В группе с физиологической беременностью соотношение клеток разных функциональных типов составило 61,1, 23,2, 13,4 и 2,3%. У беременных с тромбофилией зарегистрировано снижение тромбоцитов I функционального типа до 57,4%, увеличение активированных тромбоцитов II и III морфотипов до 25,2 и 14,3%, повышение доли дегенеративных клеток IV типа до 3,1%.

Выявлены характерные изменения размерных параметров циркулирующих тромбоцитов: клетки у пациенток с тромбофилией отличались большими значениями диаметра и периметра на 16,0 и 21,9% по отношению к показателям вне беременности и на 7,4 и 9,9% соответственно по отношению к группе с физиологической беременностью (табл. 2). Не исключено, что эти изменения происходили за счет увеличения доли активированных и дегенеративно измененных пластинок.

Таблица 2
Морфоденситометрические параметры циркулирующих тромбоцитов (Ме [Q1–Q3])

Показатель, ед. изм. (диапазон нормы)	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=30)
Срок гестации (нед)	–	12–14	12–14
Диаметр, мкм (1,8–3,4)	2,5 [1,8–3,7]	2,9* [1,4–3,9]	2,7 [1,2–3,7]
Фазовая толщина, мкм (0,7–1,5)	1,2 [0,6–2,1]	1,0 [0,4–1,6]	1,0 [0,5–2,0]
Периметр, мкм (5,0–11,3)	7,3 [5,4–12,9]	8,9* [5,1–13,8]	8,1 [4,1–12,9]

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к соответствующим показателям группы 1.

Обращает внимание снижение фазовой толщины (высота) тромбоцитов в группах беременных. Этот параметр относится преимущественно к денситометрическим и зависит от плотности вещества и насыщенности грануломера клетки. Снижение фазовой толщины у тромбоцитов у беременных группы 2 является косвенным доказательством не только статуса повышенной активности тромбоцитарного звена, но и результатом опустошения гранулярного аппарата вследствие реакции выброса.

Корреляционный анализ соответствия изменений морфоденситометрических показателей тромбоцитов, включая их размерные параметры и отношение к функциональным типам, с результатами исследования функциональной активности клеток посредством импедансной агрегатометрии показал наличие связи между ними. Тромбоциты I морфологического типа – клетки «покоя» (дискоциты) – имеют средней силы (в соответствии со шкалой Чеддока) отрицательные корреляции с величиной площади под кривой (AUC) агрегатограммы при использовании в качестве индуктора АДФ ($r = -0,65$, $p < 0,05$). II тип тромбоцитов – клетки с низкой степенью активации – имеют достоверные положительные корреляции средней силы с величиной Lag Time агрегатограммы при использовании в качестве индуктора АДФ ($r = 0,57$, $p < 0,05$). Показатели АДФ-индуцированной агрегации отрицательно коррелируют с процентом дегенеративных клеток, исчерпавших свой функциональный резерв ($r = -0,619$, $p < 0,05$ соответственно).

Полученные результаты свидетельствуют о важной и, возможно, не до конца изученной роли тромбоцитов в реализации адаптационных физиологических механизмов беременности и патофизиологических процессов тромбофилических состояний, что демонстрирует необходимость комплексного подхода к оценке гемостазиологических изменений у беременных с учетом показателей как плазменного, так и тромбоцитарного звеньев гемостаза.

Заключение

Полученные данные расширяют теоретические представления о функционировании тромбоцитарного звена при физиологической беременности и тромбофилиях, демонстрируют эффективность и целесообразность применения безреагентной технологии количественного фазового имиджинга для персонализированной оценки тромбоцитарного гемостаза у беременных с отягощенным акушерским анамнезом и выявленной тромбофилией (дефицит протеина С и дефицит протеина S).

Внедрение новых перспективных технологий в диагностический процесс может способствовать повышению информативности результатов исследований, позволит оптимизировать и объективизировать анализ клинической ситуации для каждой беременной, оценить уровень нарушений гемостаза и в комплексе с традиционными диагностическими методиками своевременно выявлять риск возможных осложнений, определять эффективность профилактических и лечебных стратегий, корректировать протоколы антикоагулянтной и антиагрегантной терапии.

Список литературы / References

- Collins A, Memtsa M, Kirk E, Othman M, Abdul Kadir R. The risk of venous thromboembolism in early pregnancy loss: Review of the literature and current guidelines and the need for guidance – Communication from the SSC on Women's Health Issues for thrombosis and haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2022; 20 (3):767–776. DOI: 10.1111/jth.15621
- Joseph KS, Lisonkova S, Boufina A, Muraca GM, Razaz N, John S, Sabr Y, Chan WS, Mehrabadi A, Brandt JS, Schisterman EF, Ananth CV. Maternal mortality in the United States: are the high and rising rates due to changes in obstetrical factors, maternal medical conditions, or maternal mortality surveillance? *Am J Obstet Gynecol*. 2024; 230 (4): 440.e1–440.e13. DOI: 10.1016/j.ajog.2023.12.038
- Марковский А. В. Частота полиморфизма генов наследственной тромбофилии у женщин с нарушениями репродуктивного здоровья. *Атеротромбоз*. 2018; (1): 70–75. Markovskiy A. V. Frequency of polymorphism of hereditary thrombophilia genes in women with reproductive health disorders. *Atherothrombosis*. 2018; (1): 70–75. DOI: 10.21518/2307-1109-2018-1-70-75
- Middeldorp S, Naeve C, Köhler C. Thrombophilia, Thrombosis and Thromboprophylaxis in Pregnancy: For What and in Whom? *Hamostaseologie*. 2022; 42 (1): 54–64. DOI: 10.1055/a-1717-7663
- Kaserer A, Castellucci C, Henckert D, Breyman C, Spahn DR. Patient Blood Management in Pregnancy. *Transfus Med Hemother*. 2023 Jan 6; 50 (3): 245–255. DOI: 10.1159/000528390
- Fu M, Liu J, Xing J, Dai Y, Ding Y, Dong K, Zhang X, Yuan E. Reference intervals for coagulation parameters in non-pregnant and pregnant women. *Sci Rep*. 2022 Jan 27; 12 (1): 1519. DOI: 10.1038/s41598-022-05429-y. PMID: 35087162; PMCID: PMC8795382.
- Оруджова Э. А., Самбурова Н. В., Аничкова Е. В., Гоциридзе К. Э., Бицадзе В. О. Тромбофилии в патогенезе задержки роста плода. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2021; 15 (2): 189–200. Orudjova E. A., Samburova N. V., Anichkova E. V., Gotsiridze K. E., Bitsadze V. O. Thrombophilia in the pathogenesis of fetal growth retardation. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021; 15 (2): 189–200. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.223
- Мельников А. П., Кашук М. Г., Ахмедияни К. Н., Бокарев И. Н. Тромбофилия в акушерской практике. *Клиническая медицина*. 2021; 99 (1): 15–20. Melnikov A. P., Kashchuk M. G., Akhmediani K. N., Bokarev I. N. Thrombophilia in obstetric practice. *Clinical medicine*. 2021; 99 (1): 15–20. DOI: http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-1-15-20
- Majumder R, Nguyen T. Protein S: function, regulation, and clinical perspectives. *Curr Opin Hematol*. 2021 Sep 1; 28 (5): 339–344. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000663
- Alshehri FS, Bashmeil AA, Alamar IA, Alouda SK. The natural anticoagulant protein S: hemostatic functions and deficiency. *Platelets*. 2024 Dec; 35 (1): 2337907. DOI: 10.1080/09537104.2024.2337907
- Mukhtar B, Garg R, Ibrahim G, Batra J. Investigating protein C and S levels in pregnant women with recurrent early pregnancy loss versus normal pregnancy. *J Med Life*. 2023 Jan; 16 (1): 160–166. DOI: 10.25122/jml-2022-0267
- Erez O, Othman M, Rabinovich A, Leron E, Gotsch F, Thachil J. DIC in Pregnancy – Pathophysiology, Clinical Characteristics, Diagnostic Scores, and Treatments. *J Blood Med*. 2022; 13: 21–44. DOI: 10.21147/JBM.S273047
- Aljotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Anunciación-Llunell A, Marques-Soares J, Pardo-Geo J, Miró-Mur F. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Obstetric Antiphospholipid Syndrome: A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 2022; 11 (3): 675. DOI: 10.3390/jcm11030675
- Ludwig N, Hilger A, Zarbock A, Rössaint J. Platelets at the Crossroads of Pro-Inflammatory and Resolution Pathways during Inflammation. *Cells*. 2022; 11 (12): 1957. DOI: 10.3390/cells11121957
- Mandel J, Casarri M, Stepanyan M, Marlyanov A, Deppermann C. Beyond Hemostasis: Platelet Innate Immune Interactions and Thromboinflammation. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (7): 3868. DOI: 10.3390/ijms23073868
- Martindal K, Deppermann C. Immunothrombosis and thromboinflammation in host defense and disease. *Platelets*. 2021 3; 32 (3): 314–324. DOI: 10.1080/09537104.2020.1817360
- Boender J, Kruij MJ, Leebeek FW. A diagnostic approach to mild bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2016; 14 (8): 1507–16. DOI: 10.1111/jth.13368
- Gosselin RC, Adcock DM, Douxfils J. An update on laboratory assessment for direct oral anticoagulants (DOACs). *Int J Lab Hematol*. 2019; 41 Suppl 1: 33–39. DOI: 10.1111/ijlh.12992. PMID: 31069969
- Letunicia N, Van Den Helm S, McCafferty C, Swaney E, Cai T, Attard C, Karlatfis V, Monagle P, Ignjatovic V. Proteomics in Thrombosis and Hemostasis. *Thromb Haemost*. 2022; 122 (7): 1076–1084. DOI: 10.1055/a-1690-8897
- Turizo MJF, Patel R, Zwicker JJ. Identifying novel biomarkers using proteomics to predict cancer-associated thrombosis. *Bleeding Thromb Vasc Biol*. 2024; 3 (Suppl 1): 120. DOI: 10.4081/btvb.2024.120
- Момот А. П., Николаева М. Г., Сердюк Г. В., Мамаев А. Н., Романов В. В., Кудинова И. Ю., Белозеров Д. Е., Трухина Д. А., Максимова Н. В., Вахлова Ж. И. Оценка системы гемостаза при физиологической беременности. Алгоритмы обследования в группах риска. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2019; (4): 80–130. Momo A. P., Nikolaeva M. G., Serdyuk G. V., Mamaev A. N., Romanov V. V., Kudina I. Yu., Belozero D. E., Trukhina D. A., Maksimova N. V., Vakhlova Zh. I. Assessment of the hemostasis system during physiological pregnancy. Examination algorithms in risk groups. *Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2019; (4):80–130. DOI: 10.25555/THR.2019.4.0903
- Subtil SFC, Mendes JMB, Areia ALFA, Moura JPAS. Update on Thrombocytopenia in Pregnancy. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2020; 42 (12): 834–840. DOI: 10.1055/s-0040-1721350
- Курлович И. В., Зубовская Е. Т., Панкратова О. А., Юркевич Т. Ю., Демидова Р. Н., Бондарь Д. В., Мартынкевич Л. А., Гринь О. Р., Капора Т. Ч. Функциональная активность тромбоцитов у женщин с угрозой прерывания беременности. Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. *2024; 17: 109–116. Kurlovich I. V., Zubovskaya E. T., Pankratova O. A., Yurkevich T. Yu., Demidova R. N., Bondar D. V., Martynkevich L. A., Grin' O. R., Kapora T. Ch. Functional activity of platelets in women with the threat of termination of pregnancy. Modern perinatal medical technologies in solving problems of demographic security. 2024; 17: 109–116. DOI: 10.63030/2307-4795/2024.17.A.14*
- Stratmann J, Karmal L, Zwing B, Miesbach W. Platelet Aggregation Testing on a Routine Coagulation Analyzer: A Method Comparison Study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019; 25: 1076029619885184. DOI: 10.1177/1076029619885184
- Ковальчук Ю. П., Кадинская М. И., Пименов М. С., Ефимова И. Ю. Определение референсных значений для анализа агрегации тромбоцитов в автоматическом режиме на анализаторе Sysmex CS5100. *Медицинский алфавит*. 2021; (13): 42–46. Kovalchuk Yu. P., Kadinskaya M. I., Pimenov M. S., Efimova I. Yu. Determination of reference ranges for automated platelet aggregometry on Sysmex CS5100 analyzer. *Medical alphabet*. 2021; (13): 42–46. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-13-42-46
- Садов Р. И., Панова И. А., Назаров С. Б., Кузьменко Г. Н., Клычева М. М. Изменения показателей тромбоэластографии и функции тромбоцитов у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств в III триместре беременности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65 (5): 281–288. Sadov R. I., Panova I. A., Nazarov S. B., Kuzmenko G. N., Klycheva M. M. Changes in the indicators of thromboelastography and platelet function in pregnant women with various forms of hypertensive disorders in the third trimester of pregnancy. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2020; 65 (5): 281–288. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-5-281-288
- Василенко И. А., Гаспарян С. А., Ахмедова С. М., Орфанова И. А., Василенко Н. А. Тромбодинамика и количественный фазовый илмиджинг тромбоцитов в оценке гемостаза беременных с дефицитом протеина С / протеина S. *Медицинский алфавит*. 2023; (19): 49–54. 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. DOI: 10.33667/2078-5631-2023-19-49-54

Статья поступила / Received 04.02.2025
Получена после рецензирования / Revised 12.02.2025
Принята в печать / Accepted 14.02.2025

Сведения об авторах

Гаспарян Сусанна Арташеговна, д.м.н., проф., проф. кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии¹. 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 ДПО². E-mail: sabiyat.ahmedova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3683-0316

Серова Ольга Федоровна, д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии¹. E-mail: omo_2012@mail.ru, eLibrary SPIN: 9837–0955. ORCID: 0000-0003-0057-5114

Василенко Ирина Анатольевна, д.м.н., проф., проф. кафедры неорганической и аналитической химии³. E-mail: vasilenko0604@gmail.com, eLibrary SPIN: 6611–9990. ORCID: 0000-0002-6374-9786

Метелин Владислав Борисович, к.б.н., доцент кафедры неорганической и аналитической химии³. E-mail: verv01@gmail.com, eLibrary SPIN: 6277–6230. ORCID: 0000-0002-6374-9786

About authors

Gasparyan Susanna A., DM Sci (habil.), prof., prof. at Obstetrics, gynecology and perinatology Dept.¹. E-mail: prof-gasp55@yandex.ru, eLibrary SPIN: 5911–7761. ORCID: 0000-0001-8284-8117

Akhmedova Sabiyat M., postgraduate student at Dept. of Obstetrics and Gynecology with the course of DPO². E-mail: sabiyat.ahmedova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3683-0316

Serova Olga F., DM Sci (habil.), prof., head of Obstetrics, gynecology and perinatology Dept.¹. E-mail: omo_2012@mail.ru, eLibrary SPIN: 9837–0955. ORCID: 0000-0003-0057-5114

Vasilenko Irina A., DM Sci (habil.), prof., prof. at Inorganic and Analytical Chemistry Dept.³. E-mail: vasilenko0604@gmail.com, eLibrary SPIN: 6611–9990. ORCID: 0000-0002-6374-9786

Metelin Vladislav B., PhD Bio Sci, associate professor at Inorganic and Analytical Chemistry Dept.³. E-mail: verv01@gmail.com, eLibrary SPIN: 6277–6230. ORCID: 0000-0002-6374-9786

¹ ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна», Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия

³ ФГБОУ ВО «Российский государственный университет имени А. Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» Минобрнауки России, Москва, Россия

Автор для переписки: Гаспарян Сусанна Арташеговна.
E-mail: prof-gasp55@yandex.ru

¹ A. I. Burnazyan State Research and Development Center, Medical and Biological University of Innovation and Continuous Education, Moscow, Russia

² State Medical University, Stavropol, Russia

³ Russian State University named after A. N. Kosygin, Moscow, Russia

Corresponding author: Gasparyan Susanna A. E-mail: prof-gasp55@yandex.ru

Для цитирования: Гаспарян С. А., Ахмедова С. М., Серова О. Ф., Василенко И. А., Метелин В. Б. Особенности тромбоцитарного гемостаза у беременных с дефицитом протеина С и дефицитом протеина S: неканонический подход оценки. *Медицинский алфавит*. 2025; (7): 22–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-7-22-27>

For citation: Gasparyan S. A., Akhmedova S. M., Serova O. F., Vasilenko I. A., Metelin V. B. Features of platelet hemostasis in pregnant women with protein C deficiency and protein S deficiency: a non-canonical assessment approach. *Medical alphabet*. 2025; (7): 22–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-7-22-27>

