



Ю.М. Звездина



Н.А. Воробьева

Показатели теста тромбодинамики и уровень Д-димера у беременных с отягощенным акушерским анамнезом

Ю.М. Звездина, заочный аспирант кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии¹, врач клинко-диагностической лаборатории²
Н.А. Воробьева, д.м. н., проф., зав. кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии¹, зав. лабораторией гемостаза и атеротромбоза², директор³

¹ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Архангельск

²ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница имени Е.Е. Волосевич», г. Архангельск

³Северный филиал ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, г. Архангельск

Values of thrombodynamics test and D-dimer level in pregnant women with aggravated obstetric history

Yu. M. Zvezdina, N. A. Vorobyeva

Northern State Medical University, First City Clinical Hospital n.a. E. E. Volosevich, Northern Branch of Hematological Research Centre; Arkhangelsk, Russia

Резюме

В процессе физиологически протекающей беременности формируется баланс между разными звеньями гемостаза, который предотвращает развитие тромбгеморрагических событий. Нарушение данного баланса может привести к осложнению течения беременности (невынашивание беременности, угроза прерывания беременности, замершая беременность, гестозы и др.) Для оценки состояния системы гемостаза у беременных женщин с отягощенным акушерским анамнезом на разных сроках гестации в исследовании использовались тесты на Д-димер и тромбодинамику. Тромбодинамика — глобальный тест, визуализирующий процесс свертывания, высокочувствительный как к прокоагулянтным, так и к гипокоагулянтным изменениям в свертывающей системе крови. Было выявлено нарастание уровня Д-димера со сроком гестации. Показатели теста тромбодинамики находились в пределах референтных значений для беременных женщин. Такой показатель, как плотность сгустка (D), статистически значимо нарастал со сроком гестации. Корреляционный анализ не выявил взаимосвязи между показателями теста тромбодинамики и уровнем Д-димера.

Ключевые слова: беременность, отягощенный акушерский анамнез, система гемостаза, Д-димер, тест тромбодинамика.

Summary

The balance between the various links of hemostasis is formed during physiological pregnancy that prevents the development of thrombohemorrhagic events. The balance upset can lead to complications of pregnancy (miscarriage, threatened miscarriage, missed abortion, gestosis and others). The tests of D-dimer and thrombodynamics were used in order to assess the hemostasis system in pregnant women with aggravated obstetric history at different stages of gestation. Thrombodynamics is global test that visualizes the clotting process. It is as highly-sensitive both to procoagulant and to hypocoagulant changes in blood coagulation system. The growth of D-dimer levels depending on gestational age was revealed. Thrombodynamics test indicators were within the reference values for pregnant women. Such indicator as blood clot density (D) significantly increased with gestational age. Correlation analysis showed no relationship between values of thrombodynamics test and D-dimer levels.

Key words: pregnancy, aggravated obstetric history, hemostasis system, D-dimer, thrombodynamics test.

Введение

Физиологически протекающая беременность ассоциируется с прогрессирующей по срокам гестации активацией системы гемостаза, что направлено на снижение кровопотери в родах [1, 2, 3]. Проявляется данный процесс динамичным увеличением уровня свидетелей активации в кровотоке тромбина и фибринолиза. В процессе беременности формируется баланс между разными звеньями гемостаза, который предотвращает развитие тромбгеморрагических событий [2].

Во время беременности из плаценты в кровь матери поступает целый ряд прокоагулянтов, главным из которых является тканевый фактор (ТФ) [4, 5]. Согласно клеточной модели свертывания крови *in vivo* ТФ является единственным инициатором образования тромбина. ТФ — интегральный мембраносвязанный гликопротеин, экспрессирующийся на клетках крови и эндотелии. Он попадает в кровоток при повреждении эндотелия кровеносных сосудов под воздействием различ-

ных факторов. ТФ, взаимодействуя с фактором VII, образует комплекс ТФ-VIIa (инициация свертывания), который способствует образованию фактора IIa (тромбина). Далее тромбин приводит к высвобождению фактора Виллебранда из эндотелия кровеносных сосудов и создает условия для образования активированных факторов V, VIII и XI (фаза усиления). На следующей стадии в фазе «распространения» различные факторы и ферменты, объединяясь на поверхности ак-

тивированных тромбоцитов, образуют комплекс — теназу и фактор Ха, вслед за этим происходит массивная продукция тромбина, достаточная для превращения фибриногена в фибрин [2].

Диагностически ценным маркером патологических состояний гемостаза, сопровождаемых внутрисосудистым отложением фибрина, является Д-димер. В процессе физиологически протекающей беременности его уровень постепенно увеличивается [6]. Д-димер является продуктом работы трех систем: прокоагулянтной, антикоагулянтной (при создании фибринового сгустка) и фибринолитической (при разрушении этого сгустка) [7]. Д-димер служит диагностическим критерием осложненного течения беременности, при котором отмечается повышение его уровня в крови по сравнению с референтными значениями для разных сроков гестации [6]. Повышенный уровень Д-димера свидетельствует о том, что отложение фибриновых нитей уже произошло, и идет их фибринолиз, но данный тест не показывает повышенную предрасположенность к тромбообразованию [7]. В нашем исследовании апробирован тест тромбодинамики у беременных женщин с отягощенным акушерским анамнезом, который позволяет оценить прокоагулянтный потенциал крови у беременных женщин.

Тест тромбодинамики — глобальный тест, визуализирующий процесс свертывания, высокочувствительный как к прокоагулянтным, так и к гипокоагулянтным изменениям в свертывающей системе крови [8]. Данная методика основана на модели распространения сгустка, начиная от поврежденной сосудистой стенки вглубь сосуда. Имитирует поврежденную сосудистую стенку тонкий слой ТФ (30–50 нм), нанесенный на поверхность вставки-активатора, за счет которой и запускается процесс образования сгустка в плазме. В ходе теста оцениваются параметры, которые дают возможность характеризовать процессы «внутреннего» и «внешнего» путей свертывания [7].

Цель настоящего исследования — выявление зависимости между показателями теста тромбодинамики и уровнем Д-димера у беременных женщин с отягощенным акушерским анамнезом (ОАА) на разных сроках гестации.

Материалы и методы

Проспективное клинико-лабораторное исследование выполнено на базах лаборатории гемостаза и атеротромбоза Первой городской клинической больницы имени Е. Е. Волосевич (г. Архангельск) и Северного филиала Гематологического научного центра Минздрава России (г. Архангельск). Сбор анамнестических и биологических данных выполнен по правилам международного стандарта этических норм и качества научных исследований (GCP) с получением информированного согласия от участников исследования. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск) (протокол № 08/11–13 от 13.11.2013). Критериями включения в исследование явились: настоящая беременность, анамнестические указания на нарушения беременности, использование лекарственных средств, влияющих на систему гемостаза и наличие добровольного информированного согласия. Обследованы беременные женщины с ОАА в возрасте от 25 до 38 лет в первом, втором и третьем триместрах (первая, вторая и третья группы соответственно).

Техника лабораторного обследования

Венозную кровь забирали из локтевой вены в пробирку VACUETTE объемом 5 мл с буферным раствором цитрата натрия в соотношении 9 : 1 (9NC coagulation sodium citrate 3,2%). Для определения уровня Д-димера кровь центрифугировали при 2 000 g в течение 15 минут. Для проведения теста тромбодинамики пробирку с образцом крови центрифугировали при 1 600 g в течение 15 минут,

далее переносили 2 мл полученной плазмы в микропробирку и центрифугировали ее при 10 000 g пять минут. Затем 90 % объема верхнего слоя свободной от тромбоцитов плазмы переносили в новую микропробирку. Пробы плазмы исследовались в течение 45 минут.

Определение уровня Д-димера проводили на полностью автоматизированном анализаторе гемостаза со свободным доступом STA Compact (Roche Diagnostics, Швейцария) с использованием реагентов STA-Liatest D-Di для количественного определения Д-димера методом иммунотурбидиметрии (Stago, Франция).

Тест тромбодинамики проводили на аппарате «Регистратор тромбодинамики Т-2» («ГемаКор», Россия), на котором определялись такие параметры, как задержка роста сгустка Tlag (мин.), стационарная скорость роста сгустка Vst (мкм/мин.), плотность сгустка D, (y. e.) и наличие спонтанных сгустков Tsp (в норме отсутствуют).

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программ Microsoft Office Excel 2007 и STATA/SE 11.0. Тип распределения количественных данных определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для описания количественных данных использовали медиану (Me) и референтные интервалы (2,5–97,5%). Сравнение средних значений проводили с помощью критерия Краскела-Уоллиса, при обнаружении статистически значимых различий между группами в целом проводили попарные сравнения при помощи критерия Манна-Уитни ($p = 0,017$). Корреляционный анализ выполняли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s , p), так как распределение данных отличалось от нормального [8].

Результаты и обсуждение

В исследуемых группах уровень Д-димера закономерно нарастал с увеличением срока гестации (табл. 1). Несмотря на то что медианные значения данного показателя во второй и третьей группах

Таблица 1
Уровень Д-димера в исследуемых группах

Показатель	Триместры		
	I (n = 19)	II (n = 26)	III (n = 18)
Д-димер, мкг/мл	0,63 (0,25–2,2)	0,71 (0,27–2,99)	1,18 (0,44–3,61)
Референтные значения уровня Д-димера, мкг/мл	< 0,55	0,2–1,7	0,3–3,1

Таблица 2
Показатели теста тромбодинамики в исследуемых группах

Показатель	Триместры		
	I (n = 19)	II (n = 26)	III (n = 18)
Время задержки роста сгустка Tlag, мин.	1,0 (0,8–1,3)	0,9 (0,7–1,6)	1 (0,7–1,1)
Стационарная скорость роста сгустка Vst, мкм/мин.	26,2 (22,8–39,1)	26,3 (21,2–37,9)	27,8 (22,7–34,8)
Плотность сгустка D, у.е.	25074 (20414–28629)	27454 (21422–31794)	29478 (26597–35723)
Спонтанные сгустки Tsp, абс.	1	–	2

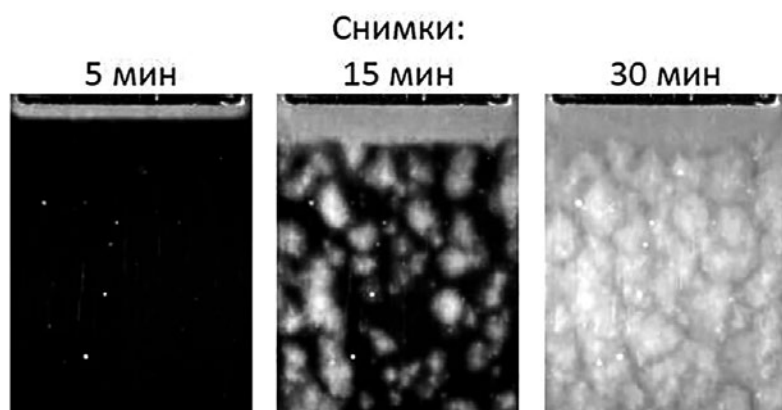


Рисунок 1. Феномен образования спонтанных сгустков (пациентка Р., 30-я неделя беременности).

Таблица 3
Результаты корреляционного анализа между показателями теста тромбодинамики и уровнем Д-димера в исследуемых группах

Сравниваемые показатели	I триместр (n = 19)		II триместр (n = 26)		III триместр (n = 18)	
	rs	p	rs	p	rs	p
Tlag и Д-димер	0,338	0,156	–0,005	0,981	0,114	0,651
V и Д-димер	–0,13	0,607	–0,109	0,597	0,095	0,726
D и Д-димер	0,031	0,901	–0,104	0,614	0,048	0,852

находились в пределах референтных значений [9], у 7,7 % (n = 2) женщин во второй группе и у 11,1 % (n = 2) в третьей уровень Д-димера

был выше верхней границы нормы. Между данными группами были обнаружены статистически значимые различия (p = 0,008). У беременных

в первой группе уровень Д-димера был выше референтных значений у 57,9 % (n = 11) женщин.

Медианные значения показателей теста тромбодинамики (табл. 2) находились в референтных пределах для беременных женщин с физиологически протекающей беременностью [10]. Такой показатель, как стационарная скорость роста сгустка (Vst), был повышен у одной пациентки из первой группы и у одной из второй, что может свидетельствовать об активации внутреннего пути свертывания крови, так как Vst чувствителен к концентрации факторов VIII, IX, XI, V, X, тромбина и характеризует фазу распространения свертывания [11]. Во втором триместре происходило статистически значимое удлинение времени задержки роста сгустка по сравнению с первым (p = 0,007). Данный параметр характеризует фазу инициации свертывания и чувствителен к состоянию факторов внешнего пути свертывания. Медианные значения плотности сгустка (D) находились в референтных пределах и статистически значимо нарастали со сроком гестации (различия между первой и второй, первой и третьей, второй и третьей группами [p = 0,0006; p < 0,0001 и p = 0,004 соответственно]). У 11,1 % (n = 2) женщин наблюдалось превышение данного показателя в третьем триместре. Данный показатель D зависит от концентрации фибриногена в совокупности с активностью фактора XIII [11, 12].

Наличие феномена образования спонтанных сгустков у пациенток в первой и третьей группах свидетельствовало о наличии прокоагулянтных факторов в плазме (рис. 1).

Также нами был произведен корреляционный анализ для выявления взаимосвязи между показателями теста тромбодинамики и уровнем Д-димера в исследуемых группах (табл. 3), статистически значимых взаимосвязей выявлено не было.

Выводы

Превышение референтных значений уровня Д-димера у беременных женщин с ОАА без клиники

тромбоза может говорить о компенсаторной активации системы фибринолиза и о возможной низкой специфичности данного теста во время беременности. Показатели тромбодинамики находились в пределах референтных значений и не зависели от уровня Д-димера. Также в процессе беременности происходило статистически значимое увеличение плотности сгустка, скорее всего связанное с нарастанием свертывающего потенциала крови и подготовкой женского организма к родам. Все вышесказанное, возможно, свидетельствует о диагностической ценности теста тромбодинамики для исследования системы гемостаза во время беременности.

Данная работа выполнена при поддержке грантов «У.М.Н.И.К.—2014» (№ 2061ГВ1/201 от 07.05.2014) и «Молодые ученые Поморья» (№ 01-16/466 от 30.06.2015 г).

Список литературы

1. Момот А.П., Молчанова И.В., Батрак Т.А. и др. Референтные значения показателей системы гемостаза при физиологически протекающей беременности и после родоразрешения // Проблемы репродукции.—2015.—Т. 21, № 1.—С. 1–9.
2. Момот А.П., И.А. Тараненко, Д.Е. Белозеров и др. Инициация свертывания крови в разные сроки физиологически протекающей беременности // Бюллетень СО РАМН.—2014.—Т. 34, № 5.—С. 58–66.
3. Павловская Ю.М., Воробьева Н.А. Фибриноген и фактор XIII при беременности // Вестник Северного (Арктического) Федерального университета серия Медико-биологические науки.—2015.—№ 1.—С. 68–75.
4. Бут-Гусаим Л.С., Киселевский Ю.В., Оганесян Н.А. и др. Величины сравнения уровня Д-димеров и фибриногена у беременных и родильниц // Рецепт.—2006.—Т. 60, № 6.—С. 71–76.
5. Милованов А.П., Кирющенко П.А., Шмаков Р.Г., Оразмурадов А.А., Хубецова М.Т. Плацента — регулятор гемостаза матери // Акушерство и гинекология.—2001.—№ 3.—С. 3–5.
6. Клепикова А.А., Золотых О.С., Евсеева З.П. и др. Тромбофилия и исходы беременности // Казанский медицинский журнал.—2011.—Т. 92, № 6.—С. 846–850.
7. Серебрянский И.И. «Глобальные» и «локальные» тесты системы гемостаза в диагностике гиперкоагуляционного синдрома // Справочник заведующего КДЛ.—2012 декабрь.—№ 12.—С. 27–34.
8. Гржибовский А.Н. Анализ трех и более независимых групп количественных данных // Экология человека.—2008.—№ 3.—С. 50–58.
9. P.B. Szecsi, M. Jørgensen, A. Klajnband et al. Haemostatic reference intervals in pregnancy // Thromb. Haemost.—2010 Apr.—Vol. 103, № 4.—P. 718–727.
10. Ворошилина Е.С., Овсепян Р.А., Плотно 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.—С. 40–45.
11. Атауллаханов Ф.И., Баландина А.Н., Варданян Д.М. и др. Применение теста тромбодинамики для оценки состояния системы гемостаза: Учебно-методические рекомендации / Под ред. д-ра мед. наук, проф. А.М. Шулуто.—М., 2015.—72 с.
12. Vorobyeva N., Pavlovskaya Y. Evaluation of the laboratory method in pregnant women with complicated obstetric history for haemostasis monitoring // Journal of Thrombosis and Haemostasis. June 2015 Volume 13, Issue Supplement S2 Pages 1–1090. Abstracts of the XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, June 20–25, 2015, PO 044, p. 524.



ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 ДЗМ

Научно-практическая конференция

Инфекционные заболевания. Современные подходы к диагностике и лечению

20 апреля 2017, Москва

Председатель

Девяткин Андрей Викторович – профессор, доктор медицинских наук, главный врач ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 ДЗМ», главный внештатный специалист по инфекционным болезням Департамента здравоохранения города Москвы, профессор кафедры семейной медицины с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ.

В программе конференции:

- общие проблемы инфектологии;
- антивирусная терапия при ОРВИ;
- различные вопросы оказания медицинской помощи больным с вирусными гепатитами
- хронический гепатит В – пути повышения эффективности лечения;
- хронический гепатит С – анализ новых терапевтических схем;
- эпидемиология кишечных инфекций вирусной и бактериальной природы;
- современные методы диагностики острых кишечных инфекций;
- энтеросорбенты в лечении острых кишечных инфекций;
- применение пробиотиков при лечении кишечных инфекций;
- инфекционные заболевания в педиатрии, герпес-вирусная инфекция, сальмонеллезная инфекция;
- актуальные вопросы ВИЧ-инфекции;
- паразитарные заболевания, зооантропонозные инфекции;
- системный подход к внедрению современных методов лечения инфекционных заболеваний;
- новые средства в профилактике и лечении инфекционных заболеваний;
- применение антибиотиков в инфекционной патологии;
- интерфероны в практике лечения инфекционных заболеваний;
- инновационные технологии диагностики инфекционных заболеваний;
- иммунодиагностика, сыворотки диагностические, иммуноглобулины диагностические и лечебные в профилактике и лечении инфекционных заболеваний;
- диагностические препараты, тест-системы и микробиологические питательные среды в диагностике инфекционных заболеваний.

Регистрация и подробная информация на сайте www.eecmedical.ru, по эл. почте: info@eecmedical.ru, или по телефонам: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29

EEC Medical
Educational Event Coordinator