

УДК 618.3:618.177-071.3:616-005.1

О.В. Коломієць

Зміни в системі гемостазу у вагітних із різними формами безплідності в анамнезі

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 1(158): 14-17; doi 10.15574/HW.2022.158.14

For citation: Kolomiets OV. (2022). Changes in the hemostasis system in pregnant women with different types of infertility in their history. Ukrainian Journal Health of Woman. 1(158): 14-17; doi 10.15574/HW.2022.158.14

Більшість вагітних, у яких в анамнезі виявлена ендокринна і поєднана безплідність, мають надлишкову масу тіла, а наявність ожиріння під час вагітності асоціюється з розвитком серйозних гіперкоагуляційних ускладнень.

Мета — вивчити зміни в системі гемостазу у вагітних із різними видами безплідності в анамнезі.

Матеріали та методи. Вивчено зміни в системі гемостазу у 127 вагітних віком від 23 до 40 років, із яких 102 жінки мали різні види безплідності в анамнезі. Пацієнток розподілено на чотири групи. В основу розподілу вагітних на групи покладено фактор безплідності: I група — 35 вагітних, які мали в анамнезі ендокринну безплідність; II група — 37 вагітних, які мали в анамнезі безплідність трубно-перитонеального генезу; III група — 30 вагітних, які мали в анамнезі поєднану безплідність трубно-перитонеального генезу з ендокринним; контрольна (IV) група — 25 здорових вагітних без безплідності в анамнезі.

Для оцінки гемостазу досліджено рівні: активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ), фібриногену, фібриногену В.

Показники гемостазу досліджено на напівавтоматичному 4-канальному коагулографі «Huma Clot Qatro», який працює за фотомеханічним принципом. Достовірність для відносних величин оцінено за методом кутового перетворення Фішера.

Результати. Під час оцінювання рівня АЧТЧ у жінок із різними видами безплідності по групах у I та III триместрах виявлено, що в I групі показники незначно підвищилися в 1 (2,9%) пацієнтки в I триместрі і у 2 (8,6%) жінок у III триместрі; у III групі — в 1 (3,3%) пацієнтки і у 2 (6,7%) жінок відповідно; тоді як у II групі показники не змінилися в жодної жінки в I триместрі та підвищилися лише в 1 (2,7%) пацієнтки в III триместрі; у IV групі показники не змінилися в жодної жінки як у I триместрі, так і в III триместрі.

З аналізу даних вимірювання фібриногену в жінок із різними видами безплідності по групах в I та III триместрах встановлено, що в I групі цей показник підвищився в 1 (2,9%) пацієнтки в I триместрі і у 20 (57,1%) жінок у III триместрі; у III групі — у 2 (6,7%) пацієнток і 20 (66,7%) жінок відповідно; у II групі — у 2 (6,7%) жінок і 20 (66,7%) пацієнток відповідно; у IV групі цей показник не підвищився в жодної пацієнтки в I триместрі, однак у III триместрі підвищився в 5 (20%) пацієнток.

З аналізу даних вимірювання фібриногену В у жінок із різними видами безплідності по групах у I та III триместрах виявлено, що по всіх групах у жодної пацієнтки показники не підвищилися в I триместрі, тоді як у III триместрі спостерігалися поодинокі випадки зростання цього показника: I група — у 3 (8,6%) вагітних, III група — у 4 (13,3%) пацієнток, II група — у 2 (5,4%) жінок; IV група — в 1 (4%) пацієнтки.

Висновки. Високий рівень фібриногену відмічався у всіх вагітних незалежно від форми безплідності (до 66,7%). Цей показник був підвищеним тільки у 20% жінок із групи вагітних, які не мали безплідності в анамнезі.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: АЧТЧ, фібриноген, фібриноген В, вагітність після безплідності.

Changes in the hemostasis system in pregnant women with different types of infertility in their history

O.V. Kolomiets

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Most pregnant women with a history of endocrine and combined infertility are overweight, and the presence of obesity during pregnancy is associated with the development of serious hypercoagulation complications.

Purpose — to study changes in the hemostasis system in pregnant women with different types of infertility in their history.

Materials and methods. Changes in the hemostasis system in 127 pregnant women aged 23 to 40 years were studied, of which 102 women had a different history of infertility. Patients were assigned to 4 groups. The distribution of pregnant women into groups was based on infertility factor: group I — 35 pregnant women who had a history of endocrine infertility, group II — 37 pregnant women who had a history of infertility of tube-peritoneal genesis, group III — 30 pregnant women who had a history of combined infertility: tube-peritoneal genesis with endocrine, control (IV) group — 25 healthy pregnant women who did not have a history of infertility.

To evaluate hemostasis, the levels of: activated partial thromboplastin clotting time (APTT), fibrinogen, fibrinogen B.

Hemostasis indicators were performed on a semiautomatic 4-channel coagulograph «Huma Clot Qatro», which works according to the photo-mechanical principle. The validity for relative values was evaluated by the Fisher angular transform method.

Results. Estimating the measurement data of the level of APTT in women with different types of infertility by groups in the I and III trimesters, it turned out that in the I group there were slightly increased rates in 1 (2.9%) patient in the I trimester and in 2 (8.6%) in the III trimester; in group III in 1 (3.3%) patients in the I trimester and in 2 (6.7%) in the III trimester; while group II women had a slightly different rate of APTT: no one had an increased rate in the I trimester, and the III trimester had 1 (2.7%) patient, and in group IV no one had an increased APTT, both in the I trimester and III trimester.

Analyzing fibrinogen measurement data in women with different types of infertility by groups in the I and III trimesters, it turned out that in the I group, increased rates were in 1 (2.9%) patient in the I trimester and 20 (57.1%) in the III trimester; in group III, 2 (6.7%) patients in the I trimester and 20 (66.7%) in the III trimester; while the fibrinogen score in women of group II was in the I trimester — in 2 (6.7%), and in the III trimester — 20 (66.7%), and in the IV group no one had an increased level of fibrinogen in the I trimester, and in the III trimester there were 5 (20%) patients.

Analyzing fibrinogen B measurement data in women with different types of infertility by groups in the I and III trimesters, it turned out that in all groups no one had an increased this indicator in the I trimester, whereas in the III trimester there were single cases: in 3 (8.6%) pregnant women of group I, in group III — in 4 (13.3%) patients, in 2 (5.4%) women of group II and in group IV, increased fibrinogen B was in 1 (4%) patients.

Conclusions. High levels of fibrinogen were observed in all pregnant women regardless of the type of infertility (up to 66.7%), in the group of pregnant women who did not have a history of infertility, this indicator was increased only in 20% of women.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local ethics committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the author.

Key words: APTT, fibrinogen, fibrinogen B, pregnancy after infertility.

У періоді вагітності відбуваються суттєві зміни в системі гемостазу, спрямовані на посилення сумарної активності факторів згортання крові, які передусім пов'язані з появою нового кола кровообігу — матково-плацентарного. Саме в стінках судин, що забезпечують плацентарний кровотік і, отже, життєдіяльність плода, немає шару, який дає змогу запобігти згортанню крові всередині судин. На тканинах плаценти регулярно накопичуються нитки фібрину. Щоб вони не порушували кровотік, необхідно постійно їх розчиняти, а для цього фібринолітична система крові має бути набагато активнішою, ніж до зачаття. Саме тому показники, що відображають рівень коагуляції та фібринолізу у здорових вагітних жінок підвищені [2,7].

Зі збільшенням коагуляційного потенціалу пов'язане значне підвищення рівня майже всіх факторів згортання крові, крім факторів XI і XIII. Крім того, збільшується і концентрація в плазмі фібриногену. Отже, під час вагітності спостерігаються фізіологічні зміни системи гемостазу в бік гіперкоагуляції.

А от патологічна гіперкоагуляція посідає важливе місце не тільки в структурі тромбозів і тромбоемболічних ускладнень, але й у патогенезі низки захворювань та патологічних станів, до яких належать і акушерські ускладнення: звичне невиношування вагітності, пре-еклампсія, синдром затримки росту плода, HELLP-синдром тощо [1,2].

Слід звернути увагу на вивчення змін у системі гемостазу у вагітних із безплідністю різного генезу в анамнезі.

З огляду на те, що основним ускладненням перебігу вагітності в жінок із безплідністю є невиношування, слід з'ясувати ті патофізіологічні процеси, які з ранніх етапів гестаційного процесу і до пологів визначають характер розвит-

ку вагітності. Проблема невиношування вагітності залишається однією з основних проблем перинатальної медицини. Постійне удосконалення методів діагностики (особливо стосовно жінок, яких протягом тривалого часу лікували від ендокринної та трубно-перитонеальної безплідності), прогнозування і лікування невиношування сприяють зниженню частоти цієї патології. Основне навантаження з формування репродуктивних втрат припадає на перші 12 тижнів гестації [4,5].

Більшість вагітних, у яких в анамнезі виявлено ендокринну і поєднану безплідність, мають надлишкову вагу, а наявність ожиріння під час вагітності асоціюється з розвитком серйозних ускладнень для матері та плода. Пов'язані з ним ускладнення найбільш характерні для жінок з абдомінальним типом ожиріння (вісцеральним), яке в більшості випадків поєднується з комплексом гормональних і метаболічних порушень та є найнесприятливішим у клінічних і прогностичних аспектах [3,6]. Сьогодні особлива увага приділяється вивченню гіперкоагуляційних ускладнень при ожирінні [2,5]. Парадоксально, але при тому, що більшість відкриттів у гемостазіології пов'язані з акушерством, їх протягом тривалого часу в акушерстві ігнорували й впроваджували зі значним запізненням порівняно з іншими клінічними дисциплінами. При ожирінні та метаболічних порушеннях спостерігається гіперкоагуляція, знижується фібринолітична активність крові, що пов'язано з підвищенням тромбогенного потенціалу [1,3,7].

Більшість вчених вважають, що оцінку гемостазу обов'язково слід проводити на різних термінах вагітності, починаючи з моменту первинного обстеження [1,2,4].

Вивчено ряд лабораторних параметрів, які дають змогу оцінити стан системи згортання

крові під час вагітності в жінок із безплідністю в анамнезі.

Мета дослідження — вивчити зміни в системі гемостазу у вагітних із різними видами безплідності в анамнезі.

Матеріали та методи дослідження

Вивчено зміни в системі гемостазу у 127 вагітних віком від 23 до 40 років, із яких 102 жінки мали різні види безплідності в анамнезі.

Пацієнток розподілено на чотири групи. В основу розподілу вагітних на групи покладено фактор безплідності: I група — 35 вагітних, які мали в анамнезі ендокринну безплідність; II група — 37 вагітних, які мали в анамнезі безплідність трубно-перитонеального генезу; III група — 30 вагітних, які мали в анамнезі поєднану безплідність трубно-перитонеального генезу з ендокринним; контрольна (IV) група — 25 здорових вагітних, які не мали безплідності в анамнезі.

До групи з ендокринною безплідністю в анамнезі (I) залучено вагітних із: синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ), гіперпролактинемією (ГП) та їх поєднанням. У жінок із безплідністю ендокринного генезу в анамнезі найчастіше був СПКЯ і/або в поєднанні з гіперпролактинемією. СПКЯ у 75% супроводжувався метаболічним синдромом, ожирінням, інсуліно-резистентністю. До II групи із трубно-перитонеальним генезом безплідності залучено вагітних, які мали в анамнезі: позаматкові вагітності, сактосальпінгси, хронічні рецидивні сальпінго-офорити, хронічні метрити. До III групи залучено найтяжчих пацієнток, які мали в анамнезі поєднання гормонального (СПКЯ та ГП) і трубно-перитонеального факторів безплідності перед цією вагітністю.

Для оцінки гемостазу досліджено рівень декількох показників, кожний з яких відіграє важливе значення у функціонуванні системи згортання крові.

Мінімальне обстеження передбачає визначення таких параметрів:

1. Активованний частковий тромбoplastинний час (АЧТЧ) — це час, необхідний для згортання плазми крові після додавання до неї кальцію, фосфоліпідів і каоліну. Референтні значення — 24–35 с.

Скорочення АЧТЧ свідчить про прискорення і збільшення ймовірності розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання, а також про можливу наявність анти-

Таблиця 1
Дані вимірювання АЧТЧ у жінок із різними видами безплідності по групах у I та III триместрах, абс. (%)

Група	Кількість, n=127	АЧТЧ (<27 с)	
		I триместр	III триместр
I	35	1 (2,9)	2 (8,6)
II	37	0 (0)	1 (2,7)
III	30	1 (3,3)	2 (6,7)
IV	25	0 (0)	0 (0)

фосфоліпідного синдрому або недостатність факторів згортання.

Подовження АЧТЧ характерне для недостатньої коагуляційної здатності крові і ризику кровотеч під час пологів і в післяпологовий період.

2. Фібриноген — це білок, з якого утворюється фібрин, що бере участь у формуванні червоного тромбу. Референтні значення — 2–4 г/л.

Зниження вмісту цього білка спостерігається при синдромі дисемінованого внутрішньосудинного згортання, патології печінки.

Підвищення рівня фібриногену під час вагітності на 50% — варіант норми. Підвищення рівня фібриногену відбувається також при гострому запаленні та інфекціях, інсульті, гіпотиреозі, інфаркті міокарда.

3. Фібриноген В, або бета-нафтоловий тест, відомий як такий, за яким до плазми крові додається розчин бета-нафтолу в 50% етиловому спирті. Якщо через 10 хвилин при струшуванні випадає осад у вигляді грубих пластівців, проба вважається позитивною. Позитивний бета-нафтоловий тест свідчить про активацію згортання і в комплексі з іншими тестами коагулограми може свідчити про пре- і тромботичні стани. Референтні значення фібриногену В — негативний.

Показники гемостазу виконано на напівавтоматичному 4-канальному коагулографі «Huma Clot Qatro», який працює за фотомеханічним принципом.

Достовірність для відносних величин оцінено за методом кутового перетворення Фішера.

Результати дослідження та їх обговорення

Досліджено систему гемостазу в різні терміни вагітності по групах.

За результатами оцінки рівнів АЧТЧ у жінок із різними видами безплідності по групах у I та III триместрах виявлено, що в I групі цей показник незначно підвищився в 1 (2,9%) пацієнтки в I триместрі та у 2 (8,6%) жінок у III триместрі; у III групі — в 1 (3,3%) пацієнтки та у 2 (6,7%)

Таблиця 2

Дані вимірювання фібриногену в жінок із різними видами безплідності по групах у I та III триместрах, абс. (%)

Група	Кількість, n=127	Фібриноген (норма — 2–6 г/л)	
		I триместр ≥ 4 г/л	III триместр ≥ 6 г/л
I	35	1 (2,9)	20 (57,1)*
II	37	1 (2,7)	23 (62,2)*
III	30	2 (6,7)	20 (66,7)*
IV	25	0 (0)	5 (20)

Примітка: * — різниця достовірна відносно показників IV групи, $p < 0,05$.

Таблиця 3

Дані вимірювання фібриногену В у жінок із різними видами безплідності по групах у I та III триместрах, абс. (%)

Група	Кількість, n=127	Фібриноген В (норма -)	
		I триместр $\geq +, ++$	III триместр $\geq +, ++$
I	35	0 (0)	3 (8,6)
II	37	0 (0)	2 (5,4)
III	30	0 (0)	4 (13,3)
IV	25	0 (0)	1 (4)

жінок; тоді як у II групі показник не підвищився в жодної жінки в I триместрі та підвищився в 1 (2,7%) пацієнтки в III триместрі; у IV групі показник не підвищився в жодної жінки як у I триместрі, так і в III триместрі (табл. 1).

З аналізу даних вимірювання фібриногену в жінок із різними видами безплідності по групах у I та III триместрах встановлено, що в I групі цей показник підвищився в 1 (2,9%) пацієнтки в I триместрі та у 20 (57,1%) жінок у III триместрі; у II групі — у 2 (6,7%) пацієнток і у 20 (66,7%) жінок відповідно; у III групі — у 2 (6,7%) жінок і 20 (66,7%) пацієнток відповідно; у IV групі показник не підвищився в жодної жінки в I триместрі, однак підвищився в 5 (20%) пацієнток у III триместрі (табл. 2).

З аналізу даних вимірювання фібриногену В у жінок із різними видами безплідності по групах у I та III триместрах виявлено, що у всіх групах у жодної пацієнтки не було підвищеного

показника в I триместрі, тоді як у III триместрі спостерігалися поодинокі випадки: I група — у 3 (8,6%) вагітних; II група — у 2 (5,4%) жінок; III група — у 4 (13,3%) пацієнток; IV група — у 1 (4%) пацієнтки (табл. 3).

У I та III триместрах відмінності по групах не виявлені тільки порівняно зі здоровими.

Висновки

В усіх групах вагітних: тих, які мали безплідність в минулому (I–III), і тій, яка її не мала (IV), у показниках АЧТЧ та фібриногену В достовірної різниці не виявлено ($p > 0,05$).

Високий рівень фібриногену відмічався у всіх вагітних незалежно від форми безпліддя (до 66,7%). У групі вагітних, які не мали безплідності в анамнезі, цей показник був підвищеним тільки у 20% жінок.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Alshawabkeh L, Economy KE, Valente AM. (2016). Anticoagulation During Pregnancy Evolving Strategies With a Focus on Mechanical Valves. *Journal of the American College of Cardiology*. 16 (68): 1804–1813. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.076.
2. Ivanov AV. (2014). Violation of the hemostasis system during pregnancy: clinical and diagnostic aspects. *Laboratornaya meditsina*. 11 (4): 60–63. [Иванов АВ. (2014). Нарушение системы гемостаза при беременности: клинико-диагностические аспекты. *Лабораторная медицина*. 11 (4): 60–63].
3. Katz D, Beilin Y. (2015). Disorders of coagulation in pregnancy. Ed. Br J Anaesth. Hemmings H.C. Oxford University Press. 115 (2): ii75–ii88.
4. Marshall AL. (2014, Nov). Diagnosis, treatment, and prevention of venous thromboembolism in pregnancy. *Postgrad Med*. 126 (7): 25–34.
5. Prisco D, Ciuti G, Falciari M. (2009). Hemostatic changes in normal pregnancy. *Hematol. Meet. Reports (formerly Haematol. Reports)*. 1 (10): 1–5.
6. Royal College of Obstetrics and Gynaecologists. (2015, Apr). Green-top Guideline 37a. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. London: RCOG.
7. Toyoda K. (2013). Antithrombotic therapy for pregnant women. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 53 (8): 526–530.

Відомості про авторів:

Коломієць Олена Володимирівна — к.мед.н., ст.н.с. відділення профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'яновича НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: +38(044) 483-22-31. <https://orcid.org/0000-0003-4511-1663>.
Стаття надійшла до редакції 16.11.2021 р.; прийнята до друку 05.03.2022 р.