

# Патология гемостаза и невынашивание беременности

В.П. Вознюк<sup>1</sup>, С.В. Бурнаева<sup>1</sup>, Е.П. Вдовина<sup>1</sup>, А.С. Янюта<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины», г. Киев

<sup>2</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

**Цель исследования:** определение характера нарушений в системе гемостаза у женщин с невынашиванием беременности (НБ) в I триместре гестации.

**Материалы и методы.** Обследовано 270 женщин. В анамнезе у всех обследованных женщин – привычное НБ в I триместре беременности. В ходе исследования проводили скрининговые и базисные тесты по оценке системы гемостаза.

**Результаты.** Сочетанные нарушения коагуляции составляют около 65,0% от всех гиперкоагуляционных состояний у женщин с НБ. У женщин с необъяснимыми рецидивирующими выкидышами определяются снижение агрегации тромбоцитов к аденозиндифосфорной кислоте и коллагену, тенденция к снижению адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов. Изолированные и сочетанные изменения функционального состояния тромбоцитов на фоне гипер- или гипокоагуляции отмечают более чем у половины женщин с НБ.

**Заключение.** Невынашивание беременности у женщин в I триместре в половине случаев происходит в условиях патологии гемостаза. Патология тромбоцитарного гемостаза выявлена у 74,0% женщин с невынашиванием беременности на ранних сроках.

**Ключевые слова:** гемостаз, невынашивание беременности, гиперкоагуляция, гипокоагуляция, тромбоциты.

Невынашивание беременности (НБ) определяют как самопроизвольное прерывание беременности в различные сроки от зачатия до 37 нед. Частота невынашивания, по данным некоторых авторов [1], колеблется от 10 до 25% от всех беременностей.

Причины НБ могут быть различными. Это и эндокринные нарушения репродуктивной системы, поражение рецепторного аппарата эндометрия, истмико-цервикальная недостаточность, пороки развития матки, антифосфолипидный синдром и другие аутоиммунные нарушения.

Нарушения в системе гемостаза являются нередкой причиной НБ. Даже физиологически протекающая беременность сопровождается выраженными изменениями в свертывании крови. Chen L.B. и соавторы [3] отмечают, что в I триместре беременности у здоровых женщин повышается коагуляционная активность крови, развиваются разнонаправленные изменения фибринолиза. При этом антикоагулянтная активность повышается незначительно.

**Цель исследования:** определение характера нарушений в системе гемостаза у женщин с НБ в I триместре гестации.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 270 женщин, которые были направлены в клинику лечебно-профилактическими учреждениями г. Киева и страны, а также частными медицинскими центрами. Возраст обследованных женщин колебался от 20 до 32 лет. В анамнезе у всех обследованных женщин привычное НБ в I триместре беременности.

У обследованных в клинике женщин предварительно исключены такие причины НБ, как эндокринная патология, хронический эндометрит, инфекционные процессы, антифосфолипидный синдром, пороки развития матки, генетические аномалии.

В ходе исследования проводили следующие скрининговые коагулологические тесты, а именно определение:

- протромбинового времени (с вычислением протромбинового индекса),
- содержания фибриногена,
- времени рекальцификации плазмы,
- активированного частичного тромбопластинового времени,
- количества тромбоцитов в периферической крови,
- длительности капиллярного кровотечения,
- времени эуглобулинового лизиса,
- времени Хагеман-зависимого фибринолиза,
- времени спонтанного фибринолиза.

В базисное исследование гемостаза входили следующие тесты: определение активности факторов VIII, IX свертывания крови, фактора Виллебранда; оценка функциональных свойств тромбоцитов под влиянием таких индукторов агрегации, как адреналин, ристоцетин, аденозиндифосфорная кислота (АДФ), кислота арахидоновая, коллаген; определение адгезивных свойств тромбоцитов.

Оценку агрегационных свойств тромбоцитов проводили с помощью оптического агрегометра «Tromlite» (Польша). Исследование коагулограммы, определение активности факторов свертывания крови выполняли с использованием коагулометра «Benk Elektronik» (Германия).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 53,0% женщин с НБ на ранних сроках беременности выявлены нарушения в системе гемостаза. Отсутствие других очевидных причин НБ может свидетельствовать в пользу того, что именно гемостатический дисбаланс в половине случаев приводит к прерыванию беременности на ранних сроках.

В табл. 1 представлены: результаты обследования женщин с НБ, у которых выявлены гиперкоагуляционные изменения – нозологическая форма патологии, абсолютное количество женщин и их процентное количество по отношению ко всем гиперкоагуляционным состояниям.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что сочетанные нарушения коагуляции составляют около 65,0% от всех гиперкоагуляционных состояний у женщин с НБ. У 35,0% женщин с НБ с тромбофилическими состояниями выявлена гиперкоагуляция, обусловленная повышением активности факторов свертывания крови гиперактивацией тромбоцитов и депрессией фибринолиза.

В табл. 2 представлены: результаты обследования женщин с НБ, у которых выявлены гипокоагуляционные изменения – нозологическая форма патологии, абсолютное количество женщин и их процентное количество по отношению ко всем гипокоагуляционным состояниям.

Полученные данные свидетельствуют о том, что наиболее частой (около 53,0%) гипокоагуляционной патологией у женщин с НБ является нарушение функциональной активности тромбоцитов. Дисфункция тромбоцитов и гиперфибринолиз выявлены у 37,7% женщин этой группы с НБ. Остальные формы гипокоагуляции у женщин с НБ в I триместре диагностируют крайне редко (см. табл. 2).

Гиперкоагуляционные состояния у женщин с невынашиванием беременности

Гиперкоагуляционное состояние	Количество женщин, n=82	Процент от общего количества женщин с гиперкоагуляцией
Повышение активности факторов свертывания крови	12	14,6
Повышение активности факторов свертывания крови и гиперагрегация тромбоцитов	24	29,3
Повышение активности факторов свертывания крови и депрессия фибринолиза	14	17,2
Гиперагрегационный синдром	12	14,6
Гиперагрегационный синдром и депрессия фибринолиза	3	3,7
Депрессия фибринолиза	5	6,1
Повышение активности факторов свертывания крови, депрессия фибринолиза и гиперагрегационный синдром	11	13,5

Таблиця 2

Гипокоагуляционные состояния у женщин с невынашиванием беременности

Гипокоагуляционное состояние	Количество женщин, n=61	Процент от общего количества женщин с гипокоагуляцией
Дезагрегационная тромбоцитопатия	32	52,4
Дезагрегационная тромбоцитопатия и гиперфибринолиз	23	37,7
Коагулопатия	2	3,3
Коагулопатия и дезагрегационная тромбоцитопатия	2	3,3
Гиперфибринолиз	2	3,3

У женщин с необъяснимыми рецидивирующими выкидышами определяют снижение агрегации тромбоцитов к АДФ и коллагену, тенденцию к снижению адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов [6]. Физиологически протекающая беременность сопровождается определенными изменениями в гемостазе. Отмечается постепенный рост активности факторов VII, VIII, X, фактора Виллебранда, повышение содержания фибриногена. Снижается активность физиологических антикоагулянтов. Фибринолитическая активность снижается, в первую очередь за счет плацентарного ингибитора активатора плазминогена (РАІ-2). Важными механизмами сохранения гемостатического баланса являются локальные антикоагулянтные механизмы трофобластов плаценты. Локальный гемостаз в трофобластах характеризуется повышением экспрессии тканевого фактора и снижением экспрессии ингибитора тканевого фактора [2].

По данным Т. Умазие и соавторов [5], на ранних сроках беременности количество тромбоцитарных агрегатов увеличивается в сравнении с содержанием таковых у невынашивающих женщин. У 15,0% женщин с НБ выявлен гиперагрегационный синдром. Эти данные сопоставимы с данными М.У. Рас и соавторов [8], которые отмечают, что синдром «липких» тромбоцитов является одной из «недооцененных» причин выкидышей в I триместре беременности.

### Патологія гемостазу і невиношування вагітності В.П. Вознюк, С.В. Бурнаєва, О.П. Вдовіна, О.С. Янюта

**Мета дослідження:** визначення характеру змін у системі гемостазу у жінок з невиношуванням вагітності (НВ) у I триместрі гестації.

**Матеріали та методи.** Обстежено 270 жінок. В анамнезі у всіх обстежених жінок – звичне НВ у I триместрі вагітності. Протягом дослідження проводили скринінгові та базисні тести з оцінювання системи гемостазу.

**Результати.** Поєднані порушення коагуляції становлять близько 65,0% від усіх гіперкоагуляційних станів у жінок з НВ. У жінок із

У жінок з рецидивуючими викидышами в I триместре беременности определяется значительное повышение агрегации тромбоцитов под влиянием арахидоновой кислоты [7], что может служить основанием для назначения ацетилсалициловой кислоты для профилактики сосудистых осложнений у беременных.

Данные о значительной роли тромбоцитов при патологии беременности, полученные нами в результате исследования, согласуются с исследованиями М.С. Valera и соавторов [4], которые акцентируют внимание на необходимости оценки функции тромбоцитов на разных сроках беременности.

Изолированные и сочетанные изменения функционального состояния тромбоцитов на фоне гипер- или гипокоагуляции отмечено более чем у половины женщин с НБ.

### ВЫВОДЫ

Наряду с изученными причинами невынашивания беременности (НБ) на ранних сроках, исследованию которых уделялось и уделяется основное внимание в акушерской практике (инфекции, гормональный дисбаланс и др.), существуют менее очевидные причины НБ, а именно – нарушения в системе гемостаза. Более чем в половине случаев НБ в I триместре у женщин отмечаются гиперкоагуляционные или гипокоагуляционные изменения системы гемостаза. Патология тромбоцитарного гемостаза выявлена у 74% женщин с НБ на ранних сроках.

непоясненними рецидивуючими викидышами визначаються зниження агрегації тромбоцитів до аденозиндифосфорної кислоти та колагену, тенденція до зниження адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів. Ізольовані та поєднані зміни функціонального стану тромбоцитів на тлі гіпер- або гіпокоагуляції спостерігаються більш ніж у половини жінок із НВ.

**Заключення.** Невиношування вагітності у жінок у I триместрі у половині випадків відбувається в умовах патології гемостазу. Патологія тромбоцитарного гемостазу виявлена у 74,0% жінок із невиношуванням вагітності на ранніх термінах.

**Ключові слова:** гемостаз, невиношування вагітності, гіперкоагуляція, гіпокоагуляція, тромбоцити.

**Pathology of hemostasis and miscarriage**

**V.P. Vozniuk, S.V. Burnaeva, E.P. Vdovina, A.S. Yanyuta**

**The objective:** to determine of the nature of disorders in a hemostasis system in women with miscarriage in during I trimester of pregnancy.

**Materials and methods.** 270 women were examined. Habitual miscarriage in during I trimester was noted in the anamnesis of all examined women. During the study screening and basic hemostatic tests were conducted.

**Results.** Combined coagulation disorders account for about 65,0% of all hypercoagulation states in women with miscarriage. In women with

unexplained recurrent miscarriage a decrease in platelets aggregation with ADF and collagen, also tendency to decrease epinephrine-induce platelets aggregation were determined. Isolated and combined changes of platelets function on the background of hyper- or hypocoagulation were detected in more than half of women with miscarriage.

**Conclusion.** Miscarriage in women in during I trimester in half of the cases noted in the conditions of hemostasis pathology. Pathology of platelet hemostasis were detected in 74,0% women with miscarriage in early stages of pregnancy.

**Key words:** hemostasis, miscarriage, hypercoagulation, hypocoagulation, platelets.

**Сведения об авторах**

**Вознюк Валерий Петрович** – ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины», 04060, г. Киев, ул. М. Берлинского, 12; тел.: (044) 491-86-42. E-mail: [vozik17@outlook.com](mailto:vozik17@outlook.com)

**Бурнаева Светлана Валентиновна** – ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины», 04060, г. Киев, ул. М. Берлинского, 12; тел.: (044) 440-75-66

**Вдовина Елена Петровна** – ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины», 04060, г. Киев, ул. М. Берлинского, 12; тел.: (044) 440-75-66

**Янюта Александр Сергеевич** – ГУ «Институт педиатрии акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 483-61-67

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Ткаченко Л.В. Невынашивание беременности / Л.В. Ткаченко, Т.И. Костенко, Н.Д. Углова, А.Л. Шкляр // Вестник ВолгГМУ. – 2015. – Вып. 1 (53). – С. 3–9.
2. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy / B. Brenner // *Thromb. Res.* – 2004. – Vol. 114, № 5–6. – P. 409–414.
3. Coagulation and prothrombotic state parameters: clinical analysis in early pregnancy / L.B. Chen, L.L. Meng, H. Chen [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Zhi.* – 2013. – Vol. 93, № 27. – P. 2146–2148.
4. Physiologic and pathologic changes of platelets in pregnancy / M.K. Valera, O. Parant, C. Vayssiere [et al.] // *Platelets.* – 2010. – Vol. 21, № 8. – P. 587–595.
5. Platelet aggregation in citrated whole blood of the first trimester of pregnancy / T. Umazume, T. Yamada, M. Morikawa [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2015. – Vol. 448. – P. 60–64.
6. Platelet function in patients with a history of unexplained recurrent miscarriage who subsequently miscarry again / M.A. Dempsay, K. Flood, N. Burke [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2015. – Vol. 188. – P. 61–65.
7. Platelet reactivity and pregnancy loss / K. Flood, A. Peace, E. Kent [at al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 203, № 3. – P. 281.
8. Rac M.W. Extensive thrombosis and first-trimester pregnancy loss caused by sticky platelets syndrome / M.W. Rac, N. Minns Crawford, K.C. Worley // *Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 117 (2 Pt2). – P. 501–503.

Статья поступила в редакцию 21.12.2018