

УДК: 618.3:616.151.5-074-06
DOI: 10.37800/RM.3.2022.55-62

ИНФОРМАТИВНОСТЬ СКРИНИНГОВОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАРАМЕТРОВ КОАГУЛЯЦИИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАННЕГО ВЫКИДЫША: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Д.В. Зубков¹, Д.Ж. Тайжанова¹, Ж.Т. Амирбекова¹, Г.С. Турдунова¹, Н.В. Беспалова¹
¹НАО «Медицинский университет Караганды», Караганды, Республика Казахстан

Аннотация

Актуальность: Оценка состояния коагуляционного потенциала беременной является одним из основных компонентов в прогнозировании неблагоприятных репродуктивных исходов. В настоящее время наблюдается низкая прогностическая эффективность маркеров коагуляции (протромбиновый индекс (ПТИ), протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, показатель тромбоцитов), используемых в скрининговом обследовании беременных в первом триместре для выявления коагулопатий различного генеза. В связи с этим назрела необходимость предложить более эффективные лабораторные маркеры нарушения свертывающей системы крови для проведения скрининговых обследований.

Цель исследования – оценка прогностического значения маркеров коагуляции (ПТИ, ПВ, АЧТВ, фибриноген, показатель тромбоцитов), используемых в скрининговых обследованиях беременных в первом триместре для выявления риска неблагоприятных исходов беременности.

Методы: Был проведен поиск литературы в базах данных PubMed, ELibrary, Cochrane, Scopus, Web of Science по ключевым словам: «pregnancy», «laboratory markers», «coagulation», «miscarriage». В поиск были включены результаты клинических исследований, метаанализов, рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), систематических обзоров, опубликованных на английском языке за последние 10 лет.

Результаты: В настоящее время назрел вопрос о пересмотре и дополнении имеющихся скрининговых маркеров коагуляции в пользу представленных новейших маркеров: тромбомодулин (ТМ), тромбин-антитромбиновый комплекс (ТАТ), комплекс ингибиторов плазмينا α_2 (PIC) и тканевого активатора пламиногена (tPAI-C), учитывая их высокую значимость в определении коагуляционного потенциала женщин в репродуктивном возрасте как достоверных маркеров диагностики тромбоза с высокой чувствительностью. Это значительно улучшит процесс выявления лиц, предрасположенных к нарушению коагуляции и существенно снизит спонтанные репродуктивные потери.

Заключение: Высокая прогностическая эффективность новых маркеров свертывания крови ТМ, ТАТ, PIC и tPAI-C в информировании о нарушении коагуляционного потенциала у беременных женщин, а также высокая чувствительность указанных маркеров в отношении тромбозов создают предпосылки для более длительных и глубоких исследований данных маркеров у женщин с

негативными результатами беременности в первом триместре с целью диагностики и прогноза репродуктивных потерь.

Ключевые слова: беременность, лабораторные маркеры коагулопатии, тромбофилия, тромбоз, коагуляция, репродуктивные потери.

Введение: Невынашивание беременности – одна из основополагающих проблем акушерства и гинекологии, которая оказывает негативное влияние на репродуктивную функцию женщин в 21-м веке. Данная патология встречается в 10-25% случаев беременности. Несмотря на совершенствование способов диагностики, методов лечения и профилактических мероприятий у женщин во время и вне беременности, за последнее время отмечается тенденция к увеличению частоты спонтанного прерывания беременности [1]. Динамика коагуляции и фибринолиза, наблюдаемая во время беременности, отличается от небеременного состояния женщины [2]. В настоящее время проблема формирования оценивающих нормативов для прогнозирования риска репродуктивных потерь является актуальной. Представляется целесообразным суммировать полученные данные лабораторной диагностики для оптимизации диспансерного выявления беременных с коагулопатиями и снижения репродуктивных осложнений.

Оценка состояния коагуляционного потенциала беременной является одним из основных факторов в прогнозировании неблагоприятных репродуктивных исходов. Наблюдается низкая прогностическая эффективность маркеров коагуляции: протромбиновый индекс (ПТИ), протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, показатели тромбоцитов, используемых в скрининговых обследованиях беременных в первом триместре для выявления коагулопатий различного генеза. В связи с этим назрела необходимость предложить более эффективные лабораторные маркеры нарушения свертывающей системы крови для проведения скрининговых обследований. В данном обзоре приведены результаты исследований авторов с противоречивыми результатами прогностического значения маркеров коагуляции, рутинно используемых в настоящее время для ранней диагностики неблагоприятных исходов беременности в первом триместре.

Цель исследования – оценка прогностического значения маркеров коагуляции (ПТИ, ПВ, АЧТВ, фибриноген, показатель тромбоцитов), используемых в скрининговых обследованиях беременных в первом триместре для выяв-

ления риска неблагоприятных исходов беременности.

Материалы и методы: Поиск литературы осуществлялся в базах данных PubMed, eLibrary, Cochrane, Scopus, Web of Science по ключевым словам: «pregnancy», «laboratory markers», «coagulation», «miscarriage». Всего была найдена 421 статья, затем были исключены дубликаты и статьи, не относящиеся к теме литературного обзора. Из оставшихся 74 статей были исключены статьи, не соответствующие типу: клинические исследования, метаанализ, рандомизированное контролируемое испытание (РКИ), систематический обзор, а также с датой публикации более 10 лет. Для финального обзора было отобрано 32 статьи.

Критерии включения: публикации на английском языке об изучении прогностических значений маркеров коагуляции (ПТИ, ПВ, АЧТВ, фибриноген, показатель тромбоцитов), рутинно используемые в скрининговом обследовании беременных в первом триместре; типы публикаций – клинические исследования, метаанализы, рандомизированные контролируемые испытания, систематические обзоры; дата публикации – не более 10 лет.

Критерии исключения: публикации с низким уровнем доказательности, а также публикации, в которых исследовались маркеры коагуляции, не входящие в перечень данного исследования.

Результаты:

Общие данные. Физиологически протекающая беременность с возрастанием гестационного срока сопряжена с адаптационной перестройкой в системе гемостаза, характеризующейся повышением общего коагуляционного потенциала крови и напряжением состояния антикоагулянтной защиты. Данные гемостазиологические изменения создают условия для развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [3].

Частота тромбоза глубоких вен нижних конечностей при беременности составляет примерно 0,5 на 1000 случаев беременностей. Эта патология значительно осложняет течение гестационного и послеродового периодов, создавая угрозу для здоровья женщины и плода, нередко вызывает необходимость оперативных вмешательств, ведет к росту материнской и перинатальной смертности [4].

Беременность и послеродовой период подвергают женщин повышенному риску как венозной тромбоземболии (ВТЭ), исходных материнских факторов риска, так и развития протромботических анатомических и физиологических изменений, связанных с беременностью. У беременных женщин риск ВТЭ увеличивается примерно в 5 раз по сравнению с небеременными женщинами, а риск ВТЭ в послеродовом периоде может значительно возрастать (до ≥ 20 раз) и оставаться повышенным примерно до 12 недель после родов. ВТЭ, связанная с беременностью, составляет около 10% материнских смертей в развитых странах [5].

Этиология и патогенез. Одной из причин риска развития тромботических осложнений во время беременности являются врожденные или приобретенные дефекты свертывания крови. Первые обусловлены наличием определенного набора генов, которые изменяют сложный каскад реакций свертывания крови. Причина приобретенных дефектов — острые или хронические заболевания, в резуль-

тате которых возникают тромбозы в уже развитом хорионе, происходит гибель эмбриона, отставание в развитии плода, отслойка плаценты и т.д.

Наследственные тромбофилии, включающие мутацию гена фактора V свертывания крови (Лейденская мутация) и мутацию гена протромбина G20210A, являются несомненными факторами риска плацентарно-ассоциированных акушерских осложнений за счет микротромбообразования и нарушения фетоплацентарного кровообращения [6]. Мутация протромбина G20210A ассоциируется с повышением уровня протромбина (активность фактора II достигает 130% и выше) и выявляется у 2-5% здорового населения. При этой мутации риск ВТЭ повышается в среднем в 3 раза [7]. До 40% пациентов с тромбозами имеют комбинированные формы тромбофилии: сочетание мутации FV Leiden с мутацией протромбина G20210A. При этом риск тромбозов повышается в 50-80 раз, т.е. риск ВТЭ становится сопоставимым с таковым при гомозиготной мутации FV Leiden [7]. Антифосфолипидный синдром играет существенную роль в патогенезе нарушения коагуляционного потенциала.

К современным критериям АФС относят:

- венозный или артериальный тромбоз;
- акушерские осложнения – гибель морфологически нормального плода при сроке беременности > 10 недель, преждевременные роды (< 34 недель беременности), тяжелые формы гестоза, плацентарная недостаточность, 3 и более выкидышей при сроке беременности до 10 недель;
- наличие триады: волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину, антитела к b2-гликопротеину I [8].

Подробно механизм развития АФС описан в работе, опубликованной Макацария А.Д. с соавторами в 2012 г. [9]. Для физиологического течения беременности характерна активация коагуляционного потенциала крови в течение всей беременности. Для более полной оценки клинической ситуации рекомендуется дополнительно к рутинным методам оценки коагулопатии определение тканевого фактора и D-димера. Исследование уровня D-димера рекомендуется выполнять при стратификации пациенток в группу высокого риска по развитию венозных тромбоземболических осложнений (ВТЭО) и преэклампсии при первой явке беременной (7-8 недель), в 27-28 недель беременности и накануне родов (36-37 недель). Дополнительное исследование активности тканевого фактора, как возможного предиктора гестационного или тромботического неблагополучия, можно рассматривать как ближайшую перспективу при стратификации пациенток в группы риска по развитию ВТЭО, преэклампсии и преждевременных родов [10].

Х. Нао и др. в 2016 г. и М. Morikawa в 2017 г. в своих исследованиях, связанных с активностью антитромбина III при физиологически протекающей беременности, пришли к выводу, что уровень антитромбина III меняется незначительно. Однако, принимая во внимание его роль в регуляции гемостатических реакций, пациенткам с выявленными ранее коагулопатиями, а также имеющим отягощенный семейный анамнез по поводу тромбозов или тромбофилий, целесообразно оценивать данный параметр на прегравидарном этапе или при проведении лаборатор-

ных исследований в первом триместре беременности [11, 12].

R.D. Diniz и др. в 2014 г. опубликовали оценку изменений в системе коагуляции и воздействий на уровень протеина С в крови при физиологической беременности, связанных как со снижением уровня свободного протеина S, так и со вторичной АФС-резистентностью [13]. В 2017 г. М.Г. Николаева и др. по результатам своего исследования рекомендовали пациенткам с отягощенным семейным тромботическим анамнезом (ВТЭО у родственников первой линии родства до 50 лет) и личной историей ВТЭО пройти обязательные скрининговые обследования на генетические мутации и АФС [14].

В 2017 г. Н. Shi с соавт. продемонстрировали высокую диагностическую эффективность антител к антифосфатидилсерину/протромбину у китайских пациенток с АФС, доказав, что данные маркеры могут служить в качестве потенциальных предикторов риска венозного тромбоза и акушерских осложнений [15].

В 2018 г. W. Chaoua с соавт. показали, что тройная положительность (наличие волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и β 2-гликопротеину I) приводит к повышенному риску образования тромбов у беременных с АФС в анамнезе [16].

В 2020 г. группой китайских ученых во главе с T. Liu было проведено исследование применимости антител IgG к β 2GPI-D1 для стратификации риска тромбоза и осложнений во время беременности в когорте китайских пациенток с АФС. При этом была показана диагностическая значимость антител IgG к β 2GPI-D1 как маркера высокой вероятности риска развития тромботического и акушерского АФС, особенно для стратификации, сравнивающей риск развития тромботических осложнений на ранних и более поздних этапах беременности [17].

Мониторинг параметров гемостаза. В исследовании P.W. Schreiber и др. около 15-25% выкидышей происходили во время первого триместра (до 13 недель беременности) и были определены как выкидыш в первом триместре или ранняя потеря беременности [18]. В последние 15 лет исследователи активно занимаются подбором наиболее чувствительных к коагулопатии лабораторных маркеров с целью использования их для раннего прогнозирования репродуктивных потерь на этапе прегравидарной подготовки. Так, в исследовании E.C. Larsen и др. (2013 г.) связь между аномалиями свертываемости крови у матери и выкидышем в первом триместре беременности еще не была полностью установлена. Бессимптомным пациентам рекомендовали пройти лабораторные исследования свертываемости крови даже при отсутствии патологии плода по результатам УЗИ беременных в первом триместре. Имеющиеся данные об этиологии спонтанных выкидышей указывают на то, что коагуляция и фибринолиз играют важную роль в предрасположенности к выкидышу [19]. В работе N. Murphy и др. установлено, что во время выкидыша в первом триместре доступно ограниченное количество данных рутинного скрининга коагуляции для мониторинга репродуктивных потерь в сравнении с идентичной когортой нормальных беременных [20]. Гиперкоагуляция начинается уже в первом триместре беременности и является фактором риска тромбозов осложнений, связанных с невынашиванием беременности

[21].

Аномальные состояния гиперкоагуляции во время беременности склонны к тромботическим нарушениям и кровотечениям, которые могут угрожать здоровью и даже жизни беременных женщин и эмбриона. Поэтому рутинные тесты на свертываемость крови чрезвычайно важны беременным для контроля свертывающей и фибринолитической систем [22]. ПТИ, ПВ, АЧТВ, фибриноген, показатель тромбоцитов стали одними из основных скрининговых тестов параметров коагуляции в Казахстане и других странах, таких как Китай [22-24], Япония [2], РФ [25], США [26, 27]. За последние 10 лет опубликован ряд работ, которые рассматривают вопросы целесообразности применения системы исчисления лабораторных показателей беременных и небеременных женщин. Это является не только не допустимым, но и, в ряде случаев, приводит к необоснованному назначению лекарственных препаратов [2, 22-24].

Исследования в данной области направлены на выявление доминантного влияния тех или иных факторов тромбозов осложнений на невынашивание беременности в первом триместре. Параметры, такие как ПВ, АЧТВ, ПТИ, фибриноген, показатель тромбоцитов, обычно включаются в тесты на свертываемость крови для оценки пренатальной коагуляции и фибринолитической системы. Однако эталонные образцы этих параметров были основаны на образцах, полученных от здоровых небеременных женщин [22]. Группой японских ученых во главе с A. Sekiya в 2016 г. были описаны изменения в системе коагуляции и фибринолиза у беременных женщин в сравнении с небеременными. Результатом данной публикации стали рекомендации по обязательной оценке аномалий системы свертывания и фибринолиза во время беременности, а также установление диапазонов референтных значений лабораторных показателей у беременных в сравнении с небеременными женщинами [2].

В связи с этим назрел вопрос об определении данных параметров на основе полученных данных маркеров коагуляции у беременных в различных триместрах беременности. Так, в 2016 г. J.-M. Gong и др. в своей публикации представили диапазоны референтных значений рассматриваемых маркеров во время и вне беременности, которые составили 10,87-13,76 с. для ПВ, 29,22-44,61 с. - для АЧТВ, 15,39-20,15 с. - для ПТИ и 1,59-3,97 г/л - для фибриногена. В ранние сроки беременности эти диапазоны составляли 11,14-14,07 с., 29,97-44,69 с., 14,92-19,03 с. и 1,98-4,13 г/л, соответственно [24]. В 2017 г. C. Cui и др. описали референтные значения показателей ПВ, АЧТВ, ПТИ, фибриногена в популяции беременных Китая. От первого до третьего триместра значения АЧТВ и ПВ уменьшались, фибриноген же имел тенденцию к увеличению [23]. Однако выявление референтных значений данных показателей еще не гарантировало прогресс в прогнозировании репродуктивных потерь, так как наблюдались значительные изменения показателей у беременных в сравнении с небеременными женщинами в различных группах популяции, что в свою очередь требует еще более глубокого изучения данных показателей.

M.N. Akin в 2016 г. показал, что в популяции женщин Турции значения среднего объема тромбоцитов и тромбо-

криты были тесно связаны с выкидышем в первом триместре [28]. Уже в 2013 г. E. Pasquier продемонстрировал, что у беременных женщин наблюдались статистически значимо более низкие уровни тромбоцитов и более высокие уровни эндотелиальных микрочастиц, чем в контрольной группе (небеременные женщины). По результатам работы показатели теста генерации тромбина коррелировали только с уровнем эндотелиальных микрочастиц, но никак не с наличием либо отсутствием беременности [29]. В исследовании В. Joly и др. (2013 г.) концентрации фибриногена значительно увеличивались на протяжении всей беременности и коррелировали со сроком беременности, однако образование тромбина увеличивалось на ранних сроках, а затем оставалось стабильным на протяжении всей нормально протекающей беременности. Корреляции между параметрами образования тромбина и другими активационными маркерами выявлено не было [30]. Это также соответствует результатам, опубликованным М. Masoni и др. в 2012 г. [31]. А. Ali и др. в 2016 г. показали, что в индийской популяции женщин снижение показателей АЧТВ в исследуемой группе в сравнении с контрольной (беременные без репродуктивных потерь в анамнезе) служило одним из маркеров риска репродуктивных потерь в сроке беременности до 13 недель [32].

Обсуждение: Проблема оценки коагуляционного потенциала женщин репродуктивного возраста на прегравидарном этапе является на сегодняшний момент открытой и актуальной. Как показывают данные нашего обзора, мировое сообщество за все время исследования данной проблемы так и не пришло к формированию «золотого стандарта» оценки коагулопатий. На наш взгляд, одной из причин этого является отсутствие в настоящее время градации результатов лабораторных данных между беременными пациентками и небеременными. Учитывая тот факт, что ряд исследователей сошлись во мнении, что коагуляционный потенциал женщины во время беременности претерпевает определенные физиологические изменения, не существует критериев нормы для исследуемых лабораторных показателей. В настоящее время практические врачи все также продолжают оценивать систему коагуляции беременной, используя стандарты, принятые на основе исследований системы коагуляции небеременной женщины. Более того, мы предполагаем, что учитывая изменения коагуляции за период беременности, целесообразнее будет принять новые стандарты интерпретации системы коагуляции из расчета изменений в каждом триместре беременности, что наиболее точно покажет истинную картину лабораторных данных и не приведет к лечению отличных от «нормы» лабораторных показателей. Поскольку динамика коагуляции и фибринолиза во время беременности отличается от небеременного состояния, стандартно используемые контрольные диапазоны для маркеров коагуляции и фибринолиза не могут быть непосредственно применены к беременным женщинам [2].

Интерпретация показателей маркеров коагуляционного потенциала женщины лежит в основе своевременного прогнозирования и адекватной лечебной коррекции репродуктивных потерь. В настоящее время показатели маркеров коагуляции (ПТИ, ПВ, АЧТВ, фибриноген, показатель тромбоцитов) все чаще подвергаются сомни-

тельным суждениям в оценке репродуктивного здоровья как беременной женщины, так и супружеской пары на прегравидарном этапе. Подобного типа сомнения привели к поиску и интерпретации новейших показателей состояния системы коагуляции, таких как тромбомодулин (ТМ), тромбин-антитромбиновый комплекс (ТАТ), комплекс ингибиторов плазмина $\alpha 2$ (PIC) и тканевого активатора плазминогена (tPAI-C) у беременных. Так, в 2022 г. опубликовано исследование Y. Yang и др., основанное на данных популяции женщин округа Чанша, Китай, в котором авторы привели референтные интервалы для клинических лабораторных тестов для беременных в различных триместрах беременности в сравнении с небеременными и женщинами в раннем послеродовом периоде. Результаты показали, что уровни 4-х новых маркеров свертывания крови ТМ, ТАТ, PIC и tPAI-C у беременных женщин значительно повышаются во время беременности и постепенно возвращаются к норме после родов, что обеспечивает клинический ориентир для врача при оценке риска тромбоза [32]. Однако необходимы дополнительные исследования данных показателей, чтобы можно было рекомендовать данные маркеры для проведения прегравидарной оценки состояния системы коагуляции.

Как показывают данные приведенного обзора, вопросы ранней диагностики репродуктивных потерь очень актуальны в последние годы не только в нашей стране и странах ближнего зарубежья. Ученые Китая, Японии, США, стран Западной Европы находятся в поисках «золотого стандарта» лабораторных исследований, который позволит с более высокой точностью определять наличие проблем, связанных с нарушением коагуляционного потенциала женщин репродуктивного возраста. Еще в середине прошлого столетия научная общественность пришла к выводу о том, что нарушения коагуляционной системы организма служат пусковым механизмом для негативных исходов беременности (спонтанные самопроизвольные выкидыши, неразвивающиеся беременности, тромбозы и тромбозы сосудов различного русла). Этиология этих нарушений различна: это могут быть генетические нарушения, антифосфолипидный синдром, патологии гемостаза. Однако, как показывает практика, наличие данных причин у женщины не гарантирует репродуктивные потери, также как и их отсутствие не гарантирует обратного. На основании представленных литературных данных мы предполагаем, что используемые в настоящее время на прегравидарном этапе, а также в скрининговом обследовании беременных лабораторные маркеры (ПТИ, АЧТВ, ПВ, фибриноген, показатели тромбоцитов) не обладают достаточно высокой информативностью для раннего прогнозирования негативных исходов беременности и выявления патологической внутрисосудистой коагулопатии.

Остаются открытыми вопросы оценки маркеров коагуляции, характеризующие систему гемостаза в первом триместре беременности для ранней диагностики репродуктивных потерь.

Необходимость формирования групп риска для прогнозирования геморрагических, тромботических и репродуктивных осложнений у женщин определяет актуальность своевременной оценки показателей системы

гемостаза для профилактики спонтанных выкидышей у женщин в первом триместре беременности.

Заключение: Высокая прогностическая эффективность новых маркеров свертывания крови ТМ, ТАТ, PIC и tPAI-C в информировании о нарушении коагуляционного потенциала у беременных женщин, а также высокая чувствительность указанных маркеров в отношении

тромбозов создают предпосылки для более длительных и глубоких исследований данных маркеров у женщин с негативными результатами беременности в первом триместре с целью диагностики и прогноза репродуктивных потерь.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Гончарова А.А. Кравченко Е.Н. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2018. – №1. – С. 52-56 [Goncharova A.A. Kravchenko E.N. Antifosfolipidnii sindrom v akusherskoi praktike // *Mat i ditya v Kuzbasse* – 2018. – №1. – S. 52-56 (in Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32424322>.
2. Sekiya A., Hayashi T., Kadohira Y., Shibayama M., Tsuda T., Jin, X., Nomoto H., Asakura H., Wasa T., Ohtake S., Morishita E. Thrombosis Prediction Based on Reference Ranges of Coagulation-Related Markers in Different Stages of Pregnancy // *Clin. Appl. Thromb./Hemost.* – 2016. – Vol. 23(7). – P. 844-850. <https://doi.org/10.1177/1076029616673732>.
3. Медяникова И.В. Гемостазиологический контроль при беременности // *Клиницист*. – 2014. – №1. – С. 47-53 [Medyannikova I.V. Gemostaziologicheskii kontrol pri beremennosti // *Klinicist*. – 2014. – №1. – S. 47-53 (in Russ.)] <https://klinicist.abvpress.ru/Klin/issue/viewIssue/11/1>.
4. Бегимбекова Л.М., Былантиева И.К. Опыт выявления факторов и степени риска развития тромбоза глубоких вен во время беременности // *Вестник КазНМУ*. – 2015. – №4. – С. 10-12 [Begimbekova L.M., Bylantieva I.K. Opyt vyyavleniya faktorov i stepeni riska razvitiya tromboza glubokikh ven vo vremya beremennosti // *Vestnik KazNMU*. – 2015. – №4. – S. 10-12 (in Russ.)]. <https://kaznmu.edu.kz/press/2016/03/10/page/9/>.
5. Marshall A.L. Diagnosis, treatment, and prevention of venous thromboembolism in pregnancy // *Postgrad. Med.* – 2015. – Vol. 126 (7). – P. 25-34. <https://doi.org/10.3810/pgm.2014.11.2830>.
6. Hansen A.T., Schmidt M., Horvath-Puho E., Pedersen L., Rothman K.J., Hvas A.M., Sørensen H.T. Preconception venous thromboembolism and placenta-mediated pregnancy complications // *Thrombosis/Hemostasis*. – 2015. – Vol. 13. – P. 1635-1641. <https://doi:10.1111/jth.13046>
7. Goodnight S.H., Hathaway W.E. Disorders of hemostasis and thrombosis. Clinical guide. – 2nd ed. – McGraw-Hill, Inc., 2001. – P. 622.
8. Акинъшина С.В., Бицадзе В.О. Тромбоэмболия легочной артерии в акушерской практике // *Мед. Совет*. – 2017. – №13. – С. 94-106. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-94-108>
9. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Акинъшина С.В. Ведение беременности у пациенток с ишемическим инсультом в анамнезе // *Ж. акушерства жен. болезней*. – 2012. – №4. – С. 75-89 [Makacariya A.D., Bicadze V.O., Xizroeva D.X., Akin'shina S.V. Vedenie beremennosti u pacientok s ishemicheskim insul'tom v anamneze // *Zh. akusherstva zhen. boleznej*. – 2012. – №4. – S. 75-89 (in Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19066801>.
10. Bozkurt M, Yumru AE, Sahin L, Salman S. Troponin I and D-Dimer levels in preeclampsia and eclampsia: prospective study // *Clin. Experim. Obstetrics Gynecol.* – 2015. – Vol. 42(1). – P. 26-31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25864277/>
11. Hao X., Jin Y., Cheng X., Yang L., Zhu L., Wang M. Phenotypic and genetic analysis of two pedigrees affected with hereditary antithrombin deficiency // *Chin. J. Med. Genet.* – 2016. – Vol. 33(2). – P. 145-149. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2016.02.004>.
12. Morikawa M., Kawabata K., Kato-Hirayama E., Oda Y., Ueda H., Kataoka S., Yamada T., Okuyama K., Sengoku K., Minakami H.J. Liver dysfunction in women with pregnancy-induced antithrombin deficiency // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2017. – Vol. 43(2). – P. 257-264. <https://doi.org/10.1111/jog.13210>.

13. Diniz R.D., Souza R.M., Salvatori R., Franca A., Gomes-Santos E., Ferrão T.O., Oliveira C.R., Santana J.A., Pereira F.A., Barbosa R.A., Souza A.H., Pereira R.M., Oliveira-Santos A.A., Silva A.M., Santana Júnior F.J., Valença E.H., Campos V.C., Aguiar-Oliveira M.H. Liver status in congenital, untreated, isolated GH deficiency // *Endocr. Connect.* – 2014. – Vol. 3(3). – P. 132-137. <https://doi.org/10.1530/EC-14-0078>.
14. Николаева М.Г., Сердюк Г.В., Момот К.А., Ясафова Н.Н., Момот А.П. Эффективность гепаринопрофилактики у носительниц мутации гена V фактора, генотип 1691GA во время беременности // *Ж. акушерства жен. болезней.* – 2017. – Т. 66, № S. – С. 52-53 [Nikolaeva M.G., Serdyuk G.V., Momot K.A., Yasafova N.N., Momot A.P. Effektivnost' geparinoprofilaktiki u nositel'nic mutacii gena V faktora, genotip 1691GA vo vremya beremennosti // *Zh. akusherstva zhen. boleznej.* – 2017. – Т. 66, № S. – С. 52-53 (in Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=32243284>
15. Shi H., Zheng H., Yin Y., Hu Q., Teng J., Sun Y., Liu H., Cheng X., Ye J., Su Y., Wu X., Zhou J., Norman G., Gong H., Shi X., Peng Y., Wang X., Yang C. Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies (aPS/PT) as potential diagnostic markers and risk predictors of venous thrombosis and obstetric complications in antiphospholipid syndrome // *CCLM.* – 2018. – Vol. 56(4). – P. 614-624. <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0502>.
16. Chayoua W., Kelchtermans H., Moore G.W. Identification of high thrombotic risk triple-positive antiphospholipid syndrome patients is dependent on anti-cardiolipin and anti- β 2glycoprotein I antibody detection assays // *Thromb. Hemost.* – 2018. – Vol. 16(10). – P. 2016-2023. <https://doi.org/10.1111/jth.14261>.
17. Liu T., Gu J., Wan L., Hu Q., Teng J., Liu H., Cheng X., Ye J., Su Y., Sun Y., Chi H., Zhou Z., Jia J., Wang Z., Zhou J., Norman G.L., Wang X., Yang C., Shi H. Anti- β 2 GP I domain 1 antibodies stratify high risk of thrombosis and late pregnancy morbidity in a large cohort of Chinese patients with antiphospholipid syndrome // *Thromb. Res.* – 2020. – Vol. 185. – P. 142-149. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.11.029>.
18. Schreiber P.W., Sax H., Wolfensberger A., Clack L., Kuster S.P. The preventable proportion of healthcare-associated infections 2005-2016: Systematic review and meta-analysis // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* – 2018. – Vol. 39(11). – P. 1277-1295. <https://doi.org/10.1017/ice.2018.183>.
19. Larsen E.C., Christiansen O.B., Kolte A.M., Macklon N. New insights into mechanisms behind miscarriage // *BMC Med.* – 2013. – Vol. 11(1). – Art. No. 154. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-154>.
20. Murphy N., Broadhurst D., Khashan A., Gilligan O., Kenny L., O'Donoghue K. Gestation-specific D-dimer reference ranges: a cross-sectional study // *BJOG.* – 2015. – Vol. 122(3). – P. 395-400. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12855>.
21. Jiang L., Du Y., Lu Y., Wu X., Tong X. Monitoring of hemostatic parameters for early prediction of first-trimester miscarriage // *Biomarkers.* – 2021. – Vol. 26(6). – P. 532-538. <https://doi.org/10.1080/1354750x.2021.1933592>.
22. Wang W., Long K., Deng F., Ye W., Zhang P., Chen X., Yang K. Changes in levels of coagulation parameters in different trimesters among Chinese pregnant women // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2021. – Vol. 35. – Art. ID: e23724. <https://doi.org/10.1002/jcla.23724>.
23. Cui C., Yang S., Zhang J., Wang G., Huang S., Li A., Qiao R. Trimester-specific coagulation and anticoagulation reference intervals for healthy pregnancy // *Thromb. Res.* – 2017. – Vol. 156. – P. 82-86. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.05.021>.
24. Gong J.-M., Shen Y., He Y.-X. Reference Intervals of Routine Coagulation Assays During the Pregnancy and Puerperium Period // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2016. – Vol. 30(6). – P. 91-917. <https://doi.org/10.1002/jcla.21956>.
25. Власов В., Годзоева А., Кудряшова О., Козина О., Беляева О., Вавилова Т. Фибрин-мономер в практике лабораторной оценки гиперкоагуляционного состояния при беременности // *Тромбоз, гемостаз и реология.* – 2022. – №1. – С. 37-44 [Vlasov V., Godzoeva A., Kudryashova O., Kozina O., Belyaeva O., Vavilova T. Fibrin-monomer v praktike laboratornoï ocenki giperkoagulyacionnogo sostoyaniya pri beremennosti // *Tromboz, gemostaz i reologiya.* – 2022. – №1. – С. 37-44 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.25555/THR.2022.1.1007>.
26. Struble E., Harrouk W., DeFelice A., Tesfamariam B. Nonclinical aspects of venous thrombosis in pregnancy // *Birth Defects Res. Part C: Embryo Today: Rev.* – 2015. – Vol. 105(3). – P. 190-200. <https://doi.org/10.1002/bdrc.21111>.
27. Riley P., Mardovina T., Bell P., Refaa, M. The Clinical Significance of Fibrin Monomers // *Thromb.*

- Haemost. – 2018. – Vol. 118(11). – P. 1856-1866. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673684>.
28. Akin M.N., Kasap B., Yuvaci H.U., Turhan N. Association between platelet indices and first trimester miscarriage // Blood Coagul. Fibrinol. – 2016. – Vol. 27 (5). – P. 526-530. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000445>.
29. Pasquier E., De Saint Martin L., Bohec C., Collet M., Dignat G.F., Mottier D Unexplained pregnancy loss: a marker of basal endothelial dysfunction? // Fertil. Steril. – 2013. – Vol. 100(4). – P. 1013-1017. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.06.008>.
30. Joly B., Barbay V., Borg J.-Y., Le Cam-Duchez V. Comparison of markers of coagulation activation and thrombin generation test in uncomplicated pregnancies // Thromb. Res. – 2013. – Vol. 132 (3). – P. 386-391. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.07.022>.
31. Maconi M., Cardaropoli S., Cenci A.M. Platelet Parameters in Healthy and Pathological Pregnancy // J. Clin. Lab. Anal. – 2012. – Vol. 26(1). – P. 41-44. <https://doi.org/10.1002/jcla.20502>.
32. Yang Y., Hu Y., Wu M., Xiang Z. Changes of new coagulation markers in healthy pregnant women and establishment of reference intervals in Changsha // J. Central South Univ. Med. Sci. – 2022. – Vol. 47(4). – P. 469-478. <https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2022.210536>.

ЕРТЕ ТҮСІК ТҮСІРУДІ БОЛЖАУ ҮШІН КОАГУЛЯЦИЯ ПАРАМЕТРЛЕРІН СКРИНИНГТІК ТЕКСЕРУДІҢ АҚПАРАТТЫЛЫҒЫ: ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ

Д.В. Зубков¹ Д.Ж. Тайжанова¹, Ж.Т. Амирбекова¹, Г.С. Турдунова¹, Н.В. Беспалова¹
¹*«Қарағанды медицина университеті» КеАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы*

Аңдатпа

Өзектілігі: Жүкті әйелдің коагуляциялық потенциалының жағдайын бағалау қолайсыз репродуктивті нәтижелерді болжаудың негізгі компоненттерінің бірі болып табылады. Қазіргі уақытта әр түрлі шығу тегі коагулопатиясын анықтау үшін бірінші триместрде жүкті әйелдерді скринингтік тексеруде пайдаланылатын коагуляция маркерлерінің (протромбин индексі (пТИ), протромбин уақыты (ПВ), белсенді ішінара тромбопластин уақыты (АЧТВ), фибриноген, тромбоциттер көрсеткіштері) болжамдық тиімділігінің төмендігі байқалады. Осыған байланысты скринингтік тексерулер жүргізу үшін қанның ұю жүйесінің бұзылуының неғұрлым тиімді зертханалық маркерлерін ұсыну қажеттілігі туындады.

Зерттеудің мақсаты – жүктіліктің қолайсыз нәтижелерінің қаупін анықтау үшін бірінші триместрде жүкті әйелдерді скринингтік тексеруде қолданылатын қанның коагуляция маркерлерінің (ПТИ, ПТ, АПТТ, фибриноген, тромбоциттер) болжамдық мәнін бағалау.

Әдістері: Әдебиеттерді іздеу PubMed, Elibrary, Cochrain, Scopus, Web of Science мәліметтер базасын қолдану арқылы жүзеге асырылды. Іздеу стратегиясы «pregnancy», «laboratory markers», «coagulation», «miscarriage» кілт сөздері бойынша деректер базасында 10 жылдан аспайтын жариялау күнімен клиникалық зерттеулерді, Мета-анализдерді, рандомизацияланған бақыланытын сынақтарды (РКИ), жүйелі шолуларды іздеу болды.

Нәтижелері: Қазіргі уақытта ұсынылған жаңа маркерлердің пайдасына коагуляцияның скринингтік маркерлерін (ПТИ, АЧТВ, фибриноген, тромбоциттер көрсеткіші) қайта қарау және толықтыру туралы мәселе пісіп -жетілді: тромбомодулин (ТМ), тромбин-антитромбин кешені (ТАТ), плазминнің $\alpha 2$ (РІС) тежегіштерінің кешені және плазминогеннің тіндік активаторы (tPAI-c). Олардың репродуктивті жастағы әйелдердің коагуляциялық әлеуетін анықтаудағы жоғары маңыздылығын ескере отырып, жоғары сезімталдықтағы тромбоз диагнозының сенімді маркерлері ретінде. Бұл коагуляцияның бұзылуына бейім адамдарды анықтау процесін едәуір жақсартады және өздігінен репродуктивті шығындарды едәуір төмендетеді.

Қорытынды: Жүкті әйелдердегі коагуляциялық потенциалдың бұзылуы туралы ақпараттандыруда Жаңа ТМ, ТАТ, РІС және tPAI-C қан ұю маркерлерінің жоғары болжамды тиімділігі, сондай-ақ тромбоздарға қатысты көрсетілген маркерлердің жоғары сезімталдығы бірінші триместрде жүктіліктің теріс нәтижелері бар әйелдерде репродуктивті белгілерді диагностикалау және болжау мақсатында ұзақ және терең зерттеу үшін алғышарттар жасайды шығындар.

Түйінді сөздер: жүктілік, коагулопатияның зертханалық белгілері, тромбофилия, тромбоз, коагуляция, репродуктивті шығындар.

THE INFORMATIVE VALUE OF COAGULATION PARAMETER SCREENING EXAMINATION TO PREDICT EARLY MISCARRIAGE: A LITERATURE REVIEW

D.V. Zubkov¹, D.Zh. Taizhanova¹, Zh.T. Amirbekova¹, G.S. Turdunova¹, N.V. Bespalova¹
¹“Medical University of Karaganda” NJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan

Abstract

Relevance: Assessment of gravida coagulation potential is one of the main components in predicting unfavorable reproductive outcomes. Such coagulation markers as prothrombin index (PTI), prothrombin time (PV), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen, and platelet index, are currently used in the first-trimester screening of pregnant women to detect coagulopathies of various genesis. However, these markers have low prognostic efficacy. There is a need for more efficient laboratory markers to screen blood coagulation system disorders.

The study aimed to assess the prognostic value of coagulation markers (PTI, PV, APTT, fibrinogen, platelet counts) used in screening examinations of pregnant women in the first trimester to identify the risk of adverse pregnancy outcomes.

Methods: A literature search was carried out using PubMed, eLibrary, Cochrane, Scopus, and Web of Science databases. The search included clinical trials, meta-analyses, randomized controlled trials (RCTs), and systematic reviews published in the past decade. The search was done by keywords: “pregnancy,” “laboratory markers,” “coagulation,” and “miscarriage.”

Results: Currently, there is a question of revising and supplementing the existing screening markers of coagulation (PTI, APTT, Fibrinogen, platelet index) in favor of the latest markers presented: thrombomodulin (TM), thrombin-antithrombin complex (TAT), the complex of plasmin $\alpha 2$ inhibitors (PIC) and tissue plasminogen activator (tPAI-C). Considering their high importance in determining the coagulation potential of women of reproductive age as reliable markers of diagnosis of thrombosis with high sensitivity. This will significantly increase the efficiency of identifying individuals predisposed to coagulation disorders and reduce spontaneous reproductive losses.

Conclusion: New blood clotting markers TM, TAT, PIC, and tPAI-C offer high prognostic efficacy regarding violations of coagulation potential in pregnant women and high sensitivity regarding thrombosis. These markers require longer and deeper studies for diagnosing and predicting reproductive losses in women with negative pregnancy results in the first trimester.

Keywords: pregnancy, coagulopathy laboratory markers, thrombophilia, thrombosis, coagulation, reproductive losses.

Данные авторов:

Зубков Дмитрий Владимирович (корреспондирующий автор) – докторант 3-го года обучения по специальности «Медицина», ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганды, Республика Казахстан, ул. Гоголя 40, тел. 8-707-302-11-31, e-mail: Zubkov@qmu.kz, Gipokrat999@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6298-7096>

Тайжанова Дана Жумагалиевна – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганды, Республика Казахстан, ул. Гоголя 40, тел. 8-701-743-56-60, e-mail: tayzhanova@qmu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6971-8764>.

Амирбекова Жанна Туйменбаевна – Phd, ассоциированный профессор, заведующая кафедрой акушерства гинекологии и перинатологии, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганды, Республика Казахстан, ул. Гоголя 40, тел. 8-701-772-43-34, e-mail: amirbekovaz@kgmu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8125-6643>.

Турдунова Гульмира Сынысбаевна – асс. проф. кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганды, Республика Казахстан, ул. Гоголя 40, тел. 8-702-630-13-47, e-mail: turdunova@qmu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1264-8587>.

Беспалова Наталия Викторовна – резидент 1-го года обучения, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганды, Республика Казахстан, тел 8-707-867-22-33, e-mail: Bespalova@qmu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5126-9999>

Адрес для корреспонденции: Зубков Д.В., НАО «Медицинский университет Караганды», ул. Гоголя 40, Караганды 100000, Республика Казахстан

Вклады авторов:

Вклад в концепцию, научный дизайн, исполнение заявленного научного исследования, интерпретация заявленного научного исследования, создание научной статьи – Зубков Д.В., Тайжанова Д.Ж., Амирбекова Ж.Т., Турдунова Г.С., Беспалова Н.В.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.