

Оценка параметров коагулограммы для прогнозирования потери беременности на ранних сроках

Д.Ж. Тайжанова¹, Д.В. Зубков¹, Э.В. Комличенко², И.Ш. Магалов³, М.А. Сорокина¹,
Ж.Т. Амирбекова¹, Г.С. Турдунова¹, Н.В. Беспалова¹, З.О. Майданова¹

¹Медицинский университет Караганды, Караганда, Республика Казахстан;

²Институт перинатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра
имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

³Бакинский филиал Первого Московского государственного медицинского университета
имени И.М. Сеченова, Баку, Азербайджан.

АННОТАЦИЯ

Актуальность: На сегодняшний день имеются противоречивые данные относительно диагностической ценности результатов коагулограммы и количества тромбоцитов для повторного скрининга на невынашивание беременности среди общей популяции женщин репродуктивного возраста. Таким образом, в данном исследовании мы стремились оценить прогностический потенциал существующих тестов на коагулограмму и скрининг тромбоцитов в прогнозировании гемореологических нарушений, связанных с потерей беременности на ранних сроках.

Цель исследования – изучить прогностическую ценность параметров коагуляции в отношении исходов репродуктивных потерь. **Материалы и методы:** В это ретроспективное исследование "случай-контроль" были включены 215 женщин репродуктивного возраста, которые были разделены на две группы: основная группа (n=127) состояла из тех, у кого были репродуктивные потери и наличие двух или более неблагоприятных исходов беременности в течение срока до 13 недель беременности; контрольная группа (n=88) состояла из беременных женщин, у которых в анамнезе не было неблагоприятных исходов беременности в течение срока до 13 недель беременности. Сравнительный анализ перечисленных лабораторных показателей коагулограммы и количества тромбоцитов в этих группах был проведен с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Для прогнозирования неблагоприятных исходов беременности использовался логистический регрессионный анализ.

Результаты: При прогнозировании неблагоприятных исходов беременности в клинической практике использование статистически значимых параметров (фибриноген, тромбоциты) привело к тому, что вероятность репродуктивной недостаточности составила 63,26%. Использование параметров коагулограммы для прогнозирования риска репродуктивной недостаточности в соответствии с моделью логистической регрессии ($\chi^2=10,637$; $p=0,10030$) показало, что вероятность репродуктивной потери составила 62,33%. Эти показатели репродуктивной потери существенно не отличались. Показатели коагулограммы обладают низким прогностическим потенциалом для прогнозирования неблагоприятных исходов беременности, основанных на нарушениях констант свертывания крови организма.

Заключение: Использование лабораторных параметров коагулограммы (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, международное нормализованное отношение и протромбиновый индекс) и количества тромбоцитов не имело прогностического значения в отношении исходов репродуктивных потерь.

Ключевые слова: факторы свертывания крови, нарушение свертываемости крови, потеря беременности на ранних сроках, факторы тромбоза.

Для цитирования: Тайжанова Д., Зубков Д., Комличенко Э., Магалов И., Сорокина М., Амирбекова Ж., Турдунова Г., Беспалова Н., Майданова З. Оценка параметров коагулограммы для прогнозирования потери беременности на ранних сроках. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2024;3:82-91. <https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.82-91>

Evaluation of coagulogram parameters for predicting early pregnancy loss

D.J. Taizhanova¹, D.V. Zubkov¹, E.V. Komlichenko², I.Sh. Magalov³, M.A. Sorokina¹,
J.T. Amirbekova¹, G.S. Turdunova¹, N.V. Bepalova¹, Z.O. Maidanova¹

¹Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan;

²Institute of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Center,
St. Petersburg, Russian Federation;

³Baku Branch of the Sechenov First Moscow State Medical University, Baku, Azerbaijan

ABSTRACT

Relevance: To date, there are conflicting data regarding the diagnostic value of coagulogram results and the number of platelets for repeated screening for miscarriage among the general population of women of reproductive age. Thus, in this study, we sought to assess the prognostic potential of existing coagulogram and platelet screening tests in predicting hemorheological disorders associated with early pregnancy loss.

The study aimed to study the prognostic value of coagulation parameters about the outcomes of reproductive losses.

Materials and Methods: This retrospective case-control study included 215 women of reproductive age who were divided into two groups: the main group (n=127) consisted of those who had reproductive losses and had two or more adverse pregnancy outcomes during up to 13



weeks of pregnancy; the control group (n=88) consisted of healthy pregnant women who had no history of adverse pregnancy outcomes during up to 13 weeks of pregnancy. A comparative analysis of the listed laboratory parameters of coagulogram and platelet count in these groups was conducted using the nonparametric Mann-Whitney U-test. Logistic regression analysis was used to predict adverse pregnancy outcomes.

Results: In predicting adverse pregnancy outcomes in clinical practice, the use of statistically significant parameters (fibrinogen, platelets) led to a 63.26% probability of reproductive failure. Using coagulogram parameters in the logistic regression model ($\chi^2=10.637$; $p=0.10030$) to predict the risk of reproductive failure showed the probability of reproductive loss of 62.33%. These indicators of reproductive loss did not differ significantly. Coagulogram indicators have a low prognostic potential for predicting adverse pregnancy outcomes based on violations of the body's blood clotting constants.

Conclusion: The use of laboratory coagulogram parameters (activated partial thromboplastin time, prothrombin time, international normalized ratio, and prothrombin index) and platelet count had no prognostic value about the outcomes of reproductive losses.

Keywords: blood clotting factors, blood clotting disorders, early pregnancy loss, thrombosis factors

How to cite: Taizhanova D, Zubkov D, Komlichenko E, Magalov I, Sorokina M, Amirbekova Zh, Turdunova G, Bespalova N, Maidanova Z. Evaluation of coagulogram parameters for predicting early pregnancy loss. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2024;3:82-91. <https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.82-91>

Жүктіліктің ерте жоғалуын болжау үшін коагулограмма параметрлерін бағалау

Д.Ж. Тайжанова¹, Д.В. Зубков¹, Э.В. Комличенко², И.Ш. Магалов³, М.А. Сорокина¹,
Ж.Т. Амирбекова¹, Г.С. Турдунова¹, Н.В. Беспалова¹, З.О. Майданова¹

¹Қарағанды медицина университеті, Қарағанды, Қазақстан Республикасы;

²Алмазов атындағы Ұлттық медициналық ғылыми орталығының Перинатология және педиатрия институты,
Санкт-Петербург, Ресей Федерациясы;

³Сеченов атындағы Бірінші Мәскеу мемлекеттік медицина университетінің Баку филиалы,
Баку, Әзірбайжан

АНДАТПА

Өзектілігі: Бүгінгі күні репродуктивті жастағы әйелдердің жалпы популяциясы арасында түсік түсіруді қайта скринингке арналған коагулограмма нәтижелерінің диагностикалық құндылығына және тромбоциттер санына қатысты қарама-қайшы деректер бар. Осылайша, осы зерттеуде біз жүктіліктің ерте жоғалуына байланысты гемореологиялық бұзылуларды болжауда қолданыстағы коагулограмма сынақтары мен тромбоциттер скринингінің болжамды әлеуетін бағалауға тырыстық.

Зерттеудің мақсаты – репродуктивті жоғалту нәтижелеріне қатысты коагуляция параметрлерінің болжамды мәнін зерттеу.

Материалдар мен әдістері: Бұл ретроспективті жағдайды бақылау зерттеуіне репродуктивті жастағы 215 әйел қатысты, олар екі топқа бөлінді: негізгі топ (N=127) репродуктивті шығынға ұшырағандардан және жүктіліктің 13 аптасына дейінгі мерзімде жүктіліктің екі немесе одан да көп қолайсыз нәтижелерінен тұрды; бақылау тобы (n=88) жүктіліктің 13 аптасына дейінгі мерзім ішінде жүктіліктің қолайсыз нәтижелері болмаған дені сау жүкті әйелдерден тұрды. Манн-Уитнидің параметрлік емес U критерийін қолдана отырып, осы топтардағы коагулограмманың зертханалық көрсеткіштері мен тромбоциттер санына салыстырмалы талдау жүргізілді. Жүктіліктің қолайсыз нәтижелерін болжау үшін логистикалық регрессиялық талдау қолданылды.

Нәтижелері: Клиникалық тәжірибеде жүктіліктің қолайсыз нәтижелерін болжау кезінде статистикалық маңызды параметрлерді (фибриноген, тромбоциттер) қолдану репродуктивті жеткіліксіздіктің 63,26% ықтималдығына әкелді. Логистикалық регрессия моделіне сәйкес репродуктивті жеткіліксіздік қаупін болжау үшін коагулограмма параметрлерін қолдану ($\beta_2=10,637$; $p=0,10030$) репродуктивті жоғалту ықтималдығы 62,33% құрады. Репродуктивті жоғалтудың бұл көрсеткіштері айтарлықтай ерекшеленбеді. Коагулограмма көрсеткіштері ағзаның қан ұю константаларының бұзылуына негізделген жүктіліктің қолайсыз нәтижелерін болжау үшін төмен болжамдық әлеуетке ие.

Қорытынды: Коагулограмманың зертханалық параметрлерін (белсендірілген ішінара тромбопластин уақыты, протромбин уақыты, Халықаралық нормаланған қатынас және протромбин индексі) және тромбоциттер санын пайдалану репродуктивті жоғалту нәтижелеріне қатысты болжамды мәнге ие болмады.

Түйінді сөздері: қан ұю факторлары, қан ұюының бұзылуы, жүктіліктің ерте жоғалуы, тромбоз факторлары.

Введение: Европейское общество репродуктивной медицины и эмбриологии определяет повторную потерю беременности как два или более неблагоприятных исхода беременности в течение первых 12 недель беременности [1]. Репродуктивная потеря в раннем триместре беременности часто воспринимается как фатальное осложнение идиопатической патологии [2]. Коагуляционный и фибри-

нолитический потенциал претерпевают определенные изменения во время беременности, что требует детальной оценки их роли в прогнозировании неблагоприятных репродуктивных исходов на ранних сроках беременности [3]. В 2016 году К.В. Grossman и др. продемонстрировали, что нормальная беременность приводит к сдвигу материнской плазмы в сторону состояния гиперкоагуляции



при подготовке к гемостазу после родов [4]. Согласно K.R. Hwang с соавт., баланс между коагуляцией и фибринолизом является важной частью ранней беременности, и предполагается, что тромбофилия вносит свой вклад в патофизиологию преждевременных родов [5].

Ранее предполагалось, что недостаточная инвазия трофобласта играет важную роль в патогенезе повторной потери беременности из-за повышенного присутствия микротромбов в сосудах децидуальной ткани [6]. Женщины репродуктивного возраста с преждевременными родами в анамнезе подвергаются повышенному риску осложнений во время последующих беременностей по сравнению с населением в целом [7]. Параметры коагулограммы (протромбиновый индекс (ПТИ), протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген и количество тромбоцитов были включены в тесты на свертываемость крови для оценки пренатальной коагуляции и фибринолитической системы в Казахстане, Китае [8-10], Японии [3] и США [11, 12].

Однако эталонные образцы для этих параметров были основаны на образцах, полученных от здоровых небеременных женщин [13]. В исследовании A. Sekiya с соавт. описаны изменения в системах свертывания и фибринолиза у беременных женщин по сравнению с небеременными женщинами. Следовательно, следует установить отдельные диапазоны референтных значений лабораторных показателей для беременных и небеременных женщин [3]. В 2016 году в исследовании J.-M. Gong с соавт. представлены диапазоны референтных значений для маркеров, рассматриваемых во время беременности и до нее [8]. В 2017 году были описаны референтные значения ПВ, АЧТВ, ПТИ и фибриногена для беременной популяции в Китае [9]. Доказано, что результаты рутинного АЧТВ-теста в сочетании с количеством тромбоцитов и уровнем фибриногена являются экономически обоснованными маркерами для прогнозирования выкидыша в течение первого триместра беременности [13]. Однако определение референтных значений для этих показателей еще не гарантировало прогресса в прогнозировании репродуктивных потерь. Таким образом, в показатели коагулограммы беременных женщин были внесены незначительные изменения по сравнению с показателями небеременных женщин в разных популяциях.

В клинических условиях ПТИ, ПВ, АЧТВ, уровень фибриногена и количество тромбоцитов (маркеры свертывания крови), используемые при скрининговых обследованиях беременных женщин в течение первого триместра и на этапе до беременности для выявления коагулопатий различных генов, имеют низкую прогностическую значимость [13-15]. Тем не менее, эти показатели в значительной степени полезны для предоставления информации, которая может помочь в оценке эффективности антикоагулянтной терапии [16-18].

В целом, данные относительно диагностической ценности результатов коагулограммы и количества тромбоцитов для проведения скрининга на невынашивание беременности среди общей популяции женщин репродуктивного возраста противоречивы. Поэтому в данном исследовании мы стремились оценить диагностическую значимость существующих результатов коагулограммы и показателей тромбоцитов для прогнозирования гемореологических нарушений, связанных с потерей беременности на ранних сроках.

Цель исследования – изучить прогностическую ценность параметров коагуляции в отношении исходов репродуктивных потерь.

Материалы и методы: Ретроспективное исследование случай-контроль было проведено в соответствии с этическими принципами. От всех участников исследования было получено информированное согласие.

Исследование проводилось на клинических базах НАО “Карагандинского медицинского университета” Республики Казахстан с мая 2021 по октябрь 2023 года. (КГП «Областная клиническая больница» УЗКО (управление здравоохранения карагандинской области), КГП «Многопрофильная больница №1 УЗКО, КГП «Поликлиника №1» УЗКО). Размер выборки был рассчитан с использованием статистики и калькулятора размера выборки (Sample Size Pro, MS Excel; Microsoft, Редмонд, Вашингтон, США).

В исследование вошли 215 женщин репродуктивного возраста, которые были разделены на две группы. Основную группу составили 127 женщин репродуктивного возраста, обратившиеся за медицинской помощью в стационар по причине репродуктивной потери в сроке до 12 недель беременности с наличием в анамнезе двух и более неблагоприятных исходов беременности. Контрольную группу составили 88 женщин репродуктивного возраста, у которых в анамнезе не было неблагоприятных исходов беременности, на момент исследования при наборе биоматериалов, находились в сроке беременности до 12 недель. В динамике все исходы беременности у контрольной группы завершились срочными родами без осложнений.

Забор образцов и исследование биомаркеров сыворотки крови

Забор крови производился натощак, все образцы прошли стандартные лабораторные тесты с использованием автоматического анализатора свертываемости крови и автоматического количественного гематологического анализатора для оценки следующих показателей: ПВ, МНО, АЧТВ, уровень фибриногена, ПТИ и количество тромбоцитов.

Информация об анамнезе жизни, беременности, паритете и других клинических критериях была получена путем опроса представителей исследуемых групп. Впоследствии данные, полученные из анкет, были сопоставлены с показателями, представленными в электронном паспорте здоровья, в который официально вносятся все лабораторные и клинические данные после окончания лечения в течение жизни пациенток. Отслеживались беременности женщин контрольной группы. Все беременности в контрольной группе закончились срочными родами без осложнений (данные получены из электронного паспорта здоровья). Экспериментальные вмешательства и изменения в протоколах исследования не проводились.

Критерии включения в основную группу (n=127)

- Подтвержденный методами ультразвуковой диагностики неблагоприятный исход беременности либо самопроизвольное прерывание беременности в сроке гестации 12 недель беременности;
- Отсутствие экстрагенитальной патологии в анамнезе, острых воспалительных заболеваний, оперативного вмешательства на всем протяжении гестационного срока;
- Наличие в анамнезе 2 и более неблагоприятных исходов беременности;
- Письменное информированное согласие для участия в исследовании.

Критерии включения в контрольную группу (n=88)

- Отсутствие экстрагенитальной патологии по данным анамнеза;
- Женщины со сроком беременности менее 10 недель без неблагоприятного акушерского анамнеза;



- Отсутствие хирургических вмешательств или острых воспалительных заболеваний в течение 12 недель до предполагаемого взятия крови; и
- Добровольное участие в исследовании и предоставление подписанного информированного согласия.

Критерии исключения из обеих групп

- Наличие в анамнезе тяжелой соматической патологии и хронических заболеваний в стадии декомпенсации, сахарного диабета и заболеваний печени;
- Наличие анатомических дефектов внутренних половых органов, способствующих развитию самопроизвольных выкидышей (истмико-цервикальная недостаточность в анамнезе, патология матки и придаткового аппарата);
- Отказ от участия в исследовании.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения MS Excel и Statistica 13.3 StatSoft. Перед анализом статистическая значимость была установлена на уровне $\alpha=0,05$. Распределение изучаемых показателей оценивалось с использованием критерия Шапиро–Уилка. Описаны ПВ, МНО, АЧТВ, уровни фибриногена, ПТИ и количество тромбоцитов (количественные показатели) в каждой исследуемой группе (медиана и верхний и нижний квартили (квартиль 1 (Q1) и квартиль 3 (Q3) соответственно). Сравнительный анализ обеих групп проведен на основе показателей коагу-

лограммы и количества тромбоцитов с использованием непараметрического U–критерия Манна–Уитни, поскольку распределение изучаемых показателей отличалось от нормального распределения.

Для прогнозирования неблагоприятных исходов беременности использовали логистическую регрессию. Уравнение логистической регрессии:

$$p=1/(1+ez)$$

где
p – вероятность наступления исхода (репродуктивных потерь)

$$z=b_0+b_1*x_1+b_2*x_2+...+b_n*x_n$$

где
x1, x2, ... xn и т.д. – предикторы (независимые показатели)

b0, b1, ... bn – коэффициенты логистической регрессии

Также было рассчитано отношение шансов развития репродуктивных неудач, с использованием исследуемых параметров. Отношение шансов говорит нам об отношении шансов события, происходящего в экспериментальной группе, к шансам события, происходящего в контрольной группе.

Результаты: В исследование были включены 215 женщин репродуктивного возраста, разделённые на две группы (см. Материалы и методы). Результаты статистической оценки обеих групп представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Статистическое описание групп исследования

Предиктор	Медиана (Me)	Нижний квартиль (Q1)	Верхний квартиль (Q3)
Основная группа (Группа 0), n=127			
x1 - тромбоциты (10 ⁹ клеток/л)	267,0000	224,0000	312,0000
x2 - фибриноген (г/л)	3,1000	2,6000	3,5000
x3 - активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) (сек)	31,1000	28,3000	33,4000
x4 - протромбиновое время (ПВ) (сек)	12,3000	11,7000	13,0000
x5 - международное нормализованное отношение (МНО) (%)	107,0000	96,0000	118,0000
x6 - протромбиновый индекс (ПТИ) (%)	1,1000	1,1000	1,2000
x7 - возраст (лет)	30,0000	24,0000	37,0000
Контрольная группа (Группа 1), n=88			
x1 - тромбоциты (10 ⁹ клеток/л)	253,5000	224,0000	285,0000
x2 - фибриноген (г/л)	3,3000	3,0000	4,0000
x3 - активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) (сек)	29,7500	27,8500	32,0000
x4 - протромбиновое время (ПВ) (сек)	12,2000	11,6000	12,8000
x5 - международное нормализованное отношение (МНО) (%)	108,0000	97,0000	123,0000
x6 - протромбиновый индекс (ПТИ) (%)	1,1000	1,0500	1,2000
x7 - возраст (лет)	29,0000	25,0000	33,0000



Table 1 – Statistical description of the study groups

Predictor	Median (Me)	Lower quartile (Q1)	Upper quartile (Q3)
Main group (Group 0), n=127			
x1 – platelets (10 ⁹ cells/l)	267.0000	224.0000	312.0000
x2 – fibrinogen (g/l)	3.1000	2.6000	3.5000
x3 – activated partial thromboplastin time (APTT) (sec)	31.1000	28.3000	33.4000
x4 – prothrombin time (PT) (sec)	12.3000	11.7000	13.0000
x5 – international normalized ratio (INR) (%)	107.0000	96.0000	118.0000
x6 – prothrombin index (PTI) (%)	1.1000	1.1000	1.2000
x7 – age (years)	30.0000	24.0000	37.0000
Control group (Group 1), n=88			
x1 – platelets (10 ⁹ cells/l)	253.5000	224.0000	285.0000
x2 – fibrinogen (g/l)	3.3000	3.0000	4.0000
x3 – activated partial thromboplastin time (APTT) (sec)	29.7500	27.8500	32.0000
x4 – prothrombin time (PT) (sec)	12.2000	11.6000	12.8000
x5 – international normalized ratio (INR) (%)	108.0000	97.0000	123.0000
x6 – prothrombin index (PTI) (%)	1.1000	1.0500	1.2000
x7 – age (years)	29.0000	25.0000	33.0000

Основная группа была возрастной, так 75% представителей этой группы были возрастом до 37 лет, тогда как большинство представителей контрольной группы были моложе 33 лет.

Проведенное исследование показало, что медиана количества тромбоцитов в основной группе составила 267*10⁹/л, тогда как в контрольной группе – 253*10⁹/л. Квартильный размах в основной группе составил (Q1-Q3: 224-312*10⁹/л) и имел более высокие показатели в отличии от контрольной группы, где (Q1-Q3: 224-285*10⁹/л), что подтверждает теорию возникновения микротромбозов в сосудах децидуальной ткани в процессе эмбриогенеза, в результате чего повышается риск репродуктивных неудач. Медиана фибриногена в основной группе составила 3,3 г/л, против контрольной – 3,1 г/л.

Обращает на себя внимание значительная разница между квартильными интервалами основной (Q1-Q3: 2,6-3,5 г/л) и контрольной (Q1-Q3: 2,6-3,5 г/л) групп. Исходя из значений данного параметра, мы можем наблюдать, что состояние гиперкоагуляции также больше

соответствует основной группе, что подтверждает теорию возникновения репродуктивных потерь в результате гиперфибринолиза и гиперкоагуляции в микрососудистом русле. Остальные показатели (АЧТВ, ПВ, ПТИ, МНО), как видно из таблицы 1, не имели статистически значимых различий.

Далее проведен сравнительный анализ с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Результаты сравнений между группами представлены в таблице 2. Два показателя, количество тромбоцитов и уровень фибриногена (p=0,043 и p=0,002, соответственно), достоверно отличались у беременных женщин основной и контрольной групп. По остальным показателям существенных различий обнаружено не было.

Следовательно, мы пришли к выводу, о нецелесообразности использования этих показателей для прогнозирования репродуктивных потерь. На следующем этапе этого исследования для прогнозирования репродуктивных потерь использовались только количество тромбоцитов и уровни фибриногена.



Таблица 2 – Расчеты с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни ($p < 0,05000$)

Предиктор	Сумма рангов, группа 1 (n=127)	Сумма рангов, группа 2 (n=88)	U критерий	Z критерий	p-уровень	Z скор-рект.	p-уровень
x1 - тромбоциты (10^9 клеток/л)	14623,50	8596,50	4680,500	2,02333	0,043040	2,02345	0,043028
x2 - фибриноген (г/л)	12336,00	10884,00	4208,000	-3,07680	0,002093	-3,08086	0,002064
x3 - активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) (сек)	14594,50	8625,50	4709,500	1,95867	0,050152	1,95885	0,050131
x4 - протромбиновое время (ПВ) (сек)	14283,00	8937,00	5021,000	1,26416	0,206172	1,26504	0,205857
x5 - международное нормализованное отношение (МНО) (%)	13354,00	9866,00	5226,000	-0,80710	0,419608	-0,80724	0,419531
x6 - протромбиновый индекс (ПТИ) (%)	14123,00	9097,00	5181,000	0,90743	0,364178	0,96391	0,335090
x7 - возраст (лет)	13980,00	9240,00	5324,000	0,58861	0,556126	0,58929	0,555670

Table 2 – Calculations using the nonparametric Mann-Whitney U-test ($p < 0.05000$)

Predictor	Sum of ranks, group 1 (n=127)	Sum of ranks, group 2 (n=88)	U criterion	Z criterion	p-level	Z adjusted	p-level
x1 – platelets (10^9 cells/l)	14623.50	8596.50	4680.500	2.02333	0.043040	2.02345	0.043028
x2 – fibrinogen (g/l)	12336.00	10884.00	4208.000	-3.07680	0.002093	-3.08086	0.002064
x3 – activated partial thromboplastin time (APTT) (sec)	14594.50	8625.50	4709.500	1.95867	0.050152	1.95885	0.050131
x4 – prothrombin time (PT) (sec)	14283.00	8937.00	5021.000	1.26416	0.206172	1.26504	0.205857
x5 – international normalized ratio (INR) (%)	13354.00	9866.00	5226.000	-0.80710	0.419608	-0.80724	0.419531
x6 – prothrombin index (PTI) (%)	14123.00	9097.00	5181.000	0.90743	0.364178	0.96391	0.335090
x7 – age (years)	13980.00	9240.00	5324.000	0.58861	0.556126	0.58929	0.555670

Согласно расчетам, основанным на фибриногене, модель логистической регрессии показала следующее: хи-квадрат(1)=7,283 и $p=0,007$ (таблицы 3, 4).

Таблица 3 – Модель логистической регрессии (параметр «фибриноген») ($\chi^2=7,283$; $p=0,007$)

Переменные	Коэффициент логистической регрессии, b_0	Вероятность, X^2
Расчет	-1,89669	0,45667
χ^2 Вальдса	9,926038	6,850225
p-уровень	0.00163107	0.008867176

Table 3 – Logistic regression model (the “fibrinogen” parameter) ($\chi^2=7.283$, $p=0.007$)

Variables	Logistic Regression Coefficient, b_0	Probability, X^2
Calculation	-1.89669	0.45667
χ^2 Walds	9.926038	6.850225
p - level	0.00163107	0.008867176



Таблица 4 – Процент правильных прогнозов репродуктивных потерь по параметру «фибриноген» (63,26%)

Критерий	Прогноз, 0	Прогноз, 1
0	117	10
1	69	19

Table 4 – Percentage of correct predictions of reproductive losses using the “fibrinogen” parameter (63.26%)

Criterion	Forecast, 0	Forecast, 1
0	117	10
1	69	19

Вероятность развития репродуктивной недостаточности составила 63,26%, что было значительно ниже, чем при использовании этого критерия в клинической практике для прогнозирования неблагоприятных исходов беременности. Когда остальные критерии были использованы для прогнозирования риска репродуктивной недостаточности, в соответствии с моделью логистической регрессии ($\chi^2=10,637$; $p=0,10030$) (таблицы 5, 6), вероятность репродуктивной недостаточности составила 62,33%. Эти показатели существенно не отличались.

Таблица 5 – Модель логистической регрессии с параметром «тромбоциты» ($\chi^2=10,637$; $p=0,10030$)

Расчеты отношения шансов	Постоянная B0	x2	x3	x4	x5	x6
Расчет	3,49631	0,433184	-0,013544	-0,262890	-0,008631	-0,299977
Отношение шансов (unitch)	32,99357	1,542160	0,986547	0,768827	0,991406	0,740835
Отношение шансов (range)		9,108767	0,284922	0,070286	0,365527	0,040367

Table 5 – regression model using the “platelets” parameter ($\chi^2=10.637$, $p=0.10030$)

Odds Ratio Calculations	Constant B0	x2	x3	x4	x5	x6
Calculation	3.49631	0.433184	-0.013544	-0.262890	-0.008631	-0.299977
Odds Ratio (unitch)	32.99357	1.542160	0.986547	0.768827	0.991406	0.740835
Odds Ratio (range)		9.108767	0.284922	0.070286	0.365527	0.040367

Таблица 6 – Процент правильных прогнозов (параметры «фибриноген», «тромбоциты») (62,33%)

Критерий	Прогноз, 0	Прогноз, 1	% правильных прогнозов
0,000000	110	17	86,61417
1,000000	64	24	27,27273

Table 6 – Percentage of correct predictions (the “fibrinogen” and “platelets” parameters) (62.33%)

Criterion	Forecast, 0	Forecast, 1	Percentage of correct predictions
0.000000	110	17	86.61417
1.000000	64	24	27.27273

Обсуждение: Результаты данного исследования показали, что количество тромбоцитов и уровни фибриногена значительно различались у беременных женщин в основной и контрольной группах. Кроме того, только уровень фибриногена имел минимальное прогностическое значение в 63,26%. Когда была применена логистическая регрессия χ^2 -критерием путем сравнения изученных параметров для дальнейшего прогнозирования репродуктивных потерь, прогностический показатель не изменился или

был ниже (62,33%). Таким образом, параметры свертывания крови, используемые в клинических условиях, не имеют диагностического значения для прогнозирования возможных репродуктивных осложнений и неблагоприятных исходов на этапе до беременности.

Исследование, проведенное с участием китайской популяции, показало, что только динамические изменения результатов коагулограммы и количества тромбоцитов были описаны для второго и третьего триместров бере-



менности [9]. Представленные в исследовании диапазоны референтных значений маркеров, рассматриваемых во время беременности и до нее: от 10,87 до 13,76 с для ПТ; от 29,22 до 44,61 с для АЧТВ; от 15,39 до 20,15 с для ПТИ; и от 1,59 до 3,97 г/л для фибриногена. На ранних сроках беременности диапазоны были следующими: от 11,14 до 14,07 с для ПВ; от 29,97 до 4,69 с для АЧТВ; от 14,92 до 19,03 с для ПТИ; и от 1,98 до 4,13 г/л для фибриногена [9], существенно не изменились по отношению к референтным значениям вариантов, уже принятых в медицине (т.е. уже изученных показателей коагулограммы).

В ходе текущего исследования результаты показателей коагулограммы женщин, перенесших репродуктивные потери, также находились в пределах контрольных значений, не указывая на изменения констант свертывания крови. В исследовании, проведенном для оценки прогностической способности результатов коагулограммы, и были получены прогностические характеристики фибриногена с чувствительностью и специфичностью 72% и 68,52% соответственно [13]. В ходе нашего исследования вероятность полезности фибриногена в качестве прогностического показателя неблагоприятных исходов беременности составила 63,26%. Различные результаты могут быть связаны с небольшим размером выборки, использованной L. Jiang с соавт., кроме того, изменения в остальных параметрах коагулограммы были определены авторами на более поздних сроках беременности. Эти факторы объясняют низкую прогностическую значимость рутинного использования результатов коагулограммы и показателей тромбоцитов для оценки репродуктивного здоровья женщин на этапе до беременности [13].

Проблема поиска наиболее чувствительных маркеров свертывания крови и тромбофилии на догравидарной стадии была освещена в исследовании С. Lava и А. Udumudi в 2022 году [15]. Референтные значения факторов гемостаза для беременных и небеременных женщин имеют незначительные различия, что приводит к неоправданному трактованию “показателей”, а не патогенеза процесса [14, 19, 20].

В клинических условиях были предложены другие показатели, отражающие состояние системы свертывания крови беременных женщин, включая тромбомодулин, комплекс тромбин-антитромбин, комплекс ингибито-

ров плазмина а2 и тканевой активатор плазминогена. Уровни маркеров свертывания крови (тромбомодулин, комплекса тромбин-антитромбин, ингибиторов плазмина а2 и тканевого активатора плазминогена) значительно повышаются во время беременности и обладают высокой чувствительностью для определения по сравнению с рутинным использованием результатов коагулограммы и уровней тромбоцитов, которые обеспечивают клинические рекомендации для врачей при оценке риска потери репродуктивной функции [21].

Как показали исследования, прогностическая оценка, включающая параметры свертывания крови и количество тромбоцитов, может быть применена на более поздних сроках беременности, когда очевидны физиологические изменения в реологических константах крови.

Наше исследование является первым, проведенным в Казахстане для оценки роли параметров коагулограммы и количества тромбоцитов в прогнозировании репродуктивных потерь на этапе до беременности и в раннем триместре беременности.

Заключение: Использование параметров коагулограммы и количества тромбоцитов не имеет диагностического значения для прогнозирования риска репродуктивных потерь на этапе до беременности и в раннем триместре беременности. Результаты этого исследования способствуют выявлению более чувствительных и специфичных лабораторных параметров для прогнозирования репродуктивных потерь на прегравидарном и раннем гестационном этапе беременности.

Высокая прогностическая эффективность таких лабораторных маркеров как, тромбомодулин, интерлейкин-6, активатор плазминогена, в информировании о нарушении микрососудистых констант в результате воздействия воспалительных и тромбофилических факторов у беременных женщин, создают предпосылки для более длительных и глубоких исследований с целью использования их для диагностики и прогноза репродуктивных потерь [22].

Получено/Received/Жіберілді: 06.07.2024

Одобрено/Approved/Мақұлданған: 25.09.2024

Опубликовано на сайте/Published online/Сайтта жарияланған: 01.10.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. ESHRE Recurrent Pregnancy Loss Guideline Development Group. Recurrent Pregnancy Loss: Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. Update 2022 [Internet]. Available at: https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss/2022/ESHRE-RPL-Guideline-Update-2022-Final-Version-January-2023_v2.pdf
2. Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management. *Postgrad Med J*. 2015;91(1073):151-162. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2014-132672>
3. Sekiya A, Hayashi T, Kadohira Y. Thrombosis prediction based on reference ranges of coagulation-related markers in different stages of pregnancy. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis*. 2017;23(7):844-850. <https://doi.org/10.1177/1076029616673732>
4. Grossman KB, Arya R, Peixoto AB, Akolekar R, Staboulidou I, Nicolaidis KH. Maternal and pregnancy characteristics affect plasma fibrin monomer complexes and D-dimer reference ranges for venous thromboembolism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(4):466.e1-466.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.05.013>
5. Hwang KR, Choi YM, Kim JJ, Lee SK, Yang KM, Paik EC, Jeong HJ, Jun JK, Yoon SH, Hong MA. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and risk of recurrent pregnancy loss: A case-control study. *J Korean Med Sci*. 2017;32(12):2029. <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.12.2029>
6. Alijotas-Reig J, Palacio-Garcia C, Llorba E, Vilardell-Tarres M. Cell-derived microparticles and vascular pregnancy complications: a systematic and comprehensive review. *Fertil Steril*. 2013;99(2):441-449. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.10.009>



7. Ticconi C, Pietropolli A, Specchia M, Nicastrì E, Chiamonte C, Piccione E, Scambia G, Di Simone N. Pregnancy-related complications in women with recurrent pregnancy loss: a prospective cohort study. *J Clin Med*. 2020;9(9):2833. <https://doi.org/10.3390/jcm9092833>
8. Gong JM, Shen Y, He YX. Reference intervals of routine coagulation assays during the pregnancy and puerperium period. *J Clin Lab Anal*. 2016;30(6):913-917. <https://doi.org/10.1002/jcla.21956>
9. Cui C, Yang S, Zhang J, Wang G, Huang S, Li A, Zhang Y, Qiao R. Trimester-specific coagulation and anticoagulation reference intervals for healthy pregnancy. *Thrombosis Res*. 2017;156:82-86. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.05.021>
10. Wang W, Long K, Deng F, Ye W, Zhang P, Chen X, Dong W, Zheng P, Zhang X, Yang T, Chen W, Yang K. Changes in levels of coagulation parameters in different trimesters among Chinese pregnant women. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(4):e23724. <https://doi.org/10.1002/jcla.23724>
11. Struble E, Harrouk W, DeFelice A, Tesfamariam B. Nonclinical aspects of venous thrombosis in pregnancy. *Birth Defect Res C*. 2015;105:190-200. <https://doi.org/10.1002/bdrc.21111>
12. Refaai MA, Riley P, Mardovina T, Bell PD. The clinical significance of fibrin monomers. *Thrombosis and Haemostasis*. 2018;118(11):1856-1866. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673684>
13. Jiang L, Du Y, Lu Y, Wu X, Tong X. Monitoring of hemostatic parameters for early prediction of first-trimester miscarriage. *Biomarkers*. 2021;26(6):532-538. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2021.1933592>
14. Fu M, Liu J, Xing J. Reference intervals for coagulation parameters in non-pregnant and pregnant women. *Sci Rep*. 2022;12(1):1519. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05429-y>
15. Lava C, Udumudi A. Genetic markers for inherited thrombophilia related pregnancy loss and implantation failure in Indian population—implications for diagnosis and clinical management. *J Maternal-Fetal Neonatal Med*. 2022;9:1-9. <https://doi.org/10.1080/14767058.2022.2038560>
16. Armstrong EM, Bellone JM, Hornsby LB, Treadway S, Phillippe HM. Pregnancy-related venous thromboembolism. *J Pharm Pract*. 2014;27(3):243-252. <https://doi.org/10.1177/0897190014530425>
17. Kevane B, Donnelly J, D'Alton M, Cooley S, Preston RJ, Ni Ainle F. Risk factors for pregnancy-associated venous thromboembolism: a review. *J Perinatal Med*. 2014;42(4):205-207. <https://doi.org/10.1515/jpm-2013-0207>
18. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thrombosis and Thrombolysis*. 2016;41(1):92-128. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1309-0>
19. Akin MN, Kasap B, Yuvaci HU, Turhan N. Association between platelet indices and first trimester miscarriage. *Blood Coagul Fibrinol*. 2016;27(5):526-530. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000445>
20. Ali A, Mohan P, Kareem H, Muhammed MK. Elevated factor VIII levels and shortened APTT in recurrent abortions. *J Clin Diagnost Res*. 2016;10(1):EC04-EC06. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/17841.7080>
21. 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;47(4):469-478. <https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2022.210536>
22. Зубков Д., Тайжанова Д., Амирбекова Ж., Турдунова Г.Ю., Беспалова Н. Информативность скринингового обследования параметров коагуляции для прогнозирования раннего выкидыша: обзор литературы. *Репрод мед (Центр Азия)*. 2022;4(53):55-62. Zubkov D., Taizhanova D., Amirbekova Zh., Turdunova G.Yu., Bepalova N. The informative value of coagulation parameter screening examination to predict early miscarriage: A literature review. *Reprod Med (Central Asia)*. 2022;4(53):55-62. (In Russ.). <https://doi.org/10.37800/RM.3.2022.55-62>

Информация об авторах:

Тайжанова Д.Ж. – доктор медицинский наук, профессор кафедры внутренних болезней, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел. 87017435660, e-mail: tayzhanova@qmu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6971-8764>;

Зубков Д.В. (корреспондирующий автор) – докторант, преподаватель-исследователь кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел. 87073021131, e-mail: Zubkov@qmu.kz, Gipokrat999@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6298-7096>;

Комличенко Э.В. – доктор медицинский наук, профессор, ФГБУ «Институт перинатологии и педиатрии «Национальный медицинский научный центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Российская Федерация, тел. 8(812)7025191, e-mail: e_komlichenko@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-0883>

Магалов И.Ш. – доктор медицинский наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Бакинского филиала ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Баку, Азербайджан, тел. 994553421895, e-mail: imaga@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0004-2743-0745>.

Сорокина М.А. – кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, заведующая кафедрой информатики и биостатистики, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел. 87014629825 e-mail: M.Sorokina@qmu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5333-1362>.



Амирбекова Ж.Т. – Phd, ассоциированный профессор, заведующая кафедрой акушерства гинекологии и перинатологии, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел. 87017724334, e-mail: amirbekovaz@kgmu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8125-6643>.

Турдунова Г.С. – ассистент профессора кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел. 87026301347, e-mail: turdunova@qmu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6298-70995>

Беспалова Н.В. – резидент второго года обучения, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел. 87078672233 e-mail: Bepalova@qmu.kz, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5126-9999>

Майданова З.О. – резидент второго года обучения, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел. 87715419409, e-mail: mmajdanova@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-5057-7480>.

Вклад авторов:

Разработка концепции, Написание рукописи – рецензирование и редактирование – Зубков Д.В., Тайжанова Д.Ж., Комличенко Э.В., Магалов И.Ш.

Разработка методологии – Зубков Д.В., Тайжанова Д.Ж., Сорокина М.А., Амирбекова Ж.Т.

Проведение исследования – Зубков Д.В., Тайжанова Д.Ж., Турдунова Г.С., Амирбекова Ж.Т., Беспалова Н.В., Майданова З.О.

Валидация результатов – Комличенко Э.В., Магалов И.Ш., Сорокина М.А.

Написание черновика рукописи – Зубков Д.В., Тайжанова Д.Ж., Комличенко Э.В., Магалов И.Ш., Сорокина М.А., Амирбекова Ж.Т., Турдунова Г.С., Беспалова Н.В., Майданова З.О.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Information about the authors:

D.J. Taizhanova – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Internal Medicine Department, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77017435660, e-mail: tayzhanova@qmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6971-8764>;

D.V. Zubkov (corresponding author) – PhD student, research teacher at the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77073021131, e-mail: Zubkov@qmu.kz, Gipokrat999@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6298-7096>;

E.V. Komlichenko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Institute of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russian Federation, tel. 8(812)7025191, e-mail: e_komlichenko@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-0883>;

I.Sh. Magalov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Obstetrics and Gynecology Department, Baku Branch of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Baku, Azerbaijan, tel. 994553421895, e-mail: imaga@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0004-2743-0745>;

M.A. Sorokina – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Informatics and Biostatistics, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77014629825 e-mail: M.Sorokina@qmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5333-1362>.

J.T. Amirbekova – PhD, Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77017724334, e-mail: amirbekovaz@kgmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8125-6643>.

G.S. Turdunova – Assistant to the Professor at the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77026301347, e-mail: turdunova@qmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6298-70995>

N.V. Bepalova – 2nd year resident, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77078672233, e-mail: Bepalova@qmu.kz, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5126-9999>

Z.O. Maidanova – 2nd year resident, Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77715419409, e-mail: mmajdanova@list.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5057-7480>.

Authors Contribution:

Conceptualization – D.J. Taizhanova, D.V. Zubkov, E.V. Komlichenko, I.Sh. Magalov

Methodology – D.J. Taizhanova, D.V. Zubkov, M.A. Sorokina, J.T. Amirbekova

Investigation – D.J. Taizhanova, D.V. Zubkov, J.T. Amirbekova, G.S. Turdunova, N.V. Bepalova, Z.O. Maidanova

Validation – E.V. Komlichenko, I.S. Magalov, M.A. Sorokina

Writing – Original Draft Preparation, Writing – Review & Editing – all authors

Funding: Authors declare no funding of the study.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Transparency of the study: All authors take full responsibility for the content of this manuscript.