

Гемостаз и беременность

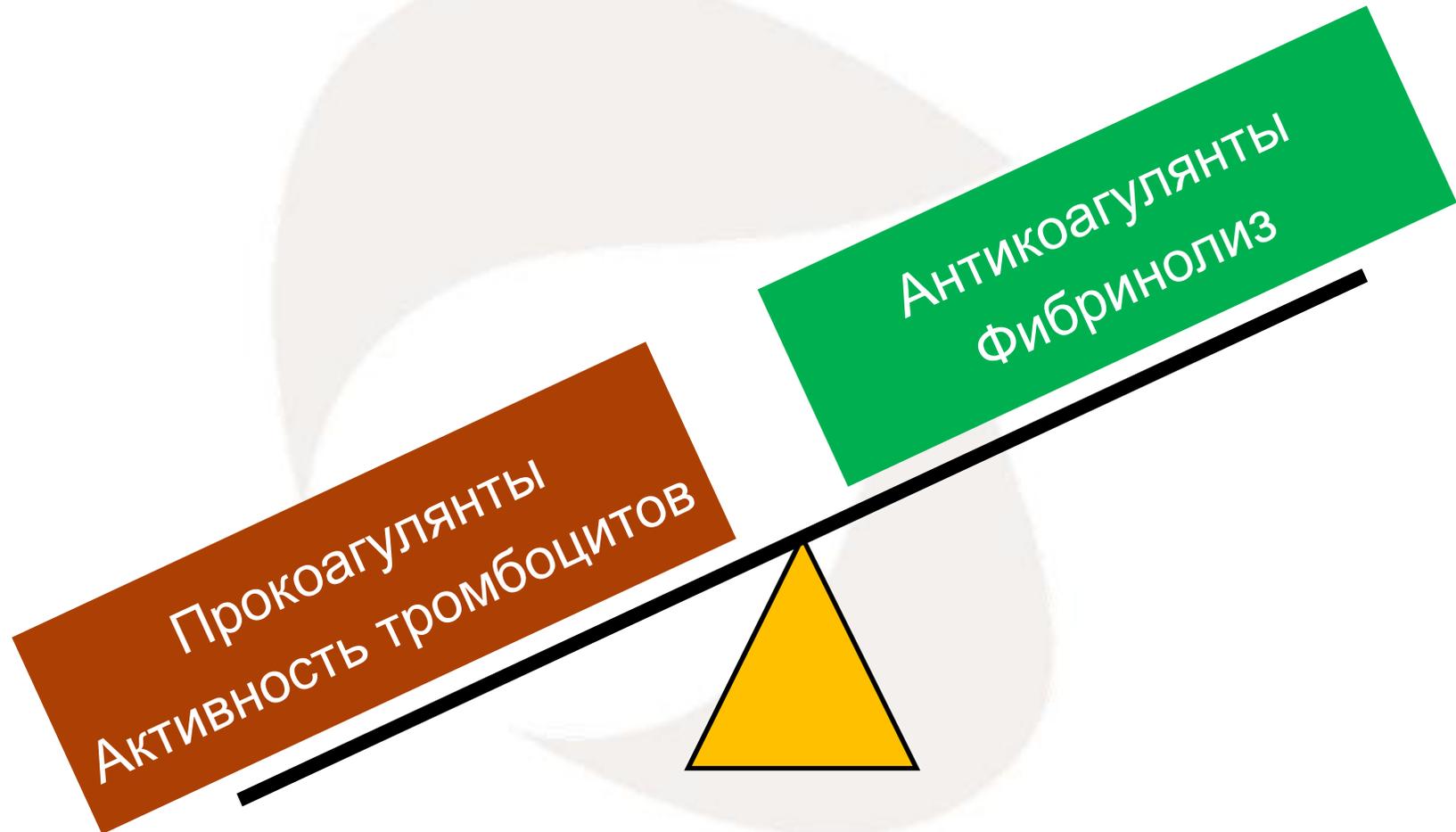
- 23.04.2014
- Кузнецова О.А.
- ООО «ГЕМОСТАТИКА»

Гемостатический баланс

Прокоагулянты
Активность тромбоцитов

Антикоагулянты
Фибринолиз

Изменение гемостатического баланса при физиологической беременности



Физиологическая беременность

- Компенсаторно-приспособительный характер изменений системы гемостаза
- Увеличение уровней D-димера, фибриногена, факторов VII, VIII и IX
- Снижение уровней общего и свободного протеина S
- ПВ, АЧТВ, уровни протеина С, факторов II, V, X, XI, XII практически не изменяются

Изменение гемостатического баланса при физиологической беременности

- Привычное невынашивание беременности
- Внутриутробная гибель плода
- Отслойка плаценты
- Задержка внутриутробного развития
-

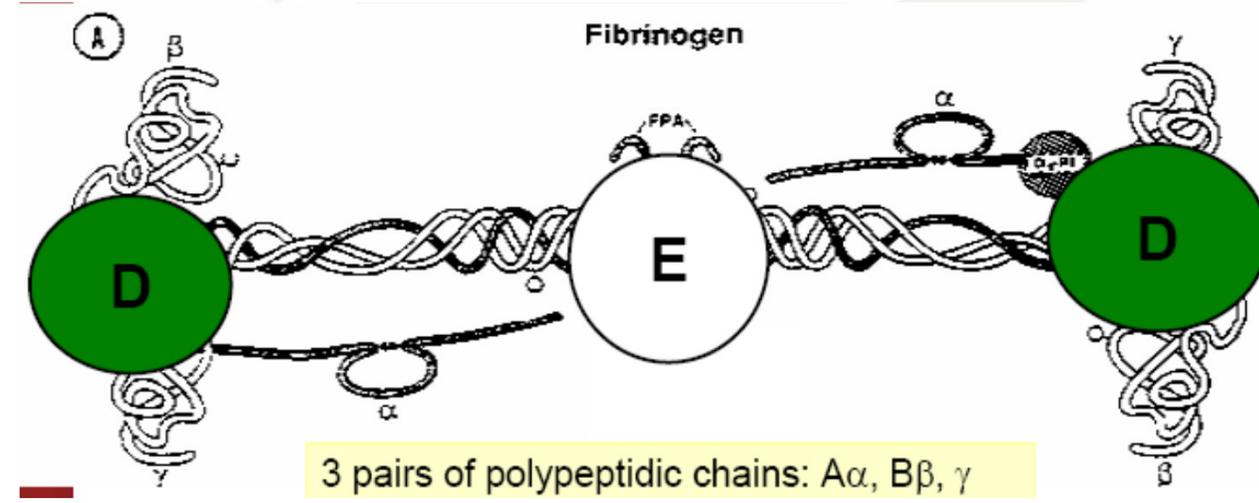
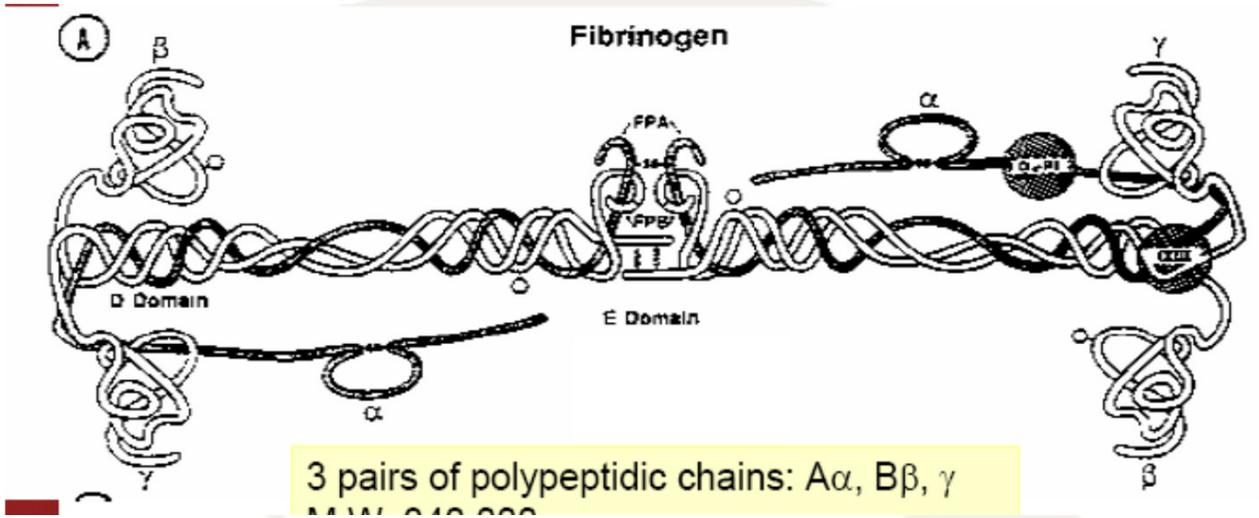
Изменение гемостатического баланса при физиологической беременности

- ➔ Беременность – фактор риска тромбоэмболических осложнений
- ➔ Изменение прокоагулянтной, антикоагулянтной и фибринолитической активности создают условия для развития ДВС

Маркеры активации свертывания

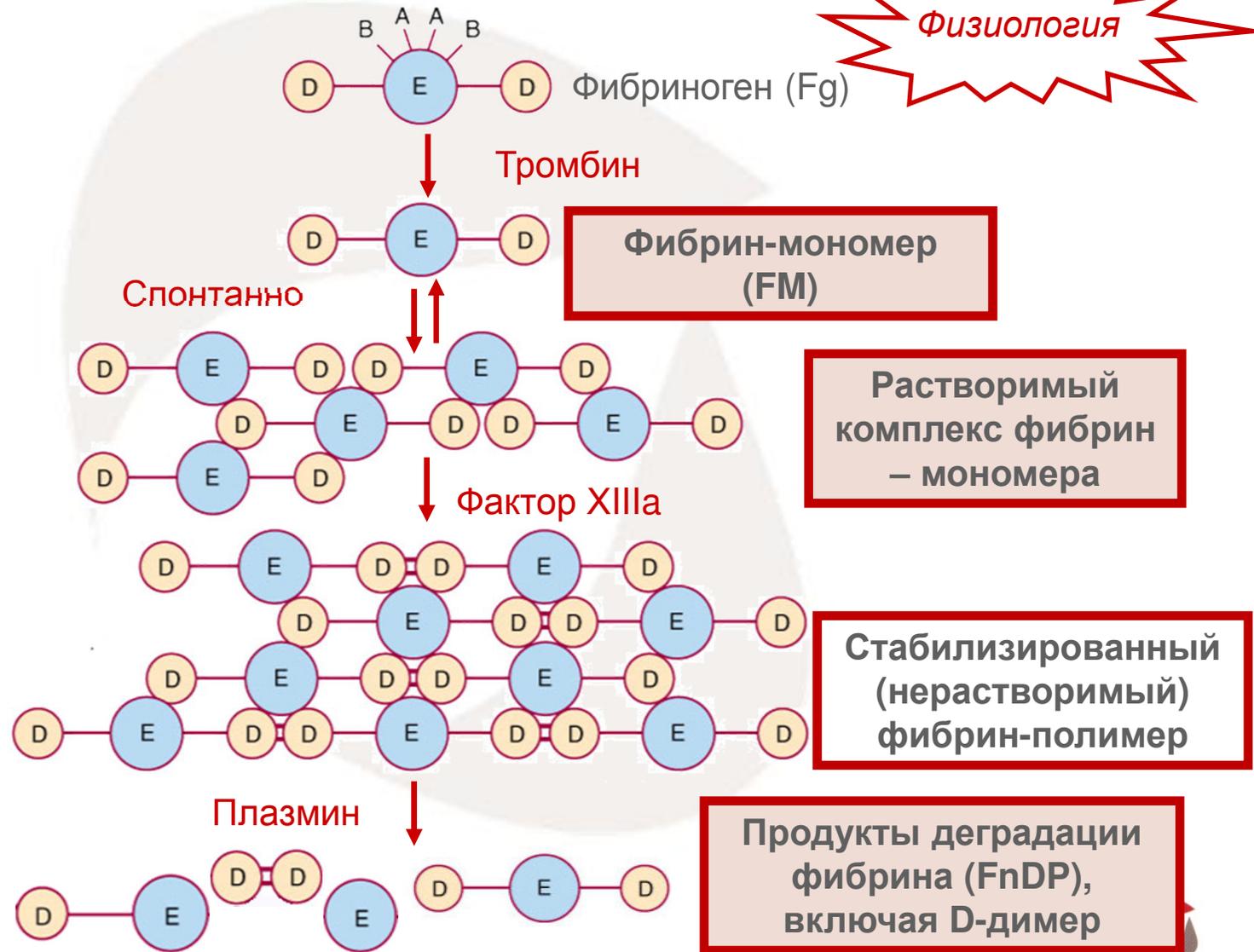
- ➔ Маркеры, связанные с продукцией фибрина
 - ➔ D-димер
 - ➔ ПДФ (продукты деградации фибрина/фибриногена)
 - ➔ Фибрин-мономер (FM)/растворимый фибрин (SF)

Фибриноген



Физиологическая коагуляция

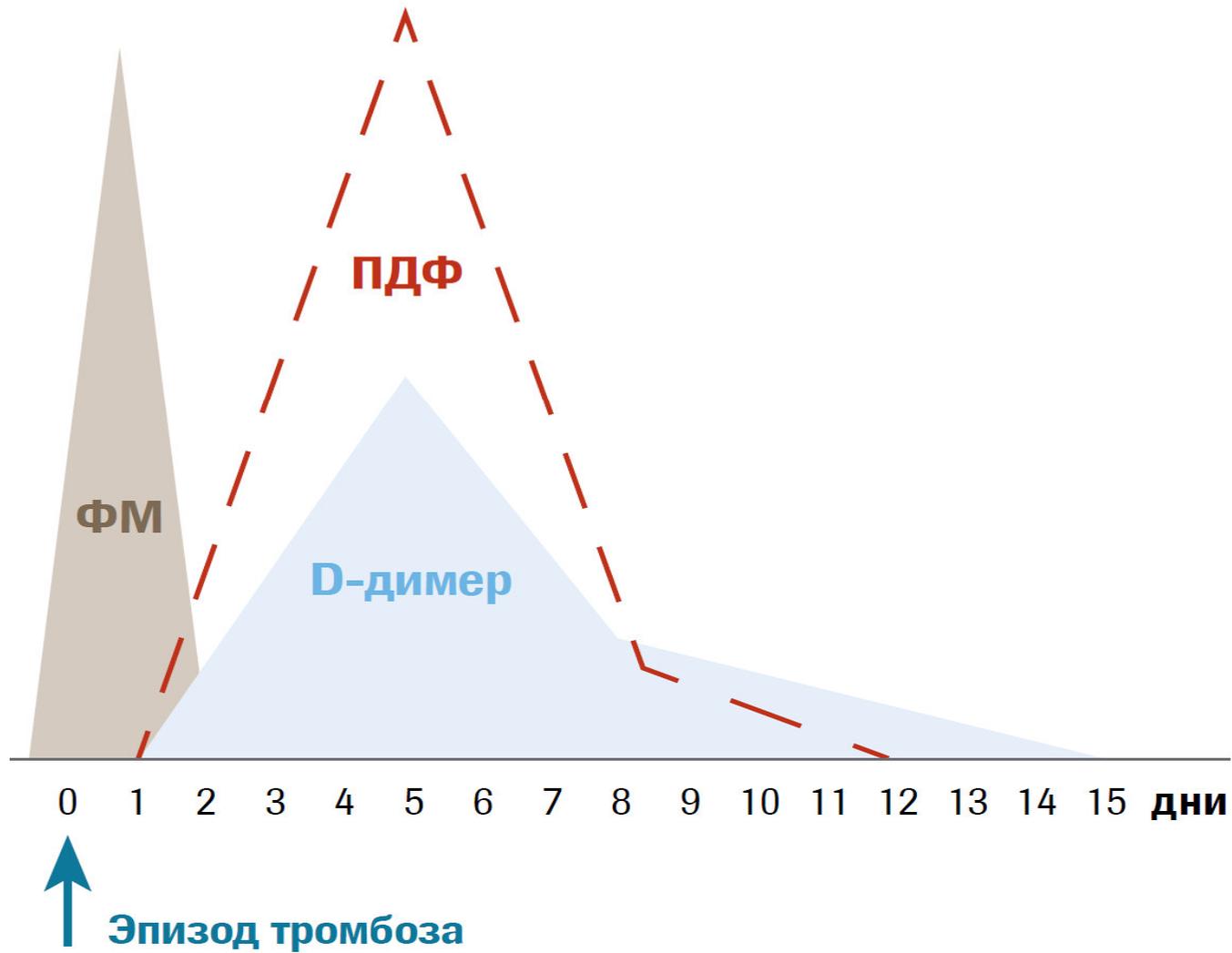
Образование и деградация фибрина



Хронология событий in vivo

- Сосудистый спазм – несколько секунд
- Образование первичного тромбоцитарного сгустка 3-5 мин
- Образование фибринового сгустка 10-30 мин
- Процесс репарации с участием фибринолитической системы: дни - недели

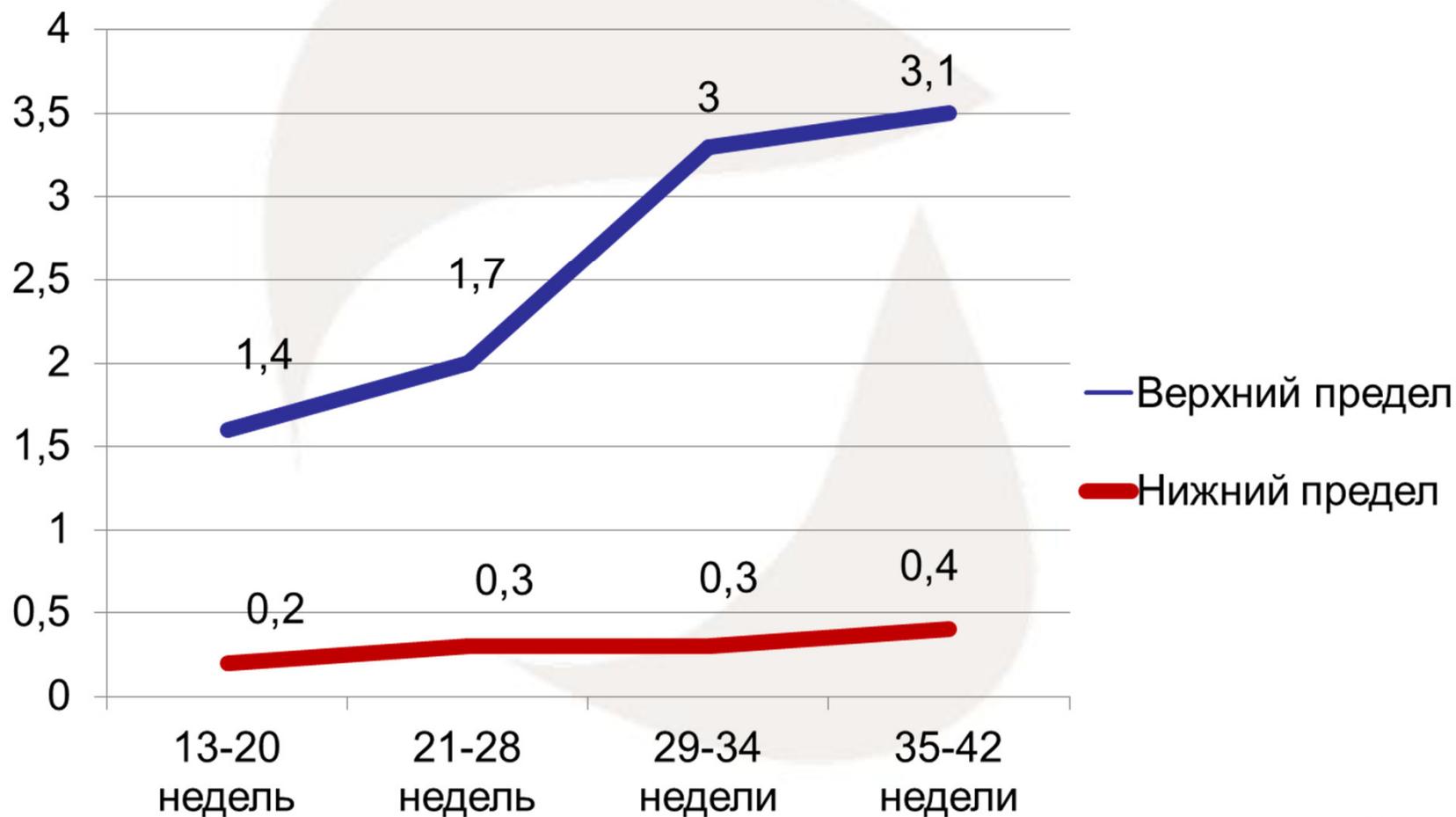
Кинетика изменения уровня маркеров активации свертывания после эпизода ВТЭ



Кинетика гемостатического баланса

Маркеры активации свертывания	Количественный ФМ	Количественный D-Di
Физиологическая значимость	Генерация тромбина	Деградация фибрина
Оценка статуса	Ранняя стадия/продолжающееся тромбообразование	Вторичный фибринолиз или гиперфибринолиз
Акушерские осложнения	Диагноз и мониторинг ВТЭ и ДВС	Исключение ВТЭ Мониторинг ДВС
Мониторинг терапии	Мониторинг терапии	Сравнение с cut-off, мониторинг терапии

D-димер и физиологическая беременность (референсный интервал)



Фибрин-мономер при нормальной беременности: потенциальный маркер тромбоза

Цель исследования:

- ❖ Определение концентрации комплексов фибрин-мономеров (ФМ) и других маркеров фибринолиза в течение нормальной беременности
- ❖ Возможность использования ФМ для оценки тромботического статуса при беременности?

Методы:

- ❖ 87 женщин с неосложненной беременностью:
 - Ранние сроки (до 16 недель гестации)
 - Средние сроки (16-27 недель)
 - Поздние сроки (после 28 недели)
- ❖ 127 произвольно выбранных небеременных женщин
- ❖ 1 беременная женщина с эпизодом венозного тромбоза

Характеристика пациентов:

	Gestational week	Patient number	Age (years)	Mean age (years)	P value*
Early pregnancy	11-15	33	18-44	31.1	—
Mid-pregnancy	16-27	15	24-44	31.7	NS
Late pregnancy	28-42	39	25-42	33.1	NS

*Determined by Student's *t*-test compared with early pregnancy. NS, not significant

⇒ Все беременные женщины относятся к одной возрастной группе

Методы измерения:

Marker	Method	Reagents	Instrument	Reference range	Unit
FMC	LIA	LIA-FM kit	STA-R	< 6.1	mg/L
TAT	EIA	TAT Test Kokusai.F	ElgiaF300	0.4-3.3	μg/L
DD	LIA	STA-Liatest. D-Di	STA-R	< 0.5	mg/L
FDP	LIA	Hexamate P-FDP	STA-R	< 10	mg/L
PT	(general)	STA neoplastin plus	STA-R	80-100	%
APTT	(general)	STA APTT	STA-R	27-40	s
Fib	Clauss	STA fibrinogen	STA-R	2.0-4.0	g/L
PIC	EIA	PIC test Kokusai.F	ElgiaF300	0.1-0.7	mg/L

FMC, fibrin monomer complex; TAT, thrombin-antithrombin complex; DD, D-dimer; FDP, fibrin-degenerating product; PT, prothrombin time; APTT, activated partial thromboplastin time; Fib, fibronogen; PIC, plasmin inhibitor complex; LIA, latex immunoassay; EIA, enzyme immunoassay

⇒ Определение ФМ и D-димера выполнялось на анализаторе STA®-R методом иммунотурбидиметрии

ФМ в популяции небеременных женщин

- ❖ Среднее значение **4.18 мг/л**
- ❖ 95% конфиденциальный интервал : 2.69-7.09 мг/л

95% конфиденциальный интервал

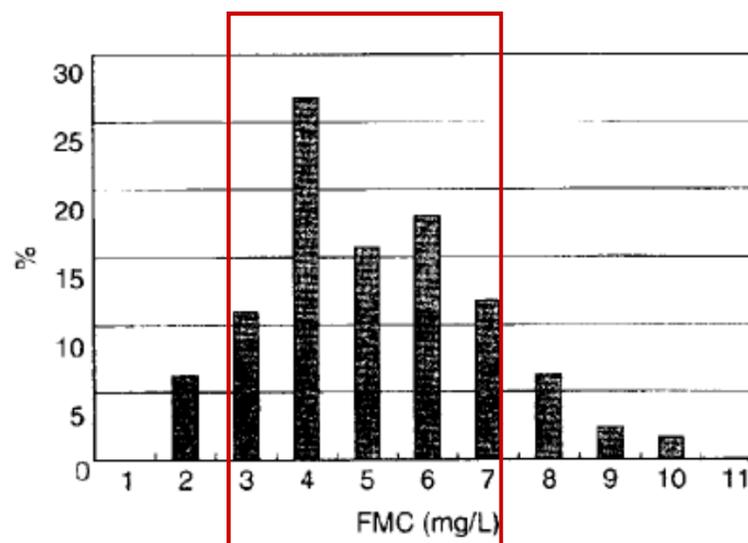
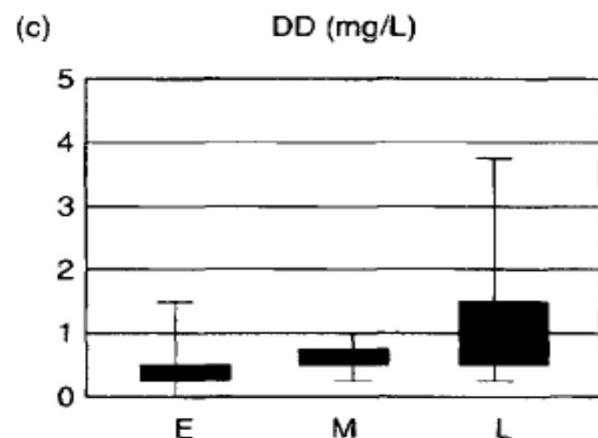
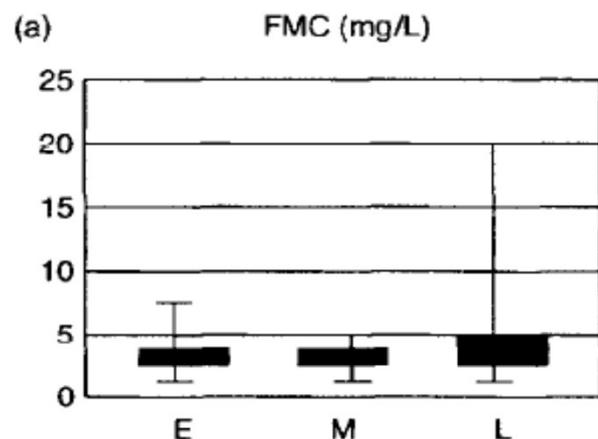


Figure 1 Distribution of fibrin monomer complex (FMC) concentrations in normal non-pregnant women. Each bar represents the percentage of women within the specific range of FMC indicated on the x-axis

Фибрин-мономер - потенциальный тромботический маркер при беременности



Fibrin monomer complex in normal pregnant women: a potential thrombotic marker in pregnancy

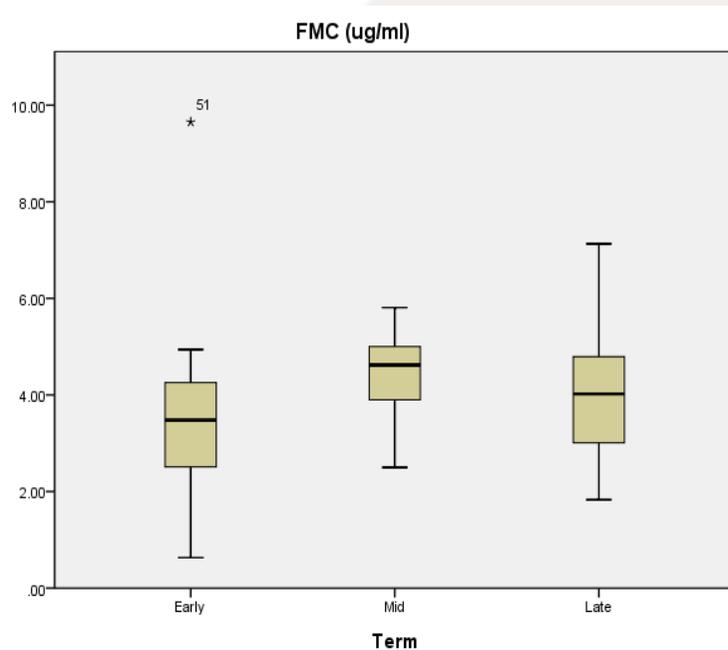
Hiroaki Onishi¹, Kimiko Kaniyu¹, Mitsutoshi Iwashita², Asashi Tanaka³ and Takashi Watanabe¹

n = 87 женщин – нормальная беременность

		FMC (mg/L)	DD (mg/L)
Early pregnancy	Median	3.35	0.43
	Percentile [†]	2.74–3.95	0.28–0.57
	Range	0.91–8.14	0.22–1.64
Mid-pregnancy	Median	3.35*	0.59**
	Percentile [†]	2.74–3.95	0.39–0.72
	Range	1.52–5.16	0.28–0.85
Late pregnancy	Median	3.95**	0.91***
	Percentile [†]	2.74–5.16	0.57–1.52
	Range	1.52–19.5	0.33–3.90

В отличие от других маркеров активации в течении беременности концентрация ФМ значительно не меняется

Фибрин-мономер во время беременности



1 триместр	ФМ (мкг/мл)
n=	50
Mean	3.3
Range (min-max)	0.54-6.1

2 триместр	ФМ (мкг/мл)
n=	28
Mean	4.4
Range (min-max)	2.9-5.9

3 триместр	ФМ (мкг/мл)
n=	38
Mean	4
Range (min-max)	1.2-6.4

TM Cohalan, S McMorrow, D Lyons, K Foley, CM Flynn

Department of Haematology, Coombe Women & Infants University Hospital, Dublin 8, Ireland

Фибрин-мономер и D-димер во время беременности

- Уровень ФМ во время беременности близок к уровню обычной популяции (< 6 мкг/мл)
- Беременность не влияет на уровень ФМ
- Уровень D-димера во время беременности постепенно растет и зависит от сроков гестации
- Определение уровня D-димера не может быть использовано для диагностики тромботических состояний у беременных

ФМ и ВТЭ при беременности

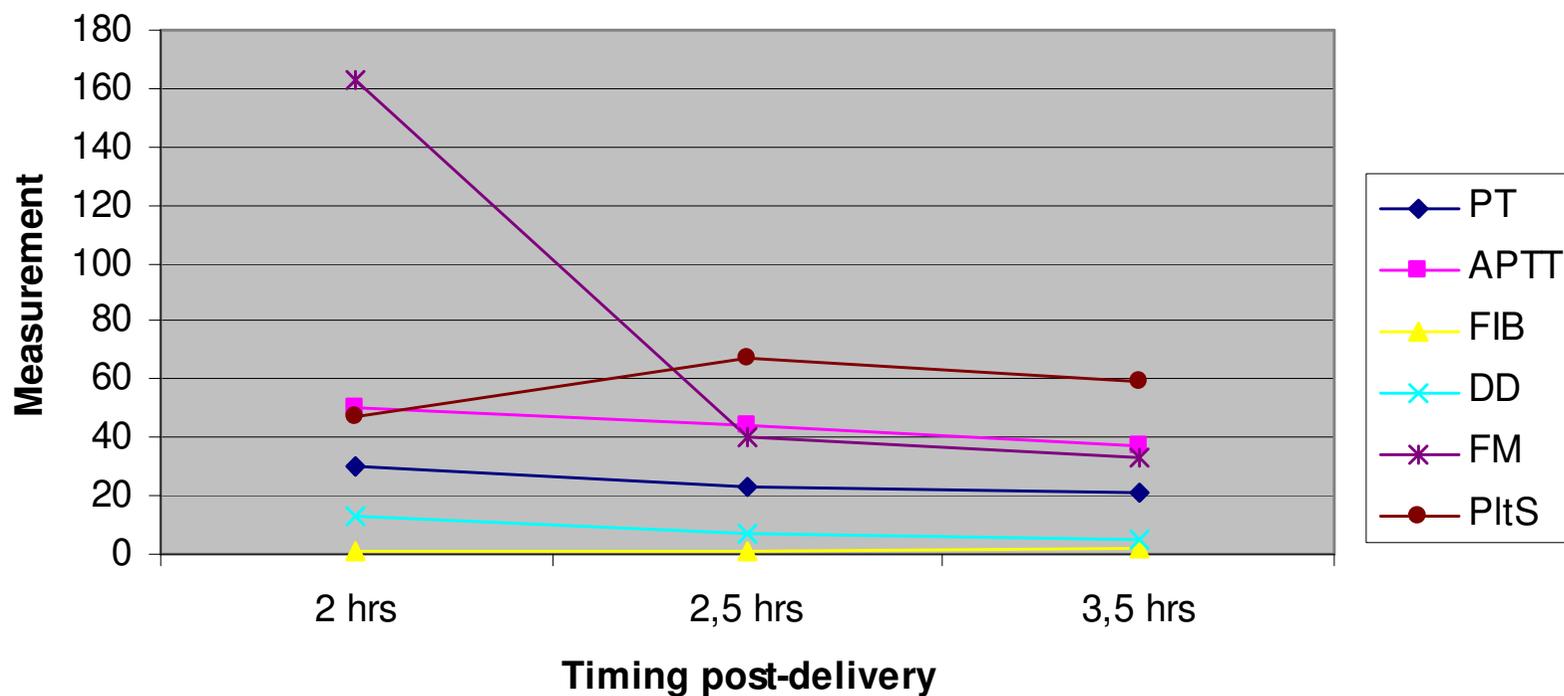
- ❖ Пациентка с ТГВ, развившимся через 10 дней после кесарева сечения. Уровень ФМ на момент установления диагноза составил **32.4 мг/л**
- ❖ Ранее определенный уровень cut-off для ФМ для исключения ТГВ составляет 24.4 мг/л.
- ❖ На фоне эффективной терапии ТГВ, концентрация ФМ нормализовалась

Является очевидным перспективностью
дополнительных исследований ФМ для диагностики
ТГВ у беременных женщин

ФМ и ДВС при беременности (клинический случай)

- ❖ Экстренное кесарево сечение, выполненное в связи с отслойкой плаценты, гистерэктомия
- ❖ Во время операции повреждена подвздошная артерия, как следствие – массивная кровопотеря
- ❖ Кровезамещение – 15 единиц эритроцитарной массы, 7 граммов фибриногена, 5 болюсов тромбоцитов
- ❖ Клинические признаки ДВС по шкале ISTH
- ❖ Контроль маркеров активации свертывания каждые 30 мин

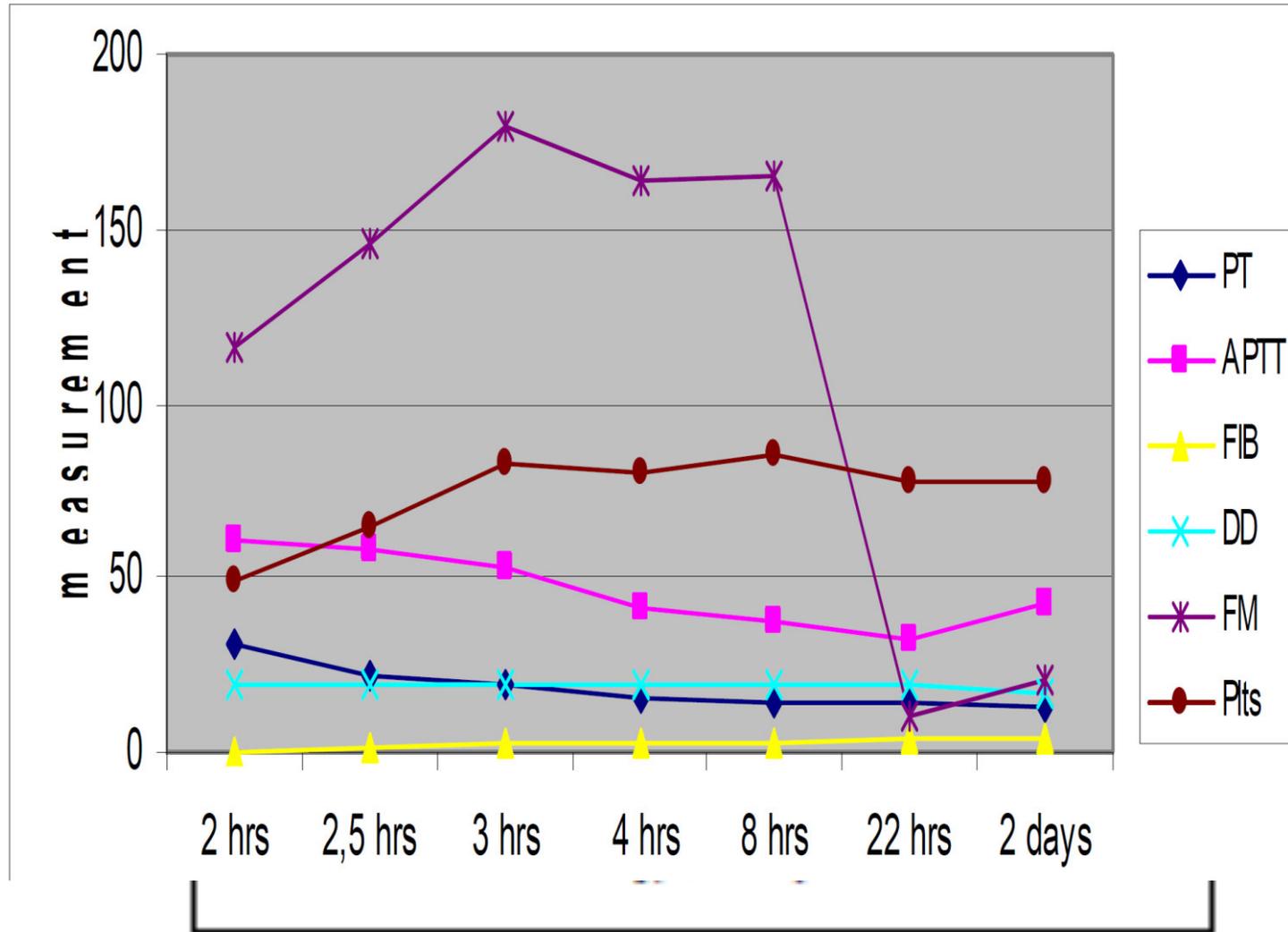
Осложнения беременности - ДВС



Время после кесарева сечения	Оценка по шкале ISTH с помощью D-димера	Оценка по шкале ISTH с помощью фибрин-мономера
2 hours	7	8
2.5 hours	4	4
3.5 hours	4	4

TM Cohalan, S McMorrow, D Lyons, K Foley, CM Flynn

Department of Haematology, Coombe Women & Infants University Hospital, Dublin 8, Ireland



Кинетика гемостатического баланса

Маркеры активации свертывания	Протромботический статус	Гиперфибринолиз
Физиология	Формирование сгустка Образование фибрина Недостаточная степень фибринолиза	Деградация сгустка Отсутствие образования фибрина
Уровни маркеров активации свертывания	Высокий уровень ФМ Умеренный уровень D-димера	Высокий или умеренный ФМ Высокий уровень D-димер

Автоматические методы определения маркеров активации свертывания

STA[®] - Liatest[®] D-Dimer

STA[®] - Liatest[®] FM

STA[®] - Liatest[®] FDP

Бесприборные тесты тромбообразования

- **D- Di test:** D – димер
- **F. S. Unit :** Фибрин – мономер
- **FDP Plasma:** Продукты деградации фибрина/ фибриногена

Спасибо за внимание

