

Статья поступила в редакцию 23.12.2017 г.

Соснин М.И., Кравченко Е.Н., Ларионова О.М., Неверовский О.А., Кубиц О.Е.
Омский Государственный Медицинский Университет,
Гинекологическая больница,
г. Омск, Россия

ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ТРУБНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ В РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ

Цель – оценить изменения уровней сыровоточных показателей тромбоцитов, таких как средний объем тромбоцитов (MPV), ширина распределения тромбоцитов (PDW), и обсудить механизм этих изменений при трубной беременности в ранних сроках гестации в различных клинических ситуациях.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование 90 клинических случаев трубной беременности, 25 наблюдений с разрывом маточной трубы (PMT), 65 пациенток с прогрессирующей трубной беременностью (ПТБ). У 31 беременной на сроках до 4-5 недель при положительном хорионическом гонадотропине (β -ХГЧ) не наблюдали УЗИ признаков маточной беременности. Исследование проводилось в период с 2012-2016 гг.

Результаты. MPV был ниже в группе с ПТБ, особенно с PMT, но выше у пациенток, у которых отсутствовали ультразвуковые признаки маточной беременности на ранних сроках, по сравнению с беременными контрольной группы. На более высокие значения PDW были выше при PMT.

Заключение. Количество тромбоцитов было значительно ниже в ситуациях с PMT по сравнению с ПГТ и контрольной группой. Более выраженная реакция воспаления возникает в клинических случаях с PMT, что может способствовать более низким значениям MPV и увеличению показателя PDW.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: индексы тромбоцитов; внематочная беременность; разрыв маточной трубы.

Sosnin M.I., Kravchenko E.N., Larionova O.M., Neverovskaya O.A., Kubica O.Ye.
Omsk State Medical University,
Gynecological Hospital, Omsk, Russia

CHANGE IN FUNCTIONAL PARAMETERS OF PLATELETS IN TUBAL PREGNANCY IN VARIOUS CLINICAL SITUATIONS

The aim – to assess the changes in serum platelet counts, such as the average platelet count (MPV), platelet width (PDW), and discuss the mechanism of these changes in tubal pregnancy in early gestation in various clinical situations.

Materials and methods. A retrospective study of 90 clinical cases of tubal pregnancy, 25 observations with a rupture of the fallopian tube (PMT), 65 patients with progressive tubal pregnancy (PTB) was carried out. In 31 pregnant women, at terms up

to 4-5 weeks, with positive β -hCG, no ultrasound signs of uterine pregnancy were observed. The study was conducted in the period from 2012-2016.

Results. MPV was lower in the group with PTB, especially with PMT, but higher in patients who did not have ultrasound signs of uterine pregnancy in the early stages, compared to those in the control group. The highest PDW values were higher at RMT.

The conclusion. The number of platelets was significantly lower in situations with PMT compared with the PGT and the control group. A more pronounced inflammation reaction occurs in clinical cases with PMT, which may contribute to lower MPV values and an increase in PDW.

KEY WORDS: platelet indices; ectopic pregnancy; rupture of the uterine tube.

Внематочная беременность — имплантация плодного яйца вне полости матки (в маточных трубах, шейке матки, яичниках брюшной полости) [1]. Большинство эктопических беременностей происходит в фаллопиевых трубах, данная клиническая ситуация трактуется как «трубная беременность» (ТБ). Основным фактором риска ТБ являются, главным образом, хирургические манипуляции, воспалительные заболевания репродуктивного органокомплекса, стерилизация фаллопиевых труб, предшествующие внематочные беременности и трубная имплантация при применении вспомогательных репродуктивных технологий [2].

Недавние зарубежные исследования показали роль изменения функциональных показателей тромбоцитов в ангиогенезе, воспалении и в активации реакций клеточного и гуморального иммунитета [3]. При внематочной беременности некоторые воспалительные цитокины увеличиваются как на месте имплантации, так и в системном кровообращении [3].

Ранняя диагностика и своевременное лечение трубной беременности снижает показатель материнской смертности. Кроме того, оперативная постановка диагноза ТБ позволяет использование малоинвазивных и органосохраняющих методов лечения.

Для Омской области проблема ранней диагностики трубной беременности, является чрезвычайно актуальной, т.к. нет тенденции к снижению частоты её наступления, вовремя не диагностированные данные клинические случаи чреваты длительной реабилитацией, снижением репродуктивного потенциала [4, 5].

Цель исследования — оценить изменения показателей индексов тромбоцитов в различных клинических ситуациях при трубной беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось ретроспективно и выполнено на базе БУЗОО «Гинекологическая больница» г. Омска. Проанализированы данные 121 беременной в период с 2012 по 2016 гг. Основную группу ($n = 90$) составили пациентки до 5 недель беременности включительно, которые были разделены на подгруппы. В группу Ia вошли беременные с раз-

рывом маточной трубы (PMT), в группу Ib были включены пациентки с прогрессирующей трубной беременностью (ПТБ). Группу сравнения ($n = 31$) составили беременные, у которых до 4-5 недели гестации не диагностировалась картина маточной беременности методом УЗИ, при положительном хорионическом гонадотропине (β -ХГЧ). Контрольная группа состояла из 40 здоровых беременных женщин в течение первого триместра, у которых не наблюдались какие-либо осложнения гестации. В ходе исследования проводился анализ возраста, уровня гемоглобина и тромбоцитов, средний объем тромбоцитов (MPV) и ширина распределения тромбоцитов (PDW).

Все образцы крови собирались в пробирках с этилендиаминтетраацетатом калия (ЭДТА), который служил антикоагулянтом. Все образцы крови анализировались гематологическим анализатором «Гемолюкс-19» через два часа от момента забора крови.

Критерии включения: возраст 18-35 лет, отсутствие хронических воспалительных заболеваний: дисплазия соединительной ткани, ревматоидный артрит, васкулит, почечная или печеночная недостаточность, хроническая анемия, сахарный диабет, гипертонические расстройства, инфаркт миокарда и эпизоды венозных тромбоэмболических осложнений в анамнезе, отсутствие генетических полиморфизмов наследственных тромбофилий.

Критерии исключения: возраст менее 18 лет и более 35 лет, наличие хронических воспалительных заболеваний: дисплазия соединительной ткани, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, васкулит, почечная или печеночная недостаточность, хроническая анемия, сахарный диабет, гипертонические расстройства, инфаркт миокарда и эпизоды венозных тромбоэмболических осложнений в анамнезе, диагностированные ранее наследственные тромбофилии.

Данные были проанализированы с использованием программного обеспечения статистического пакета (SPSS) версии 7. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым для всех сравнений; Т-тест использовался для сравнения с группами, для оценки межгрупповых различий использовался односторонний тест ANOVA.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст у пациенток с PMT составил $31,2 \pm 5,75$ лет, с ПТБ $31,1 \pm 5,4$ лет, в группе сравнения — $29,7 \pm 4,6$ лет, средний возраст контрольной группы составил $28,5 \pm 4,8$ лет. Не было выявлено статистически достоверных различий в отношении

Корреспонденцию адресовать:

СОСНИН Максим Игоревич,
644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12,
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.
Тел.: 8 (3812) 23-02-93.
E-mail: maxim.nervik@gmail.com

среднего возраста в группах. Значения уровней гемоглобина, тромбоцитов, MPV и PDW представлены в таблице.

Средний уровень гемоглобина составлял $116,3 \pm 3,1$ г/л, $121,4 \pm 5,8$ г/л и $119,3 \pm 5,3$ г/л в группах Ia, Ib и сравнения, соответственно, и $120,7 \pm 5,3$ г/л в контрольной группе. Средний уровень тромбоцитов составлял $195 \pm 32,1$, $245 \pm 59,8$ и $218 \pm 57,6$ в группах Ia, Ib и сравнения, соответственно, и $222 \pm 63,2$ в контрольной группе. В основной группе отмечено снижение MPV $9,6 \pm 0,7$ и $9,7 \pm 0,5$ в группах Ia и Ib, соответственно, в контрольной группе уровень MPV был $10,2 \pm 0,7$. В группе сравнения, наоборот, зафиксировали увеличение MPV до $10,5 \pm 0,4$ относительно показателей контрольной группы. Показатель PDW был значительно выше в группе с РМТ ($15,4 \pm 1,3$), в группе с ПТБ данный показатель составил $14,9 \pm 0,8$, в то время как в контрольной группе — $14,4 \pm 0,4$. В группе сравнения не было отмечено явной тенденции к изменению PDW ($14,5 \pm 0,7$) относительно контрольной группы.

Внематочная беременность возникает из-за нарушений транспорта оплодотворенной яйцеклетки по фаллопиевой трубе и дегенеративных изменений эпителия в них, что приводит к трубной имплантации [6]. Постановка диагноза ТБ в ряде случаев затруднена по причине бессимптомности. В зарубежной и отечественной литературе имеются сведения, что у 1/3 пациенток клинические проявления отсутствуют и 9 % бессимптомных случаев заканчиваются разрывом маточной трубы [7, 8]. Диагноз основан на сочетании результатов ультразвуковой диагностики и уровня β -ХГЧ в сыворотке крови. При уровне β -ХГЧ, особенно менее чем на 1500 МЕ/мл при первом обследовании возникает проблема дифференциального диагноза самопроизвольного выкидыша, внематочной беременности [9]. Согласно клиническому протоколу, «Беременность неизвестной локализации» — состояние, при котором уровень β -ХГЧ составляет менее 1000 МЕ/л, а плодное яйцо в матке вне её полости при трансвагинальном УЗИ не визуализируется. Таким пациенткам показаны трансва-

Таблица
Значения гемоглобина и индексов тромбоцитов в исследуемых группах
Table 1
The values of hemoglobin and platelet indices in the studied groups

Показатель	Основная группа		Группа сравнения (n = 31)	Контрольная группа (n = 40)
	РМТ (n = 25)	ПТБ (n = 65)		
Возраст	$31,3 \pm 5,1$	$31,1 \pm 5,4$	$29,7 \pm 4,6$	$28,5 \pm 4,8$
Гемоглобин, г/л	$116,3 \pm 3,1$	$121,4 \pm 5,8$	$119,3 \pm 5,3$	$120,7 \pm 5,3$
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	$195 \pm 32,1$ ($p^1 < 0,005$; $p^2 < 0,05$)	$245 \pm 59,8$ ($p^3 < 0,05$)	$218 \pm 57,6$	$222 \pm 63,2$
MPV	$9,6 \pm 0,7$ ($p^2 < 0,05$)	$9,7 \pm 0,5$ ($p^3 < 0,05$)	$10,6 \pm 0,4$ ($p^4 < 0,05$)	$10,2 \pm 0,7$
PDW	$15,4 \pm 1,3$ ($p^1 < 0,05$; $p^2 < 0,005$)	$14,9 \pm 0,9$ ($p^3 < 0,05$)	$14,5 \pm 0,7$	$14,4 \pm 0,4$

Примечание: p^1 - достоверность различий внутри группы; p^2 - достоверность различий между Ia и контрольной группами; p^3 - достоверность различий между Ib и контрольной группами; p^4 - достоверность различий между группами сравнения и контрольной.

Note: p^1 - the reliability of the differences within the group; p^2 - the reliability of the differences between Ia and the control group; p^3 - the reliability of the differences between Ib and the control group; p^4 - reliability of differences between the comparison group and the control group.

Сведения об авторах:

СОСНИН Максим Игоревич, клинический ординатор, кафедра акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: maxim.nervik@gmail.com

КРАВЧЕНКО Елена Николаевна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: kravchenko.en@mail.ru

ЛАРИОНОВА Ольга Михайловна, врач акушер-гинеколог, зав. гинекологическим отделением № 3, БУЗОО «Гинекологическая больница», г. Омск, Россия.

НЕВЕРОВСКИЙ Олег Александрович, врач акушер-гинеколог, гинекологическое отделение № 3, БУЗОО «Гинекологическая больница», г. Омск, Россия.

КУБИЦ Ольга Евгеньевна, врач акушер-гинеколог, гинекологическое отделение № 3, БУЗОО «Гинекологическая больница», г. Омск, Россия.

Information about authors:

SOSNIN Maxim Igorevich, clinical resident, department of obstetrics and gynecology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: maxim.nervik@gmail.com

KRAVCHENKO Elena Nikolaevna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: kravchenko.en@mail.ru

LARIONOVA Olga Mikhailovna, obstetrician-gynecologist, the head of the gynecology department N 3, Gynecological Hospital, Omsk, Russia.

NEVEROVSKIY Oleg Aleksandrovich, obstetrician-gynecologist, gynecology department N 3, Gynecological Hospital, Omsk, Russia.

KUBICA Olga Yevgenyevna, obstetrician-gynecologist, gynecology department N 3, Gynecological Hospital, Omsk, Russia.

гинальное УЗИ и контроль сывороточного β -ХГЧ через 48-72 часа.

Развернутый анализ крови с определенной периодичностью показан для всех беременных женщин. Показатели индексов тромбоцитов являются частью развернутого анализа крови. Поскольку тромбоциты являются естественными источниками факторов роста: фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) или трансформирующий фактор роста β (TGF- β), они играют важную роль в воспалении, ангиогенезе, восстановлении и регенерации тканей [9]. Активация тромбоцитов опосредована с некоторыми морфологическими изменениями: активированные тромбоциты увеличиваются в объеме, становясь сферическими по форме и образуя псевдоподии [2]. При трубной эктопической беременности, в ситуациях с ПТБ по причине воспалительной реакции, так и с РМТ ввиду кровотечения и более выраженным воспалительным процессом в стенке фаллопиевой трубы, индексы активации тромбоцитов должны быть изменены [10]. Предыдущие исследования показали, что уровень MPV повышался в процессах воспаления низкой интенсивности, тогда как пониженные значения MPV были обнаружены при выраженных воспалительных реакциях [11].

Исходя из полученных данных, можно предположить, что более выраженная реакция воспаления в стенке фаллопиевой трубы, опосредующая разрыв с последующим развитием кровотечения, способствует более выраженной активации тромбоцитов. Невозможно установить прямую связь между MPV, PDW и активацией тромбоцитов; потому что надежность результатов проведенных ранее исследований зависит от преаналитических факторов, таких как время между забором крови и идентификацией результатов, наличие разных антикоагулянтов в пробирке для забора крови [11-13]. Индексы тромбоцитов могут варьироваться в зависимости от недели беременности. Общеизвестным является факт гестационной тромбоцитопении, что сопровождается компенсатор-

ным увеличением уровней MPV и PDW во время беременности [12]. Сердечно-сосудистые факторы риска, такие как статус курения, гипертония, дислипидемия, диабет, также влияют на размер тромбоцитов. Все образцы крови в нашем исследовании собирали в пробирках, содержащих ЭДТА в качестве антикоагулянта, и их анализировали через два часа после отбора проб. Однако во время хранения крови уровни MPV и PDW изменяются в зависимости от времени, увеличение MPV с течением времени и снижение уровней PDW [14]. Период времени между забором крови и анализом проб влияет на уровни индексов тромбоцитов, что может приводить к ненадежным результатам [10].

Общепризнано, что провоспалительные цитокины способны изменять размер и объем тромбоцитов. В частности, в случаях выраженной воспалительной реакции потребление больших тромбоцитов в месте воспаления вызывает снижение уровня MPV [9]. В ситуациях, предшествующих РМТ, происходит более выраженная местная воспалительная реакция на месте имплантации, что может способствовать изменениям значений MPV, соответствующим нижней границе референсного интервала, и PDW верхней границе.

ВЫВОДЫ

Таким образом, предварительные результаты показывают, что уровень среднего объема тромбоцитов может уменьшаться перед разрывом маточной трубы. В то же время, уровень ширины распределения тромбоцитов может увеличиваться.

В клинических ситуациях, где при положительном β -ХГЧ не наблюдается картина маточной беременности в малых сроках, с последующей визуализацией наблюдается иная картина: уровень среднего объема тромбоцитов повышается, а значение ширины распределения тромбоцитов не имеет тенденции к явным изменениям. Данная клинико-лабораторная картина характерна для физиологической маточной имплантации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Miscarriage in early pregnancy: diagnosis and tactics of reference: Clinical recommendations (protocol of treatment), approved by the Ministry of Health of Russia and ROAG of June 7, 2016; 15-4/10/2-3482. 32 p. Russian (Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения: Клинические рекомендации (протокол лечения), утверждены Минздравом России и РОАГ от 7 июня 2016 г. № 15-4/10/2-3482. 32 с.)
2. Varma R, Gupta J. Tubal ectopic pregnancy. *Clin Evid.* (Online) 2009; pii: I406.
3. Wagner DD, Burger PC. Platelets in inflammation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 2131-2137. doi: 10.1161/01.ATV.0000095974.95122.EC
4. Krivchik GV The ways of fetо-infantile losses reduction under existing conditions of big industrial centre of Western Siberia. *National priorities of Russia.* 2009; 1: 151-155. Russian (Кривчик Г.В. Пути снижения фето-инфантильных потерь в условиях крупного промышленного центра Западной Сибири //Национальные приоритеты России. 2009. № 1. С. 151-155.)
5. The main indicators of the obstetric-gynecological service in the Russian Federation in 2015. Handbook of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2016. Russian (Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в Российской Федерации в 2015 году. Справочник Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Москва, 2016.)
6. Shaw JLV, Dey SK, Critchley HOD, Horn AW. Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy. *Human Reproduction Update.* 2010; 16(4): 432-444. doi: 10.1093/humupd/dmp057
7. Tay JI, Moore J, Walker JJ. Ectopic pregnancy. *BMJ.* 2000; 320: 916-919. doi.org/10.1136/bmj.320.7239.916
8. Cartwright J, Duncan WC, Critchley HOD, Horne AW. Serum biomarkers of tubal ectopic pregnancy: current candidates and future possibilities. *Reproduction.* 2009; 138(1): 9-22. doi: 10.1530/REP-09-0060
9. Cabar FR, Fettback PB, Pereira P, Zugaib M. Serum markers in the diagnosis of tubal pregnancy. *Clinics.* 2008; 63: 701-708. doi: 10.1590/S1807-59322008000500021
10. Turgut A, Sak ME, Ozler A. Alterations of peripheral blood cells in tubal ectopic pregnancy. *Ginekol Pol.* 2013; 84: 193-196.
11. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis D. MPV: a link between thrombosis and inflammation? *Current Pharmaceutical Design.* 2011; 17(1): 47-58. doi: 10.2174/138161211795049804

12. Dundar O, Yoruk P, Tutuncu L. Longitudinal study of platelet size changes in gestation and predictive power of elevated MPV in development of preeclampsia. *Prenat Diag.* 2008; 28: 1052-1056. doi: 10.1002/pd.2126
13. Beyan C, Kaptan K, Ifran A. Platelet count, mean platelet volume, platelet distribution width, and plateletcrit do not correlate with optical platelet aggregation responses in healthy volunteers. *J Thromb Thrombolysis.* 2006; 22(3): 161-164.
14. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia.* 2010; 14: 28-32.

* * *