

# Високий вміст фібриногену у вагітних – патологія чи гіпердіагностика?

**С. Ст. Леуш**

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Збільшення вмісту фібриногену (ФГ) під час вагітності вважають захисним механізмом проти кровотечі під час пологів. Підвищення концентрації ФГ посилює агрегацію еритроцитів, в'язкість плазми крові, мікросудинний опір – постійні елементи патогенезу артеріальної гіпертензії, інсульту, ішемічної хвороби серця. Також її пов'язують зі зростанням імовірності розвитку преєклампсії та інсульту з подальшими неврологічними розладами.

Крім беззаперечного значення для гемостазу, ФГ наряду пов'язаний з кількома фізіологічними і патофізіологічними станами, як-от інфекція, загоєння ран, пухлинний процес і тяжкість атеросклерозу. Також йому належить вирішальна роль у розвитку вагітності. Материнський ФГ необхідний для прогресу вагітності, оскільки стабілізує матково-плацентарне сполучення на фібриноідному шарі плодово-материнського стику. Повідомлень про дослідження патологічних форм ФГ в Україні не знайдено.

**Мета дослідження:** порівняння показників концентрації ФГ та пов'язаних з ним елементів системи згортання крові вагітних і роділь у різних гестаційних термінах та після пологів.

**Матеріали та методи.** Досліджували кров з літкової вени 30 роділь у терміні гестації 22–27 тиж (екстремально передчасні пологи (ЕПП) – I група), 37 роділь у терміні 28–34 тиж (ранні передчасні пологи (РПП) – II група) та 40 роділь з гестаційним терміном 37–41 тиж (група контролю (ГК) – III група). У зібраних зразках визначали вміст ФГ, D-димер (Dd), протромбіновий індекс (ПІ), активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), а також рівні гемоглобіну (Hb), гематокриту (Ht) та загального білка (ЗБ) плазми крові.

Усі роділлі були госпіталізовані в активній фазі I періоду пологів і не отримували інфузійної терапії. У термінах гестації, відповідних ЕПП, РПП та ГК, обстежено по 10 вагітних, що перебували на амбулаторному обліку у Перинатальному центрі, для порівняння досліджуваних показників поза пологовою діяльністю.

Показники біохімічної коагулограми вивчали на напівавтоматичному коагулометрі Helena C-2 (Helena Biosciences, Велика Британія).

**Результати.** Вміст ФГ зростав від  $4,2 \pm 0,56$  г/л у терміні 22–27 тиж до  $4,4 \pm 0,57$  г/л напередодні пологів з розбіжністю від 3,5 до 5,0 г/л. Серед усіх роділь концентрація ФГ була нижчою за 4,5 г/л, відповідно по групах:  $4,5 \pm 0,81$ ;  $4,1 \pm 0,74$  та  $4,1 \pm 0,65$  г/л ( $p < 0,05$ ). Через 24 год після розродження концентрація ФГ у ГК зросла до  $5,0 \pm 0,82$  г/л, а через 48 год – до  $5,3 \pm 1,19$  г/л, що перевищувало показники роділь груп ЕПП та РПП та вагітних цих же термінів, де найвищий показник становив  $4,5 \pm 0,81$  г/л у групі ЕПП ( $p < 0,05$ ).

Зростання показника Dd зі збільшенням терміну вагітності спостерігалось у всіх вагітних (від  $274 \pm 133,3$  до  $501 \pm 174,7$  мкг/л). Воно продовжилось протягом першої післяпологової доби – до  $685 \pm 157,5$  мкг/л, знизилось на другу добу –  $429 \pm 198,9$  мкг/л ( $p < 0,05$ ), наближаючись до показників груп ЕПП та РПП ( $487 \pm 267,0$  та  $397 \pm 202,3$  мкг/л;  $p > 0,05$ ) і вагітних таких самих термінів.

Показники вмісту Hb знизились до  $106 \pm 8,9$  г/л, а Ht – до  $35 \pm 6,1\%$  з прогресуванням вагітності. У роділь групи ПІ вони були вірогідно вищі за показники вагітних відповідних термінів, зростаючи на другу добу після пологів –  $110 \pm 6,7$  г/л та  $41 \pm 3,1\%$ .

У клінічних групах не було значних крововтрат. У всіх вагітних і роділь показники АЧТЧ та ПІ відрізнялись у межах від  $27,0 \pm 3,51$  с до  $35,4 \pm 3,43$  с та від  $88 \pm 4,8\%$  до  $101 \pm 5,2\%$  відповідно.

**Висновки.** 1. Поступове зростання концентрації фібриногену (ФГ) зі збільшенням терміну вагітності від  $4,2 \pm 0,56$  г/л у 22–27 тиж до  $4,4 \pm 0,57$  г/л до терміну пологів свідчить про підвищення рівня ФГ у здорових вагітних як про адаптаційну відповідь організму на формування додаткового судинного русла.

2. Надмірне зростання рівня ФГ є наслідком гемоконцентрації, а не абсолютної гіперфібриногенемії, і може бути ознакою патологічних процесів, в основі яких лежить гіповолемія. При екстремально передчасних пологах (ЕПП) концентрація ФГ у роділь становила  $4,5 \pm 0,81$  г/л. Більш високі значення ФГ, гемоглобіну та гематокриту у роділь з ЕПП, ніж у вагітних у ті самі терміни, є свідченням недостатньої гемодилуції, що можна розглядати як один із патогенетичних механізмів передчасної пологової діяльності.

3. Лабораторні показники стану системи згортання крові – АЧТЧ, ПІ – за відсутності кровотечі діагностичного значення не мають.

**Ключові слова:** фібриноген, фібриноліз, гемодилуція, гіповолемія, передчасні пологи.

## High fibrinogen content in pregnant women – pathology or overdiagnosis?

**S. S. Leush**

An increased fibrinogen (FG) concentration during pregnancy is considered a protective mechanism against bleeding during childbirth. An enlarged amount of FG increases the aggregation of erythrocytes, blood plasma viscosity, microvascular resistance – permanent elements of the pathogenesis of arterial hypertension, stroke, coronary heart disease. It is also associated with an increased likelihood of development of preeclampsia and stroke with subsequent neurological disorders.

In addition to its undeniable importance for hemostasis, FG is directly related to several physiological and pathophysiological conditions, such as infection, wound healing, tumorigenesis, and the severity of atherosclerosis. It also has a decisive role in the development of pregnancy. Maternal FG is necessary for the progress of pregnancy, as it stabilizes the utero-placental connection at the fibrinoid layer of the fetal-maternal junction. No reports on the study of pathological forms of FG in Ukraine were found.

**The objective:** to compare the indicators of FG concentration and related elements of the blood coagulation system of pregnant and parturient women in different gestational periods and after childbirth.

**Materials and methods.** Blood components from the ulnar vein of 30 women in labor at a gestation period of 22–27 weeks (extremely preterm birth (EPB) – I group), 37 women in labor at a term of 28–34 weeks (early preterm birth (PB) – II group) and 40 women with gestational period 37–41 weeks (control group (CG) – III group) was studied. In the collected samples the content of FG, D-dimer (Dd), prothrombin index (PI), activated partial thromboplastin time (APTT), as well as the levels of hemoglobin (Hb), hematocrit (Ht) and total protein (TP) of the blood plasma were determined.

All women in labor were hospitalized in the active phase of the I labor period and did not receive infusion therapy. In terms of gestation, corresponding to EPB, early PB and CG, 10 pregnant women who were on outpatient registration at the Perinatal Center were examined for comparison of the studied indicators outside of labor.

Indicators of the biochemical coagulogram were studied on a Helena C-2 semi-automatic coagulometer (Helena Biosciences, Great Britain).

**Results.** The FG concentration increased from  $4.2 \pm 0.56$  g/l in the term 22–27 weeks to  $4.4 \pm 0.57$  g/l before delivery with a diapason of 3.5 to 5.0 g/l. In all parturients, the FG concentration was lower than 4.5 g/l, respectively by group:  $4.5 \pm 0.81$ ;  $4.1 \pm 0.74$  and  $4.1 \pm 0.65$  g/l ( $p < 0.05$ ). In 24 hours after delivery the FG concentration increased in CG to  $5.0 \pm 0.82$  g/l, and after 48 hours – to  $5.3 \pm 1.19$  g/l, which exceeded the indicators of parturients of the EPB and early PB groups and pregnant women of these same terms, in which the highest indicator was  $4.5 \pm 0.81$  g/l in the EPB group ( $p < 0.05$ ).

An increase in the Dd index with growing gestational age was observed in all pregnant women (from  $274 \pm 133.3$  to  $501 \pm 174.7$   $\mu\text{g/l}$ ). It continued during the first postpartum day – up to  $685 \pm 157.5$   $\mu\text{g/l}$ , decreased on the second day –  $429 \pm 198.9$   $\mu\text{g/l}$  ( $p < 0.05$ ), approaching the indicators of the EPB and early PB groups ( $487 \pm 267.0$  and  $397 \pm 202.3$   $\mu\text{g/l}$ ;  $p > 0.05$ ) and pregnant women of the same term.

Hb decreased to  $106 \pm 8.9$  g/l, and Ht – to  $35 \pm 6.1\%$  with the progression of pregnancy. In parturients of the PB group, they were probably higher than the indicators of pregnant women of the corresponding terms, increasing on the second day after delivery –  $110 \pm 6.7$  g/l and  $41 \pm 3.1\%$ .

There was no significant blood loss in the clinical groups. In all pregnant and parturient women the APTT and PI indicators varied from  $27.0 \pm 3.51$  s to  $35.4 \pm 3.43$  s and from  $88 \pm 4.8\%$  to  $101 \pm 5.2\%$ , respectively.

**Conclusions.** 1. A gradual increase in the fibrinogen (FG) concentration with increasing gestational age from  $4.2 \pm 0.56$  g/l in 22–27 weeks to  $4.4 \pm 0.57$  g/l by the time of delivery indicates an increase in the level of FG in healthy pregnant women as an adaptive response of the body to the formation of an additional vascular system.

2. An excessive FG increase is a consequence of hemoconcentration, not absolute hyperfibrinogenemia, and may be a sign of pathological processes underlying hypovolemia. In case of extremely preterm birth (EPB), the concentration of FG in the parturient was  $4.5 \pm 0.81$  g/l. Higher values of FG, hemoglobin, and hematocrit in parturients with EPB than in pregnant women at the same term are evidence of insufficient hemodilution, which can be considered as one of the pathogenetic mechanisms of premature labor.

3. Laboratory indicators of the blood coagulation system – APTT, PI – in the absence of bleeding have no diagnostic value.

**Keywords:** fibrinogen, fibrinolysis, hemodilution, hypovolemia, premature birth.

Нормальній вагітності властивий помірний, але помітний ріст концентрації фібриногену (ФГ) [5, 11]. Цей ріст та його причини вивчають вже понад 60 років [20]. Певний ступінь гіперкоагуляції, що спостерігається під час вагітності, пов'язують зі зростанням у вагітних вмісту факторів II, VII, IX, X, але особливо з ФГ або фактора I, і вважають захисним механізмом проти кровотечі під час пологів [18].

Водночас зі збільшенням концентрації ФГ зростає агрегація еритроцитів, в'язкість плазми, мікросудинний опір – постійні елементи патогенезу артеріальної гіпертензії, інсульту, ішемічної хвороби серця [24, 27]. Стосовно акушерського погляду на проблему гіперфібриногенемії, то її зв'язують з більш високою імовірністю розвитку постнатальних тромбозів [32], прееклампсії [2, 33] та інсульту з подальшим розвитком неврологічних розладів [21].

ФГ – попередник фібрину – це великий глікопротеїн (340 кДа), складений з трьох подвоєних поліпептидних ланцюжків, що їх позначають як  $\text{A}\alpha$ -,  $\text{B}\beta$ - та  $\gamma$ -ланцюжки. Кожна молекула ФГ має стрижневу структуру розмірами  $9 \times 47,5 \times 6$  нм з центральним E-доменом, до якого приєднані два зовнішні D-домени [1, 14, 16].

Ці ланцюжки ФГ кодовані трьома паралогічними генами (FGA, FGB, FGG), згрупованими від центро-

мера до теломера у межах приблизно 50 тис. пар основ (kb) на 4-й хромосомі. Мутація в одному з трьох кодуючих ланцюжків генів призводить до порушення синтезу і з'єднання ланцюжків, або до структурно ненормального ФГ [13, 30].

В умовах фізіологічного рН заряд молекули ФГ негативний (ізоелектрична точка при рН 5,8) [15]. ФГ є одним з основних елементів тромбів, що утворюються під час кровоспинної реакції [17]. Крім цього беззаперечного значення для гемостазу, ФГ напряму пов'язаний з кількома фізіологічними і патофізіологічними станами, як-от інфекційний процес, загоєння ран, пухлинний ріст і тяжкість атеросклерозу. Також вважають, що ФГ належить вирішальна роль у прогресуванні вагітності, оскільки він підтримує гемостатичний баланс і стабілізує матково-плацентарне сполучення на фібриноідному шарі, знайденому на плодово-материнському стику [22].

Нормальна концентрація ФГ у плазмі крові становить 1,80–4,50 г/л. Це третій після альбумінів та гамма-глобулінів білок плазми. Період пів життя концентрату ФГ становить 80 год. Відомо понад 245 варіантів вроджених фібриногенемій. Багато які з них можуть бути безсимптомними [8, 38].

Вроджена афібриногенемія – це орфанне захворювання з частотою 1–2 на 1 000 000, переважно у мусульманських країнах [6]. Уперше було описане у 1920 р. F. Rabe, E. Solomon у 9-річного хлопчика [35]. Перший генетичний варіант афібриногенемії описано M. Neerman-Arbez у 1999 р. у швейцарській родині [29].

Гіпофібриногенемію розглядали як наслідок надмірної інфузії або коагулопатії споживання [12], хоча ще 1935 р. вперше повідомлено про вроджену гіпофібриногенемію [28].

Дисфібриногенемія («фібриноген Детройт») описана у 1968 р. [9] у пацієнтки віком 17 років з надмірними менструальними кровотечами. Генетично – носійство порушеного аргінін-19-серинового зв'язку  $\alpha$ -ланцюжка. Люди з дефектним ФГ очікувано страждають від кровотеч. Парадоксально, але приблизно у 10% з них виявляють артеріальні та венозні тромбози [8, 41].

Також таким пацієнткам властиве невиношування. Овуляція, запліднення та імплантація бластоцисти до маткової стінки у афібриногенемічних жінок відбуватися може. Однак всі вагітності у цих пацієнток завершилися спонтанними викиднями [6, 23]. Вагітність з вродженою гіпофібриногенемією рідкісна і також пов'язана з вкрай високим ризиком.

Китайські дослідники [10] у результаті ретельного літературного пошуку нарахували лише 10 повідомлень про вагітність з таким типом розладу від 1961 р. майже до сьогодні (щоправда, потім вони ж протягом 5 років примудрилися у самому лише 22-мільйонному Пекіні розродити 12 разів 11 таких вагітних, що підкреслює «особливості» китайської статистики).

Станом на 01.06.2020 р. База даних варіантів людського фібриногену (<http://site.geht.org/base-fibrinogene>) містить понад 1215 індивідуалізованих молекулярних порушень ФГ, серед них 626 мутацій в  $\alpha$ -ланцюжках, 154 – у  $\beta$ - і 435 мутацій у  $\gamma$ -ланцюжках [1].

Частка вроджених дисфібриногенемій невідома, оскільки значна їхня частина безсимптомна. Розрахунково у світі їх приблизно 15 на 100 000 населення, точні результати наводить лише Словаччина – 37,5 на 100 000 [6, 7, 38, 39]. Усі без виключення клінічні та експериментальні повідомлення про вагітності на тлі «дисфібриногенемій» стосуються гіпо- та афібриногенемії.

Не вдалося знайти бодай найменші, хоча б приблизні показники «фібринопатій», особливо зі зростанням вмісту ФГ, по Україні.

На такому тлі з року у рік частіше до Перинатального центру м. Києва вагітних госпіталізують після діагностики і вже з призначеним колегами-гематологами лікуванням «гіперфібриногенемії». Усі вони піддані різним гематологічним обстеженням з метою пошуку схильності до гіперкоагуляції та тромбозів, отримуючи лікування, спрямоване на корекцію показників коагуляції. Найчастіше їх лікують низькомолекулярними гепаринами, дезагрегантами, глюкокортикоїдами, нерідко – немедикаментозними засобами.

Як приклад – витяг із консультативних висновків вагітної, що спостерігалася гематологом з терміну вагітності 28 тиж. У якості діагнозу застосовано формулювання «підвищений вміст фібриногену». Основні

лабораторні показники у послідовності надходження: протромбіновий індекс (ПІ) – 85, 95, 90%, ФГ – 6,1; 7,0; 6,5 г/л, час рекальфікації плазми – 55, 65, 68,5 с. На підставі цього призначено лікування етамзілатом, транексамовою кислотою, дипіридамолом, метилпреднізолоном, еноксапарином.

У статті наведено результати роботи з обліку показників згортання крові та фібринолізу у вагітних різних термінів, роділь та породіль, зосередившись на концентрації ФГ у плазмі крові.

**Мега дослідження:** порівняння показників концентрації ФГ та пов'язаних з ним елементів системи згортання крові вагітних і роділь у різних гестаційних термінах та після пологів.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконано на базі кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця – у КНП «Перинатальний центр м. Києва». Затверджене протоколом біоетичної комісії № 163 від 07.11.2022 р.

У дослідженні використовували кров з ліктьової вени 30 роділь у терміні гестації 22–27 тиж (екстремально передчасні пологи (ЕПП) – I група), 37 роділь у терміні 28–34 тиж (ранні передчасні пологи (РПП) – II група) та 40 роділь з гестаційним терміном 37–41 тиж (група контролю (ГК) – III група).

У зібраних зразках визначали показники ФГ, D-димеру (Dd), протромбінового індексу (ПІ), активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), а також рівні гемоглобіну (Hb), гематокриту (Ht) та загального білка (ЗБ) плазми крові.

До дослідження було включено здорових роділь віком від 18 до 35 років з природним настанням вагітності, спонтанним початком пологової діяльності. Вони не застосовували протягом вагітності медикаментів, що могли б викривити показники системи коагуляції.

Жінок з діагностованим цукровим діабетом, преєклампсією, тяжкою анемією, захворюваннями печінки та жовчовивідних шляхів, патологією сечовидільної системи, пухлинами матки, тривалим безводним проміжком та перинатальною інфекцією до дослідження не включали.

Критеріями виключення також були кровотеча під час пологів та доведений об'єктивними методами дистрес плода.

Усі роділлі з ЕПП та РПП були госпіталізовані в активній фазі I періоду пологів і ніякої токолітичної терапії не отримували. У термінах вагітності, відповідних ЕПП, РПП та ГК, обстежено за наведеними показниками по 10 вагітних, що перебували на амбулаторному обліку у спеціалізованій консультації Перинатального центру для порівняння досліджуваних показників поза зв'язком з пологовою діяльністю.

Показники біохімічної коагулограми визначали на напівавтоматичному коагулометрі Helena C-2 (Helena Biosciences, Велика Британія).

Статистичне оброблення результатів виконано шляхом варіаційного та альтернативного аналізів із застосуванням *t*-критерію Стьюдента та кутового перетворення  $\phi$  Фішера за вірогідності  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ  
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

У процесі виконання дослідження системи коагуляції та фібринолізу під час передчасних пологів (ПП) [3] серед низки отриманих лабораторних показників було виявлено більш низьку концентрацію ФГ у роділь у термінах 28–34 тиж порівняно з показниками при ЕПП (22–27 тиж) і своєчасних пологах (37–41 тиж). Таку саму тенденцію спостерігали і стосовно D-димеру.

Продовжуючи вивчення коагуляційного гомеостазу під час ПП, окрім вже зазначеної зниженої концентрації ФГ та D-димеру у вагітних у термінах 28–34 тиж, у роділь всіх груп були зафіксовані такі середні значення: АЧТЧ – відповідно по групах: 30,7±2,34; 29,9±4,03 с та 39,4±3,43 с (p>0,05) та ПІ – відповідно 90±12,6; 88±4,8% та 95±9,4% (p>0,05). Тобто, лабораторні показники, що зазвичай використовують як контрольні при кровотечі, не мали вірогідних відмінностей під час своєчасних та передчасних пологів.

Найвищі показники протеїнемії та Ht серед роділь з групи ЕПП можуть мати подвійне пояснення: з одного боку, що менший термін вагітності, то менш вираженою мала б бути гемодилуція. З іншого боку, саме при найменших термінах на час розродження було виявлено значну гіповолемію. Ht у роділь групи ЕПП вищий порівняно з групою РПП та родільями у ГК (42±4,6; 39±7,1% та 37±5,5%; p<0,05). Невірогідно відрізнялися у групах концентрації Hb (118±12,4; 109±16,8 г/л та 112±6,7 г/л; p>0,05) та ЗБ (72,9±5,37; 69,7±5,20 г/л та 66,7±5,42 г/л; p>0,05). Хоча абсолютні значення переважали серед показників у групі ЕПП.

На підставі отриманих результатів дійшли висновку про більшу вираженість гіповолемії та гемоконцентрації у роділь під час ЕПП. У разі, якби вони мали показники Ht у межах 37% або навіть 39%, розрахункові рівні Hb, протеїнемії та фібриногенемії могли становити відповідно 104,0 або 109,6 г/л, 64,2 або 66,9 г/л та 4,0 або 4,2 г/л. Відтак мова може вестися про приховану через гемоконцентрацію анемію у роділь групи ЕПП, про ймовірну диспротеїнемію у них же, але ніяк не про «підвищення рівня фібриногену», яке можна фіксувати у повідомленнях.

За верхню межу норми ФГ у зроблених розрахунках взято 4,5 г/л – величину показника, обґрунтованого у дослідженні М. W. Besser, S. G. MacDonald (2016). Також показник 4,5±0,72 г/л як норму ФГ на межі I–II триместрів нормальної вагітності встановили О. С. Загородня та співавтори (2018).

Щодо довідникової лабораторної норми ФГ у межах 2–4 г/л, зауважимо, що більшість гемостатичних референтних інтервалів виведено, як правило, на підставі обстеження зразків крові від молодих здорових людей, переважно чоловіків і невагітних жінок [36, 40]. Отже, вони не відповідають акушерським умовам, що може перешкоджати діагностиці та лікуванню кровоспинних розладів у вагітних.

Серед обстежених пацієнток концентрацію ФГ понад 4,5 г/л виявлено у 17 (56,7%) у терміні 22–27 тиж гестації, у 15 (40,65%) – у 28–34 тиж та в 11 (27,5%) – зі своєчасними пологами. Різниця вірогідна у порівнянні груп ПП між собою та з контролем (табл. 1).

Результати у вагітних мали передбачуване спрямування: відповідно до терміну вагітності вміст розчинного ФГ поступово зростав від 4,2±0,56 г/л у терміні 22–27 тиж до 4,4±0,57 г/л напередодні пологів (p>0,05). Привернула увагу помітна дисперсія серед всіх груп вагітних, що свідчить про значну розбіжність значень у варіаційних рядах (найменше значення – 3,5 г/л, найбільше – 5,0 г/л).

Серед роділь такої залежності не виявлено – середня концентрація ФГ у всіх групах була нижчою за прийняту для цього дослідження граничну величину 4,5 г/л. Залежність у пологах була зворотною – що більшим був термін вагітності на час пологів, то нижчою – концентрація ФГ (відповідно по групах: 4,5±0,81; 4,1±0,74 г/л та 4,1±0,65 г/л).

Низка досліджень наводять результати вагітних у динаміці збільшення терміну гестації, переважно завершуючи спостереження у термінах доношеності або у ранній післяпологовий період. Було простежено, які зміни коагуляційних показників відбувалися упродовж двох діб післяпологового спостереження серед здорових породіль (ГК). Через 24 год після розродження у них зросла концентрація ФГ до 5,0±0,82 г/л, а че-

Таблиця 1

**Коагуляційні показники у групах обстежених жінок, M±m**

Показник	В(вагітні) Р(роділлі)	Термін вагітності, тиж			Післяпологовий період у ГК, n=40	
		22–27, n=30	28–34, n=37	37–41, n=40	24 год	48 год
ФГ, г/л	В	4,2±0,56	4,0±0,43	4,4±0,57	-	-
	Р	4,5±0,81*	4,1±0,74	4,1±0,65*	5,0±0,82#	5,3±1,19#
D-димер, мкг/л	В	274±133,3	327±182,6	501±174,7	-	-
	Р	487±267,0*	397±202,3	622±280,4*	685±157,5	429±198,9#
АЧТЧ, с	В	32,0±4,10	27,0±3,51	30,3±6,48	-	-
	Р	30,7±2,34	29,9±4,03	35,4±3,43	32,3±5,22	28,7±3,13
ПІ, %	В	91± 5,4	93±4,7	90±8,6	-	-
	Р	90±12,6	88±4,8	95±9,4	93±4,7	101±5,2

Примітки: \* – відмінність є вірогідною при порівнянні з вагітними відповідного терміну;

# – відмінність є вірогідною при порівнянні з допологовими значеннями.

Розподіл ознак гемоконцентрації залежно від терміну вагітності, М±m

Показник	В (вагітні) Р (роділлі)	Термін вагітності, тиж			Післяпологовий період у ГК, n=40	
		22–27 тиж, n=30	28–34 тиж, n=37	37–41 тиж, n=40	24 год	48 год
Загальний білок, г/л	В	66,3±6,81	70,7±5,28	69,0±7,03	-	-
	Р	72,9±5,37*	69,7±5,20	66,7±5,42	70,4±6,70	72,4±5,39*
Гемоглобін, г/л	В	110±10,6	107±4,9	106±8,9	-	-
	Р	118±12,4*	109±16,8	112±6,7*	104±12,0#	110±6,7
Гематокрит, %	В	40±4,6	43±7,1	35±6,1#	-	-
	Р	42±3,2	41±5,3	37±4,1#	39±4,7	41±3,1

Примітки: \* – відмінність є вірогідною при порівнянні з вагітними відповідного терміну;

# – відмінність є вірогідною при порівнянні з допологовими значеннями і поміж групами.

рез 48 год – до 5,3±1,19 г/л, що вірогідно перевищувало всі показники, отримані від роділь груп ЕПП та РПП та від вагітних у відповідні терміни – найбільший показник становив 4,5±0,81 г/л у групі ЕПП (p<0,05).

Зростання показника D-димеру у міру збільшення терміну вагітності також спостерігалось і при передчасному розродженні, і у вагітних відповідних термінів. Воно продовжилося у здорових породіль до найвищого значення у даному спостереженні протягом першої післяпологової доби – 685±157,5 мкг/л (p<0,05), після чого на другу добу уповільнилося – 429±198,9 мкг/л, не відрізняючись вірогідно від показників груп ЕПП та РПП (487±267,0 та 397±202,3 мкг/л відповідно; p>0,05), але вірогідно перевищило показники вагітних у термінах 22–27 тиж (274±133,3 мкг/л) та 28–34 тиж (327±182,6 мкг/л) (p<0,05).

Зростання концентрації ФГ після пологів з одночасним зниженням концентрації D-димеру потребує обґрунтування. Якщо розглядати D-димер як ознаку тромбоутворення, на чому наголошують, пояснюючи зростання його вмісту при всіх клінічних зрушеннях у бік тромбозу, то зниження концентрації D-димеру було б легко сприймати як свідчення зупинки або, щонайменше, сповільнення тромбоутворення. Якби не синхронне зростання вмісту ФГ, яке також розглядають як ознаку гіперкоагуляції.

Цьому пояснення таке: після народження плода і зникнення потреби у забезпеченні додаткового матково-плацентарного русла автоматично зникає необхідність у збереженні гемодилуентного стану. Законна крововтрата під час пологів і додатково до неї перерозподіл водної фази крові протягом двох діб після пологів спричинює помітне зростання концентрації ФГ, що не може бути пояснене раптовим посиленням його синтезу.

Можна припустити, що вивільнений ФГ надходив з активованих тромбоцитів [26], а не синтезувався печінкою, на що могло б знадобитися не менше 4–5 діб. Синхронне зниження концентрації D-димеру є показником уповільнення процесу фібринолізу, про посилення якого свідчило стрімке зростання вмісту D-димеру протягом вагітності. У такі самі терміни до пологів і у післяпологовий період відстежено параметри АЧТЧ та ПІ. У клінічних групах не було значних крововтрат, тому вірогідних змін значень АЧТЧ та ПІ не виявлено.

Зміни, що відбувалися у процесі пологів та у післяпологові дві доби з показниками загальної протеїнемії, вмісту гемоглобіну та гематокритного числа, які було розглянуто як вірогідні індикатори регуляції волемії, наведено у табл. 2.

Нт у роділь групи ЕПП вищий порівняно з групою РПП та родільями ГК при невірогідних відмінностях у концентраціях Нв та ЗБ. З цього можна зробити висновок про переважання гіповолемії та гемоконцентрації у роділь з передчасними, особливо екстремально передчасними пологами.

Певна симетричність волемії та концентрації ФГ свідчить про зв'язок між цими явищами. Важливим наслідком гемоконцентрації стає зміна реологічних властивостей крові через зростання в'язкості плазми та агрегаційної здатності еритроцитів, яка проявляється по-різному при різних швидкостях кровотоку [37].

Причому швидкість кровотоку не єдиний визначальний фактор реології, також мають значення величини Нт, концентрації білків глобулінової фракції, першою чергою – ФГ [34]. Було виявлено позитивний кореляційний зв'язок між зростанням Нт і рівнем ФГ у плазмі крові та індексом агрегації еритроцитів [4, 19].

Усі намагання віднайти інформацію про зростання концентрації ФГ як про самостійну нозологічну форму, що припускало б існування підстав для лікування «підвищеного вмісту фібриногену», не мали успіху. Про зростання вмісту ФГ мова йде лише щодо його участі у патологічних процесах – від вже згаданих вище ускладнень до значення у психічному стресі і взагалі у симпатоадреналових реакціях [26], різноманітних неврологічних і вестибулярних розладах [42], цукровому діабеті [31, 34], протозойних інвазіях, зокрема у вагітних [25].

У британському огляді [32] питання тромбозів при різних нозологіях, а також під час вагітності, розглянуто й узагальнено як прояв збільшення активності антифібринолітичної складової коагуляційної рівноваги. Принаймні у вивчених джерелах від початку 60-х років минулого століття приділяли увагу антифібринолітичним білкам, але не простому підвищенню вмісту ФГ.

В одному з джерел (Egbert K.O. Kruihof, 1987) наведеного вище огляду зазначено, що іноді майже двократне підвищення протягом вагітності рівня ФГ та продуктів деградації фібрину свідчить про те, що

фібринолітична система залишається функціонально активною і суперечить тогочасним уявленням про її показове пригнічення протягом вагітності. Далі автор дав власний коментар про те, що зміни у системі коагуляції/фібринолізу протягом вагітності складніші, ніж на той час уявляли, і про те, що фізіологічне значення і механізми запуску цих змін незрозумілі.

Усе наведене зберегло свою актуальність до сьогодні.

### ВИСНОВКИ

1. Поступове підвищення концентрації фібриногену (ФГ) зі збільшенням терміну вагітності від  $4,2 \pm 0,56$  г/л у 22–27 тиж до  $4,4 \pm 0,57$  г/л до терміну пологів свідчить про підвищення вмісту ФГ у здорових

вагітних як про адаптаційну відповідь організму на формування додаткового судинного русла.

2. Надмірне підвищення рівня ФГ є наслідком гемоконцентрації, а не абсолютної гіперфібриногенемії, і може бути ознакою патологічних процесів, в основі яких лежить гіповолемія. При екстремально передчасних пологах (ЕПП) концентрація ФГ у роділь становила  $4,5 \pm 0,81$  г/л. Більш високе значення ФГ у роділь з ЕПП, ніж у вагітних у ті самі терміни, є свідченням недостатньої гемодилуції у них, що можна розглядати як один із патогенетичних механізмів передчасної пологової діяльності.

3. Лабораторні показники стану системи згортання крові – АЧТГ, ПІ – за відсутності кровотечі діагностичного значення не мають.

### Відомості про автора

**Леуш Сергій Станіславович** – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства та гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 111-02-18. *E-mail: leushs9@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-1293-3305

### Information about the author

**Leush Serhii S.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 111-02-18. *E-mail: leushs9@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-1293-3305

### ПОСИЛАННЯ

- European Association for Haemophilia and Allied Disorders. Human fibrinogen database presentation [Internet]. 2017. Available from: <https://dbs.eahad.org/human-fibrinogen-home/human-fibrinogen-db/>.
- Zagorodnya OS; Leush SS, Dem'yanenko AS. The abundance of various indicators of homeostasis in the dynamics of the 1st and 2nd trimesters of gestation: Women's health. 2018;128(2):62-4. doi: 10.15574/HW.2018.128.62.
- Leush SS, Protsik MV. Hemostasis in the umbilical cord vessels in premature and extremely premature newborns. Ukr J Women Health. 2023;167(4):35-9.
- Agosti R, Clivati A, D'Ettore M, Ferrarini F, Somazzi R, Longhini E. Hematocrit dependence of erythrocyte aggregation. Clin Hemorheol Microcirc. 2016;8:913-24. doi: 10.3233/CH-1988-8612.
- Alvarado CS, Celis-López A, Guevara-Ríos E, García-Lázaro P, Lovato-Ríos P. Complicaciones hemorrágicas y trombóticas del embarazo: diagnóstico, prevención y tratamiento. An Fac Med. 2023;84(1):86-96. doi: 10.15381/anales.v84i1.23547.
- Bátorová A, Horváthová D, de Moerloose P, Neerman-Arbez M, Mistrík M. Fenotypová a genotypová analýza vrodenej hypofibrinogenémie a dysfibrinogenémie. Vnitř Lek. 2005;11:128.
- Bátorová A, Jankovicová D, Morongova A, Bubanska E, Prigancova T, Horakova J, et al. Inhibitors in severe hemophilia A: 25-year experience in Slovakia. Semin Thromb Hemost. 2016;42(5):550-62. doi: 10.1055/s-0036-1581107.
- Besser MW, MacDonald SG. Acquired hypofibrinogenemia: current perspectives. J Blood Med. 2016;7:217-25. doi: 10.2147/JBM.S90693.
- Blombäck M, Blombäck B, Mammen EF, Prasad AS. Fibrinogen Detroit-a molecular defect in the N-terminal disulphide knot of human fibrinogen? Nature. 1968;218(5137):134-7.
- Cai H, Liang M, Yang J, Zhang X. Congenital hypofibrinogenemia in pregnancy: a report of 11 cases. Blood Coagul Fibrinolysis. 2018;29(2):155-9. doi: 10.1097/MBC.0000000000000676.
- Carrillo-Mora P, García-Franco A, Soto-Lara M, Rodríguez-Vásquez G, Pérez-Villalobos J, Martínez-Torres D. Cambios fisiológicos durante el embarazo normal. Rev Fac Med (Méx). 2021;64(1):39-48. doi: 10.22201/fm.24484865e.2021.64.1.07.
- Casini A, Lukowski S, Quintard VL, Crutu A, Zak M, Regazzoni S, et al. FGB mutations leading to congenital quantitative fibrinogen deficiencies: an update and report of four novel mutations. Thromb Res. 2014;133(5):868-74.
- Casini A, Blondon M, Tintillier V, Goodyer M, Sezgin ME, Gunes AM, et al. Mutational epidemiology of congenital fibrinogen disorders. Thromb Haemost. 2018;118:1867-74. doi: 10.1055/s-0038-1673685.
- Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. Blood Rev. 2015;29(1):17-24. doi: 10.1016/j.blre.2014.09.003.
- Cieśla M, Adamczyk Z, Barbasz J, Wasilewska M. Mechanisms of fibrinogen adsorption at solid substrates at lower pH. Langmuir. 2013;29(23):7005-16. doi: 10.1021/la4012789.
- De Pablo-Moreno JA, Serrano LJ, Revuelta L, Sánchez MJ, Liras A. The Vascular Endothelium and Coagulation: Homeostasis, Disease, and Treatment, with a Focus on the Von Willebrand Factor and Factors VIII and V. Int J Mol Sci. 2022;23(15):8283. doi: 10.3390/ijms23158283.
- Feller T, Connell SDA, Ariëns RAS. Why fibrin biomechanical properties matter for hemostasis and thrombosis. J Thromb Haemost. 2022;20(1):6-16. doi: 10.1111/jth.15531.
- Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. Semin Thromb Hemost. 2003;29(2):125-30. doi: 10.1055/s-2003-38897.
- Higuchi M, Watanabe N. A rapid and accurate method for estimating the erythrocyte sedimentation rate using a hematocrit-corrected optical aggregation index. PLoS One. 2022;17(7):e0270977. doi: 10.1371/journal.pone.0270977.
- Hudson NE. Biophysical Mechanisms Mediating Fibrin Fiber Lysis. BioMed Res Int. 2017;2017:2748340. doi: 10.1155/2017/2748340.
- Ijäs P. Trends in the Incidence and Risk Factors of Pregnancy-Associated Stroke. Front Neurol. 2022;13:833215. doi: 10.3389/fneur.2022.833215.
- Iwaki T, Sandoval-Cooper MJ, Paiva M, Kobayashi T, Ploplis VA, Castellino FJ. Fibrinogen stabilizes placental-maternal attachment during embryonic development in the mouse. Am J Pathol. 2002;160(3):1021-34. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64923-1.
- Iwaki T, Castellino FJ. Maternal fibrinogen is necessary for embryonic development. Curr Drug Targets. 2005;6(5):535-9. doi: 10.2174/1389450054546006.
- Kamath S, Lip GYH. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. QJM. 2003;96(10):711-29. doi: 10.1093/qjmed/hcg129.
- Ken-Ezihuo SU, Barinaaziga SM, Chiatugu NI, Zacchaeus AJ. Comparative Study of Fibrinolytic Response Amongst Malarious Pregnant and Non Malarious Subjects in Rivers State, Nigeria. Int Blood Res Rev. 2020;11(2):34-45. doi: 10.9734/ibr/2020/v11i230128.
- Lazzarino AI, Hamer M, Gaze D, Collinson P, Rumley A, Lowe G, et al. The association between fibrinogen reactivity to mental stress and high-sensitivity cardiac troponin T in healthy adults. Psychoneuroendocrinol. 2015;59:37-48. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.05.002.
- Mandal M. Rheology of blood: biophysical significance, measurement, pathophysiology and pharmacologic therapy. World J Pharm Pharm Sci. 2016;5(6):2165-84. doi: 10.20959/wjpps20166-6985.
- de Moerloose P, Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders. Semin Thromb Hemost. 2013;39(6):585-95. doi: 10.1055/s-0033-1349222.
- Neerman-Arbez M, Honsberger A, Antonarakis SE, Morris MA. Deletion of the fibrinogen alpha-chain gene (FGA) causes congenital afibrinogenemia. J Clin Invest. 1999;103(2):215-8.
- Ozay M, Kara M, Keskin Z. Congenital afibrinogenemia in a newborn. SANAMED. 2022;17(3):185-8. doi: 10.5937/sanamed0-40292.
- Patel HV, Suple RS, Harshitha KP, Suple KR. Association of plasma fibrinogen and development of complications in type 2 diabetes mellitus. Int J Res Med Sci. 2023;11(5):1558-62. doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20231315.

32. Pechlivani N, Kearney KJ, Ajjan RA. Fibrinogen and Antifibrinolytic Proteins: Interactions and Future Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22):12537. doi: 10.3390/ijms222212537.
33. Póka R, Damjanovich P, Károlyi P, Miszti-Blasius K, Kerényi A, Kappelmayer J. Fibrinogen levels in pregnancy have a prognostic role in preeclampsia and in massive obstetric haemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;206:251-63. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.07.027.
34. Pryzwan T, Dolibog P, Kierszniok K, Pietrzyk B. Blood rheological properties and methods of their measurement. *Ann Acad Med Siles.* 2024;78:1-10. doi: 10.18794/aams/175727.
35. Rabe F, Solomon E. Ueber Faserstoffmangel im Blute bei einen Falle von Hämophilie. *Arch Klin Med.* 1920;132:240-4.
36. Réger B, Péterfalvi A, Litter I, Pótó L, Mózes R, Tóth O, Kovács GL, et al. Challenges in the evaluation of D-dimer and fibrinogen levels in pregnant women. *Thromb Res.* 2013;131(4):e183-7. doi: 10.1016/j.thromres.2013.02.005.
37. Risman RA, Paynter B, Percoco V, Shroff M, Bannish BE, Tutwiler V. Internal fibrinolysis of fibrin clots is driven by pore expansion. *Sci Rep.* 2024;14(1):2623. doi: 10.1038/s41598-024-52844-4.
38. Simurda T, Zolkova J, Kolkova Z, Loderer D, Dobrotova M, Skornova I, et al. Comparison of clinical phenotype with genetic and laboratory results in 31 patients with congenital dysfibrinogenemia in northern Slovakia. *Int J Hematol.* 2020;111(6):795-802. doi: 10.1007/s12185-020-02842-9.
39. Simurda T, Asselta R, Zolkova J, Brunclikova M, Dobrotova M, Kolkova Z, et al. Congenital Afibrinogenemia and Hypofibrinogenemia: Laboratory and Genetic Testing in Rare Bleeding Disorders with Life-Threatening Clinical Manifestations and Challenging Management. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(11):2140. doi: 10.3390/diagnostics11112140.
40. Szecsi PB, Jørgensen M, Klajnbard A, Andersen MR, Colov NP, Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb Haemost.* 2010;103(4):718-27. doi: 10.1160/TH09-10-0704.
41. Waghela S, Sharma S, Shah N, Uchil H, Ghildiyal R. Spectrum of afibrinogenemia: Bleeding to thrombosis-retrospective analysis of five patients. *Pediatr Hematol Oncol J.* 2024;9(1):15-7. doi: 10.1016/j.phoj.2023.12.007.
42. Zhang J, Zhao Y, Jing Y, Han L, Ma X, Yu L, et al. The plasma fibrinogen levels in the nitroglycerin-induced chronic migraine rat model and its association between migraine-associated vestibular dysfunction. *Front Neurol.* 2023;14:980543. doi: 10.3389/fneur.2023.980543.

*Стаття надійшла до редакції 29.05.2024. – Дата першого рішення 04.06.2024. – Стаття подана до друку 09.07.2024*