

УДК 618.3-06:616-005.1-08:612.616.31

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ

О.А. Федоренко, Н.Г. Белова, Н.А. Габитова, Л.А. Агаркова

НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии СО РАМН, Томск
E-mail: belova@rd4.tomsk.ru

PECULIARITIES OF HEMOSTASIS SYSTEM IN PREGNANT WOMEN WITH HYPERANDROGENISM

O.A. Fedorenko, N.G. Belova, N.A. Gabitova, L.A. Agarkova

Institute of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

Проведено обследование 92 беременных в возрасте от 18 до 35 лет со сроком беременности 28–30 недель. В 1-ю группу вошли 52 женщины с гиперандрогенией (ГА), 2-ю группу (контрольную) составили 40 соматически здоровых женщин с физиологическим течением беременности. При исследовании агрегационной способности тромбоцитов с использованием индукторов агрегации (адреналина, коллагена, АДФ) на агрегометре “Биола ЛА 230-2” выявлено достоверное увеличение функциональной активности тромбоцитов в 1-й группе пациенток с ГА по сравнению с контрольной, что подтвердилось показателями тромбоэластограмм и сочеталось со снижением антитромбогенного потенциала эндотелия сосудов, о чем свидетельствовало повышение уровня фактора Виллебранда в плазме крови. Изучение системы гемостаза выявило увеличение коагуляционного потенциала крови при беременности на фоне ГА, а изменения реологических и коагуляционных свойств крови матери являются одним из ключевых звеньев развития плацентарной недостаточности.

Ключевые слова: беременность, система гемостаза, гиперандрогения.

An examination of 92 pregnant women in the age of 18–35 years old was held on the 28–30 weeks of pregnancy. 1 group consisted of 52 woman with hyperandrogenism (HA), 2 group – 40 women with physiological pregnancy. During the study of aggregative thrombocyte ability using aggregation inductor (adrenaline, collagen, ADP) on aggregometer “Biola LA 230-2”, we revealed plausible increase of thrombocyte functional activity in 1 group patients with HA in compare with control group. This increase was confirmed by thromboelastogram indicators and combined with the decrease of antithrombotic potential of vessels endothelium, which in its turn was confirmed by increase of Willebrand factor level in blood plasma. The study of hemostasis system revealed increase in coagulative blood potential during pregnancy with HA, and modifications of rheological and coagulative blood properties of mothers are among key factors of placental

insufficiency development.

Key words: pregnancy, hemostasis system, hyperandrogenism.

Введение

Среди причин патологии репродуктивной функции женщин весьма значима роль гиперандрогении (ГА) – патологического состояния, обусловленного изменением секреции андрогенов, нарушением их метаболизма и связывания на периферии [3, 8].

В последние годы значительно вырос интерес к неклассическим формам врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) вследствие значительной их распространенности и негативного влияния на репродуктивную функцию женщин. Появился ряд работ, посвященных разработке диагностических критериев неклассических форм ВДКН и их дифференциальной диагностике с прочими ГА [2, 4].

Одним из патогенетических звеньев плацентарной недостаточности (ПН) при ГА является нарушение маточно-плацентарного кровотока на уровне микроциркуляции, которое во многом обусловлено изменением реологических и коагуляционных свойств крови матери [6, 7, 9]. Избыток андрогенов во время беременности ведет к стазу и склеротическим изменениям в микроциркуляторном русле, вследствие чего ухудшается кровоток в маточно-плацентарных сосудах и межворсинчатом пространстве [1, 5].

Целью данного исследования является выявление закономерностей нарушений гемостаза и их роли в развитии плацентарной недостаточности у женщин с гиперандрогенией надпочечникового генеза.

Материал и методы

Проведено когортное обследование 92 беременных в возрасте от 18 до 35 лет со сроком беременности 28–30 недель. В 1-ю группу вошли 52 женщины со стертыми формами ВДКН; 2-ю группу (контрольную) составили 40 соматически здоровых женщин с физиологическим течением беременности. Возраст женщин, принявших участие в исследовании, составил: в 1-й группе $26,6 \pm 3,5$ лет, в контрольной – $22,8 \pm 3,7$ лет. Возраст женщин с ГА статистически значимо отличался от группы контроля ($p < 0,05$), что свидетельствует о более поздней реализации репродуктивной функции у женщин с гормональными нарушениями. Диагноз ГА выставлялся на основании данных анамнеза, объективного исследования и показателей лабораторных исследований. Функциональную активность тромбоцитов и количественное содержание фактора Виллебранда исследовали с помощью двухканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов “Биола ЛА 230-2” и наборов реактивов фирмы “Ренам”. Агрегация тромбоцитов регистрировалась турбодиметрическим методом и методом, основанным на оценке среднего размера агрегатов в реальном времени. Взятие крови пациентам осуществляли утром, натощак. Исследования проводили на плазме, богатой тромбоцитами (БТП), содержащей примерно 200 клеток/нл, полученной по стандартной методике путем центрифугирования.

Подсчет количества тромбоцитов производили с помощью автоматического гематологического анализатора “MICROS ABX”. Интегральная оценка системы гемостаза у беременных женщин проводилась методом пьезоэлектрической гемовискозиметрии цельной венозной крови на гемокоагулографе ПГКМ-01 “Меднорд” (Россия). Прибор позволял оценить процессы гемокоагуляции, ретракции сгустка крови и фибринолиза в реальном времени с получением данных в течение 30–90 мин и графического изображения процесса на жидкокристаллическом дисплее прибора. Определяли основные количественные вязкостные характеристики сосудисто-тромбоцитарного звена, коагуляционного звена и фибринолиза: Ar – интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов; r – период реакции (время формирования активной протромбиназы); k – константа тромбина (время формирования активного тромбина); AM – фибрин-тромбоцитарная константа крови (структурные свойства сгустка, его максимальная плотность); T – время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (время тотального свертывания крови); F – суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка (фибринолитическая активность).

Статистический анализ проводили при помощи пакета программ Statistica 5.0 (StatSoft). Проверка нормальности распределения выборок проводилась с помощью W -критерия Шапиро–Уилки. Для каждого показателя в группах наблюдений вычислялись: среднее значение (M) и средняя ошибка средней величины (m). Значимость различий для выборок между двумя средними оценивалась по U -критерию Манна–Уитни. Различия между средними величинами в сравниваемых группах считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При исследовании сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза было выявлено повышение содержания в крови беременных женщин с ГА общего количества тромбоцитов в сравнении с контрольной группой. При этом увеличения спонтанной агрегационной способности тромбоцитов при беременности на фоне ГА не выявлено. Однако при исследовании агрегационной способности тромбоцитов с использованием индукторов агрегации (адреналина, коллагена, АДФ) выявлено достоверное увеличение полученных показателей в 1-й группе пациенток с ГА по сравнению с контрольной, что, безусловно, свидетельствует о повышенной функциональной активности тромбоцитов (табл. 1).

Отмечалось увеличение АДФ-, адреналин- и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов, на что указывало увеличение максимальной степени агрегации и максимальный размер образующихся тромбоцитарных агрегатов по отношению к показателям агрегатограмм женщин с неосложненным течением беременности. Активация агрегационной способности тромбоцитов у пациенток с ГА сочеталась со снижением антитромбогенного по-

Таблица 1

Показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у беременных женщин с ГА и ФПН

Показатели	Группы	
	I группа, n=52	II группа, n=40
Число тромбоцитов, $\times 10^9$	249,55	223,15
Спонтанная агрегация тромбоцитов, т, с	16,8	15,1
Агрегация тромбоцитов, стимулированная коллагеном, у.е.	74,81*	51,83
Агрегация тромбоцитов, стимулированная адреналином, у.е.	65,12*	57,36
Агрегация тромбоцитов, стимулированная АДФ, у.е.	63,78*	45,11
Фактор Виллебранда, у.е.	115,75*	77,15

Примечание: * – различия статистически значимы в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$).

Таблица 2

Показатели коагуляционного гемостаза у беременных с ГА

Показатели	Группы	
	I группа, n=52	II группа, n=40
Ортофенантролиновый тест	17,00*	8,00
ПТВ, с	14,8*	17,2
АПТВ, с	40,00*	49,50
Фибриноген, г/л	4,20*	3,40
XII-зависимый эуглобулиновый лизис, мин	14,00*	9,00

Примечание: * – различия статистически значимы в сравнении с нормой ($p < 0,05$).

Таблица 3

Показатели тромбоэластограммы у беременных с гиперандрогенией

Показатели	Группы	
	I группа, n=40	II группа, n=30
$r+k$, с 9–13	9,01*	12,30
$k+t$, с 34–53	42,40*	52,75
A+M ED 500–700	718,00*	550,50
T, с 40–60	46,00*	55,80
F, % 10–20	10,02*	15,20
Ar, ED 4–12	7,40*	11,00
Kk, ED 16–25	20,95	21,20

Примечание: * – различия статистически значимы в сравнении с нормой ($p < 0,05$).

тенциала эндотелия сосудов, о чем свидетельствовало повышение уровня фактора Виллебранда в плазме крови (табл. 1).

Фактор Виллебранда (ВФ) занимает узловое место во взаимодействии трех звеньев системы гемостаза – сосудистого, тромбоцитарного и коагуляционного и играет важнейшую роль как в процессе адгезии тромбоцитов, так и активации свертывания крови. Поскольку ВФ синтезируется в эндотелии сосудов, то повышение его уровня в плазме является одним из маркеров повреждения сосудистой стенки при различных претромботических со-

стояниях. Эндотелиальная дисфункция, важнейшим маркером которой является повышение уровня в крови фактора Виллебранда, была выявлена у 50% женщин 1-й группы по сравнению с контрольной. Средний показатель ФВ в 1-й группе, оставаясь в пределах нормальных значений, был статистически значимо выше, чем в группе контроля (табл. 1). В группе контроля эндотелиальной дисфункции не выявлено.

Одновременно с активацией агрегационной способности тромбоцитов было выявлено развитие гиперкоагуляционных сдвигов в свертывающей системе крови беременных с ГА. Снижение уровня ПТВ и АПТВ у женщин 1-й группы по сравнению с контрольной свидетельствует о большем повышении коагуляционного потенциала (табл. 2).

Уровень фибриногена, отражающий конечный этап свертывания крови, при беременности на фоне ГА статистически значимо выше, чем при физиологической беременности.

Об активации свертывания крови у беременных женщин с ГА свидетельствует увеличение ортофенантролинового теста, показатель которого в 2 раза превышает показатель этого теста у здоровых беременных (табл. 2). На фоне гиперкоагуляционных сдвигов одновременно наблюдалось угнетение фибринолитической активности крови у женщин 1-й группы, что характеризовалось увеличением времени XII-зависимого эуглобулинового лизиса в сравнении с показателями этого теста у беременных 2-й группы.

Показатели тестов оценки суммарной активности факторов крови, тестов оценки функциональной активности тромбоцитов на агрегометре подтверждались показателями тромбоэластограмм (табл. 3).

По данным тромбоэластограмм образование тромбина (константа коагуляции $r+k$), как и образование фибринового сгустка ($k+t$) в 1-й группе про-

исходит быстрее, чем в группе женщин с физиологическим течением беременности. Данные показатели свидетельствуют об относительной хронометрической гиперкоагуляции у женщин с ГА в сравнении с беременными без гормональных нарушений.

Реологические свойства образовавшегося сгустка (A+M) у женщин в группах с ГА свидетельствуют о более плотной его структуре, чем у женщин контрольной группы. Антикоагулянтная активность крови, отражаемая константой T, у женщин с ГА, по данным тромбоэластограмм, оказалась ниже, чем при физиологической беременнос-

ти, а значит тотальное свертывание крови у беременных с ГА происходит за меньший промежуток времени.

Перечисленные свойства крови свидетельствуют об увеличении коагуляционного потенциала крови при беременности на фоне ГА, а изменения реологических и коагуляционных свойств крови матери являются одними из ключевых звеньев развития плацентарной недостаточности.

Литература

1. Абдурахманова Р.А. Особенности течения беременности, исход родов и становление лактации у женщин с гиперандрогенией : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 22 с.
2. Башмакова Н.В., Дерябина Е.Г. Неклассическая врожденная дисфункция коры надпочечников в практике акушера-гинеколога // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – № 3. – С. 14–17.
3. Дедов И.И. Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы, дифференциальная диагностика и лечение : методич. пособие для врачей. – М., 2003. – 42 с.
4. Диш О.Г. Клинико-морфологические аспекты формирования плацентарной недостаточности при смешанных формах гиперандрогении : дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2007. – 155 с.
5. Йен С.С., Джаффе Р.Б. Физиология андрогенов у женщин // Репродуктивная эндокринология : пер. с англ. – М. : Медицина, 1998. – Т. 1. – С. 617–684.
6. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. – М. : Триад-Х, 2003. – 904 с.
7. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г. Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. – М. : Медицинское информационное агентство, 2001. – 247 с.
8. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии. – М. : Медпресс-информ, 2009. – 351 с.
9. Сидорова И.С., Макарова И.О. Клинико-диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности. – М. : Медицинское информационное агентство, 2005. – 295 с.

Поступила 10.06.2010