

УДК 618.3-008.06:616.152.2-005.1-08

СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО, ЦИТОКИНОВОГО, ГЕМОКОАГУЛЯЦИОННОГО ГОМЕОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ НА РАННИХ СРОКАХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ГЕСТАЦИИ

© 2014 Т.В. Табельская, И.С. Липатов, Н.А. Фролова, Ю.В. Тезиков

Самарский государственный медицинский университет

Поступила в редакцию 20.11.2014

В сравнительном аспекте проведено изучение сосудисто-тромбоцитарного, цитокинового, гемокоагуляционного гомеостаза у 42 здоровых беременных женщин в I триместре гестации, группу сравнения составили 33 здоровые небеременные женщины. Доказано, что при физиологической беременности комплекс факторов «физиологического повреждения» в виде неспецифической воспалительной реакции вследствие формирования гемохориального типа плацентации балансируется «механизмами гестационной адаптации», что и определяет перманентный характер компенсаторно-приспособительных процессов в эмбрио(фето)-плацентарном комплексе с патологической перестройкой при действии повреждающего фактора.

Ключевые слова: беременность, физиологическое повреждение, гестационная адаптация, активация эндотелия, тромбоциты, цитокины, апоптоз, воспалительная реакция

Для понимания механизмов осложненного течения беременности необходимо четкое представление о формировании физиологической гестации. Формирование нового сосудистого русла во время беременности тесно связано с гемохориальным типом плацентации, что и обуславливает альтерацию в области плодного яйца и соответствующую реакцию организма беременной [1, 2, 4]. Существует точка зрения, что повреждение в рамках физиологического процесса (нидация, плацентация, повреждение и перестройка маточно-плацентарных сосудов и др.) компенсируется механизмами гестационной адаптации [3, 5, 6, 15]. Однако соотношение этих процессов, их значение для формирования и течения беременности до настоящего времени не ясны.

Цель исследования: выявить направленность изменений гомеостаза в ранние сроки физиологической беременности.

Материал и методы исследования. Обследованы 42 здоровые беременные женщины в период от 7 до 12 нед. гестации (I – основная

группа) и 33 здоровые небеременные женщины (II – группа сравнения). Средний возраст в I группе составил $26 \pm 1,5$ лет, во II – $25 \pm 1,8$ лет. Все женщины основной группы были первобеременными.

Проводилось определение маркеров воспалительной реакции – ИЛ1 β , ИЛ6, ФНО α , ИФН γ , С-реактивного белка (СРБ), а также ИЛ4, ИЛ10; функциональной активности эндометрия – альфа-2-микроглобулина фертильности (АМГФ); сосудисто-эндотелиальных и гемостазиологических нарушений – фактора роста плаценты (ФРП), лимфоцитов CD95+, общего IgE, фибронектина (ФН), Д-димеров, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), количества тромбоцитов, их адгезивных и агрегационных свойств.

Уровни ИЛ1 β , ИЛ6, ФНО α , ИФН γ , ИЛ4, ИЛ10, СРБ, общего IgE, ФРП, АМГФ в сыворотке крови, плазменную концентрацию ФН определяли методом иммуноферментного анализа (ООО «Протеиновый контур»; «Вектор-Бест»; «Диатех-Э»; «P/D systems»; «Pharmacia diagnostika»; «АМГФ-Фертитест»). Идентификацию Л CD95+ осуществляли методом иммунофлюоресцентного анализа («МедБиоСпектор», Россия). Уровень Д-димеров, РФМК определяли с помощью протаминсульфатного теста по S. Niewiarowski, V. Gurevich (1968) и этанолового теста по H.I. Godal, U. Abildgaard (1971). Адгезивные свойства тромбоцитов определяли

Табельская Татьяна Викторовна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1. E-mail: tatyana.tabelskaya@mail.ru

Липатов Игорь Станиславович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1. E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru

Фролова Наталья Алексеевна, аспирантка

Тезиков Юрий Владимирович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1. E-mail: yra.75@inbox.ru

по ЛИПК (Одесская Т.А. с соавт., 1971), агрегационные – фотометрическим методом по G.V.R. Born (1962).

Результаты исследований подвергали статистической обработке с использованием параметрических (среднее арифметических величин и их среднее квадратическое отклонение ($M \pm \delta$), критерия Фишера-Стьюдента (t), показателя достоверности различия ($P < 0,05$) и непараметрических (коэффициент ранговой корреляции Спирмэна (r)) методов, корреляционного анализа [9, 10].

Результаты и их обсуждение. Результаты лабораторного тестирования выявили отличия между женщинами с физиологической гестацией

и здоровыми небеременными женщинами по содержанию в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (увеличение ИЛ1 β в 3 раза, ИЛ6 – в 2,2 раза, ИФН γ – в 1,7 раза, ФНО α – в 1,4 раза), СРБ – повышение концентрации в десятки раз ($71,5 \pm 3,6$ мкг/мл и $0,94 \pm 0,08$ мкг/мл соответственно) – табл. 1. Это свидетельствует в пользу активации первичного иммунного ответа в ранние сроки физиологической беременности в виде неспецифической воспалительной реакции на альтерацию децидуальной оболочки в процессе имплантации плодного яйца, инвазию цитотрофобласта, повреждение спиральных артерий с формированием гемохориального типа плацтации [8].

Таблица 1. Результаты лабораторного обследования небеременных женщин и беременных в ранние сроки физиологической гестации ($M \pm \delta$)

Маркеры	Группы сравнения	Здоровые беременные (n=42)	Небеременные женщины (n=33)
кол-во тромбоцитов, тыс./мм ³		221 \pm 14	232 \pm 16
кол-во адгезированных тромбоцитов, тыс.		39,9 \pm 3,1*	32,1 \pm 2,9
процент адгезированных тромбоцитов, %		24,8 \pm 1,6*	19,8 \pm 1,1
индекс адгезии		1,22 \pm 0,009*	1,13 \pm 0,008
макс. амплитуда агрегации тромбоцитов, %		36,7 \pm 1,6*	29,2 \pm 1,3
АМГФ (нг/мл)		905 \pm 123*	18 \pm 7
ФРП (пкг/мл)		112 \pm 8,5	-
Л CD95+ (%)		31,3 \pm 4,4*	18,1 \pm 1,7
общий IgE (пкг/мл)		228 \pm 21*	65 \pm 14
СРБ (мкг/мл)		71,5 \pm 3,6*	0,94 \pm 0,08
ИЛ1 β (пкг/мл)		334 \pm 25,7*	109 \pm 34,7
ИЛ6 (пкг/мл)		9,9 \pm 3,2*	4,5 \pm 3,8
ФНО α (пкг/мл)		44,1 \pm 5,3*	30,3 \pm 4,2
ИФН γ (пкг/мл)		12,6 \pm 3,2*	5,6 \pm 2,3
ИЛ4 (пкг/мл)		59,7 \pm 6,1*	47,1 \pm 4,9
ИЛ10 (пкг/мл)		22,3 \pm 2,1*	15,2 \pm 1,7
Д-димеры (мкг/мл)		0,3 \pm 0,1*	0,05 \pm 0,008
РФМК (мг/%)		1,1 \pm 0,12*	0,7 \pm 0,1
ФН (мкг/мл)		342 \pm 19*	302 \pm 15

Примечание: * - разница достоверна по сравнению с группой здоровых небеременных женщин ($P < 0,05$).

Указанные отклонения гомеостаза сдерживаются от реализации системного воспалительного ответа повышением уровня противовоспалительных цитокинов и перестройкой иммунного ответа матери в сторону Th2-доминирования [11]. Проведенный анализ содержания противовоспалительных цитокинов показал их достоверное ($P < 0,05$) повышение: ИЛ4 в 1,3 раза, ИЛ10 в 1,4 раза по сравнению с группой небеременных. Кроме того, в поддержании физиологического развития гестации важная роль принадлежит сбалансированному влиянию факторов роста и запрограммированной клеточной гибели [7, 12, 13]. Благодаря процессу апоптоза, происходит элиминация активированных клонов лимфоцитов, поддержание

механизма материнской иммунотолерантности и фетопротекции в период гестации [14]. Выявленные в группе здоровых беременных изменения содержания Л CD95+ ($31,3 \pm 4,4\%$) свидетельствуют об усилении готовности к апоптозу активированных Т-клеток для поддержания иммунологического баланса по сравнению с небеременными ($18,1 \pm 1,7\%$ – $P < 0,05$). В результате циркуляции активированных клеток в сосудистом русле в процессе имплантации плодного яйца происходит активация эндотелия сосудов. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов приводит к гиперактивации эндотелия и активации коагуляционного потенциала крови. Согласно полученным данным, содержание общего IgE у здоровых беременных составило 228 ± 21 нг/мл,

что достоверно отличается от показателей небеременных 65 ± 14 нг/мл. Активированные эндотелиоциты высвобождают в больших количествах тканевый фактор – ФН, что увеличивает коагуляционный потенциал крови. Содержание ФН в группе здоровых беременных составило 342 ± 19 мкг/мл, что достоверно отличается от небеременных 302 ± 15 мкг/мл. Однако с ранних сроков гестации в формирующейся плаценте включается комплекс противосвертывающих факторов (аннексии V, простациклин и др.), что при физиологическом процессе сдерживает гиперкоагуляционный потенциал [8]. В выявленную закономерность укладываются и результаты по функциональной активности тромбоцитов: в ранние сроки беременности в ответ на «физиологическую альтерацию» сосудов в маточно-эмбриональной области происходит активация тромбоцитарного звена (достоверное увеличение ($P < 0,05$) адгезированных тромбоцитов, процента адгезированных тромбоцитов, индекса адгезии, максимальной амплитуды агрегации тромбоцитов).

Согласно известным механизмам формирования и течения беременности и результатам проведенного исследования при физиологической гестации имеют место факторы «физиологического повреждения» (альтерация эндометрия и вскрытие спиральных артерий с образованием гемохориального типа плацентации, умеренное воспаление, активация иммунного ответа, оксидативный стресс и др.) и «механизмы гестационной адаптации» (повышение уровня трофоадаптивных гормонов, противосвертывающих и антиоксидантных факторов, локальная и системная супрессия, иммунный ответ по Th2 пути, апоптоз активированных лимфоцитов, стабильный просвет спиральных артерий и др.), равновесие которых выработалось и закрепилось в процессе филогенеза вынашивания беременности [3, 6]. Нарушение равновесия между «механизмами адаптации» и «физиологическим повреждением» ведет к морфофункциональным изменениям в системе «мать-плодное яйцо» с развитием «эмбриоплацентарной дисфункции / недостаточности».

Выводы:

1. Знание механизмов формирования физиологической беременности и отклонений гомеостаза на ранних сроках по сравнению с догестационным состоянием («норма беременности») обосновывает новые пути поиска прогнозирования и диагностики осложненного течения гестации.

2. При физиологической беременности факторы «физиологического повреждения» в виде неспецифической воспалительной реакции

вследствие формирования гемохориального типа плацентации (увеличение содержания провоспалительных цитокинов, СРБ, активация сосудистого эндотелия, коагуляционного потенциала крови), балансируются «механизмами гестационной адаптации» (увеличение концентрации противовоспалительных цитокинов, АМГФ, ФРП, активационно-индуцированного цито- и синцитиотрофобластом апоптоза лимфоцитов), что и определяет перманентный характер компенсаторно-приспособительных процессов в эмбриоплацентарном комплексе с патологической перестройкой при действии повреждающего фактора.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *Кравченко, Ю.Л.* Аспекты профилактики социальных и экологических факторов риска перинатальной смертности в условиях городской клинической больницы крупного промышленного города / *Ю.Л. Кравченко, И.С. Липатов, Н.Н. Данилова* и др. // Человек и Вселенная. 2006. Т. 56, №3. С. 119-132.
2. *Липатов, И.С.* Способ диагностики сосудистых нарушений у беременных на раннем этапе развития патологического течения гестации (патент РФ на изобретение №2061960) / *И.С. Липатов, И.А. Кунаев, С.М. Бабкин, Н.А. Якимова* // Бюл. Изобретения. №16. С. 259.
3. *Липатов, И.С.* Патогенез, диагностика и профилактика сосудистых нарушений на раннем этапе формирования патологической беременности: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1996. 46 с.
4. *Липатов, И.С.* Прогнозирование плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации / *И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков* // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, №1. С. 52-59.
5. *Потапова, И.А.* Синтез и биологическая активность алифатических и ароматических сульфокислот / *И.А. Потапова, П.П. Пурьгин, И.С. Липатов* и др. // Химико-фармацевтический журнал. 2001. Т. 35, №11. С. 5.
6. *Стрижаков, А.Н.* Клиническое значение индуцированного трофобластом апоптоза иммунокомпетентных клеток при осложненном течении беременности / *А.Н. Стрижаков, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов* и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011. Т. 10, №6. С. 26-31.
7. *Стрижаков, А.Н.* Комплексная оценка степени тяжести хронической плацентарной недостаточности / *А.Н. Стрижаков, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков* // Акушерство и гинекология. 2012. №3. С. 20-25.
8. *Стрижаков, А.Н.* Патогенетическое обоснование диагностики и догестационной профилактики эмбриоплацентарной дисфункции / *А.Н. Стрижаков, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов* и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012. Т. 11, № 1. С. 5-11.
9. *Стрижаков, А.Н.* Плацентарная недостаточность: патогенез, прогнозирование, диагностика, профилактика, акушерская тактика. Монография. / *А.Н. Стрижаков, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков.* – Самара: ООО «Офорт», 2014. 239 с.

10. *Стрижаков, А.Н.* Стандартизация диагностики и клиническая классификация хронической плацентарной недостаточности / *А.Н. Стрижаков, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов* и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014. Т. 13, № 3. С. 5-12.
11. *Тезиков, Ю.В.* Особенности современного клинического течения гестоза у беременных / *Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, А.Ф. Завалко* // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. 2001. №1. С. 35.
12. *Тезиков, Ю.В.* Прикладные аспекты иммунологической толерантности в системе «мать-плод» / *Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Г.В. Санталова* и др. // Уральский медицинский журнал. Перинатология. 2009. №10 (64). С. 121-128.
13. *Тезиков, Ю.В.* Становление лактации у женщин с плацентарной недостаточностью и новые подходы к лечению гипогалактии / *Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, М.А. Есартя, В.В. Салов* // Уральский медицинский журнал. 2010. №3. С. 42-48.
14. *Тезиков, Ю.В.* Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности / *Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов* // Акушерство и гинекология. 2012. №1. С. 35-43.
15. *Potapova, I.A.* Syntesis and biological activity of aliphatic and aromatic sulfonil acid azolides / *I.A. Potapova, P.P. Purygin, Z.P. Belousova* et al. // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2001. Vol. 35, №11. P. 588-590.

THE STATUS OF VASCULAR-PLATELET, CYTOKINE, HEMOCOAGULATION HOMEOSTASIS AT PREGNANT WOMEN IN EARLY STAGES OF PHYSIOLOGICAL GESTATION

© 2014 T.V. Tabelskaya, I.S. Lipatov, N.A. Frolova, Yu.V. Tezиков

Samara State Medical University

In comparative aspect it was studied vascular-platelet, cytokine, hemocoagulation homeostasis at 42 healthy pregnant women in the I trimester of gestation, the group of comparison was made by 33 healthy not pregnant women. It is proved that at physiological pregnancy the complex of factors of "physiological damage" in the form of nonspecific inflammatory reaction owing to formation the hemochorial type of placentation is balanced with "mechanisms of gestational adaptation", as defines permanent nature of compensatory and adaptive processes in embryo (fetal)-placental complex with pathological reorganization at action of the damaging factor.

Key words: *pregnancy, physiological damage, gestational adaptation, endothelium activation, platelets, cytokines, apoptosis, inflammatory reaction*

Tatiana Tabelskaya, Assistant at the Obstetrics and Gynecology Department №1. E-mail: tatyana.tabelskaya@mail.ru

Igor Lipatov, Doctor of Medicine, Professor at the Obstetrics and Gynecology Department №2. E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru

Nataliya Frolova, Post-graduate Student

Yuriy Tezиков, Doctor of Medicine, Head of the Obstetrics and Gynecology Department №1. E-mail: yra.75@inbox.ru