

А.В. Масленников, А.Г. Ящук, И.Р. Тимершина
**ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН
 С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**
*ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Пациентки с недифференцированной дисплазией соединительной ткани имеют специфические нарушения в системе свёртывания крови, кроме того беременность и роды у этой группы женщин характеризуются высокой частотой осложнений. Целью работы было оценить состояние системы гемостаза у изучаемого контингента беременных для выявления взаимосвязи осложнённого течения беременности и родов с выявленными особенностями. Для этого были обследованы 72 беременные пациентки с недифференцированной дисплазией соединительной ткани с применением расширенной гемостазиограммы. В результате было установлено, что изменения в системе гемостаза у беременных с изучаемым синдромом характеризуются снижением количественных и качественных характеристик тромбоцитарного звена гемостаза, снижением концентрации прокоагулянтов и явлениями гиперфибринолиза. С каждой формой нарушения гемостаза были ассоциированы определённые осложнения беременности.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, беременность, гемостаз.

A.V. Maslennikov, A.G. Yashuk, I.R. Timerschina
**THE COURSE OF PREGNANCY IN PATIENTS
 WITH NONDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA**

Patients with nondifferentiated connective tissue dysplasia have special dysfunctions in the system of blood coagulation. Besides, pregnancy and childbirth in this group of women are characterized by high complications rate. The aim of the paper was to assess the hemostatic system condition of investigated contingent of pregnant women in order to identify interconnection of complex pregnancy and childbirth with the detected peculiarities. 72 pregnant women with nondifferentiated connective tissue dysplasia have been examined using extended hemostatic blood test. As a result, it has been established that changes in the hemostatic system of patients with investigated syndrome are characterized by decrease of quantitative and qualitative properties of hemostasis thrombocyte link, impoverishment of procoagulants and occurrence of hyperfibrinolysis. Each form of hemostatic disorder was associated with certain pregnancy complications.

Key words: undifferentiated dysplasia of connective tissue, pregnancy, hemostasis.

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) – патологическое состояние, распространённость которого колеблется в пределах от 20 до 80% всего населения России [1]. Пациентки с этим синдромом чаще, чем здоровые женщины, имеют осложнённое течение процесса гестации и родов [4]. Беременность на фоне НДСТ часто сопровождается угрозой прерывания, плацентарной недостаточностью, внутриутробной гипоксией плода, гестозами, акушерскими кровотечениями, преждевременными родами и рядом других состояний [5]. В развитии многих осложнений этого периода важную роль играют патология микроциркуляторного русла и нарушения в системе свёртывания крови [4].

Наличие тесной взаимосвязи между состоянием соединительной ткани и состоянием системы гемостаза объясняется общим мезенхимальным происхождением клеток этих тканей и доказано накопленным в практической медицине опытом клинических наблюдений и результатами научных исследований [2]. Между тем в доступных публикациях отсутствует исчерпывающая информация об особенностях функционирования системы гемостаза во время беременности у пациенток с НДСТ и взаимосвязи этих особенностей с

осложнениями гестации. Целью работы явилось изучение взаимосвязи осложнённого течения беременности и родов с состоянием системы гемостаза у изучаемого контингента беременных.

Материал и методы

Был проведён анализ особенностей течения беременности и родов у 73 женщин с НДСТ (1-я группа). Полученные результаты сравнивались с группой контроля из 23 здоровых беременных (2-я группа). В ходе выполнения исследовательской части работы были применены методы клинического обследования пациентов с НДСТ, лабораторно-инструментальные методы, включавшие выполнение классических клинических лабораторных тестов и расширенной гемостазиограммы, определение уровня оксипролина в моче, проведение ультразвуковых исследований системы мать-плацента-плод в скрининговые сроки и по показаниям. При необходимости пациентки направлялись на консультацию к смежным специалистам. Диагностика синдрома НДСТ осуществлялась по критериям Т.И. Кадуриной (2009).

Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием программного пакета «SPSS Statistics 17.0 for Windows» и программы Statistica for Windows

6,0. Для описания центральной тенденции данных предпочтение было отдано медиане (Me), которая позволяет исключить статистические ошибки, связанные с отсутствием нормального (Гауссова) распределения в выборке, а для выражения меры вариабельности по той же причине использовались квартили (25 и 75). Для анализа соотношения средних величин использовался тест по методу Манна-Уитни (U). Для сравнения независимых дискретных переменных использовался хи-квадрат (χ^2) тест Пирсона, для небольших групп – тест Фишера. Ранговый коэффициент корреляции по Спирмену использовался для выявления корреляции между переменными с оценкой достоверности различий путём вычисления вероятности ошибки p. Традиционно достоверность при $p < 0,05$ оценивалась как значимая, при $p < 0,01$ – как очень значимая, а при вероятности ошибки $p < 0,001$ – как максимально значимая.

Результаты и обсуждение

Пациентки обеих групп были совершеннолетними и постоянно проживали на территории Республики Башкортостан. На момент проведения исследования 7 (9,6%) женщин из основной группы и 5 (26,1%) женщин из контрольной группы являлись жительницами сельской местности.

Общесоматические характеристики пациенток, такие как возраст, рост и вес, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Соматические характеристики пациенток в исследуемых группах Me (C₂₅;C₇₅)

Показатели	Основная группа	Контрольная группа
Возраст, лет	27 [25;32]	28 [23;33]
Вес, кг	68,5 [63,8;76]	72,4 [62,3;75]
Рост, см	167 [162;172]	163 [161;167]

Сбор дополнительного гемостазиологического анамнеза в основной группе пациенток выявил распространенность проявлений петехиально-пятнистого (синячкового) типа кровоточивости. Ни у одной женщины в анамнезе не обнаруживались такие проявления кровоточивости, как желудочно-кишечные кровотечения, кровохарканье, лёгочное кровотечение, гематурия, гематомы, потребовавшие хирургического вмешательства, гемартрозы, гематурия, кровоизлияния в сетчатку глаза или вещество головного мозга. При выяснении у той же группы женщин

тромботического анамнеза, включавшего поиск клинических проявлений в виде тромбофлебита, ишемического инсульта и инфаркта, тромбоза глубоких вен, тромбоэмболических эпизодов, ни у одной пациентки эти проявления не обнаружались. В то же время отягощённый по тромбозу семейный анамнез имелся у 42,9% пациенток.

У всех беременных с НДСТ при анализе сосудисто-тромбоцитарного гемостаза фиксировалось снижение количества тромбоцитов по мере прогрессирования беременности (рис. 1).

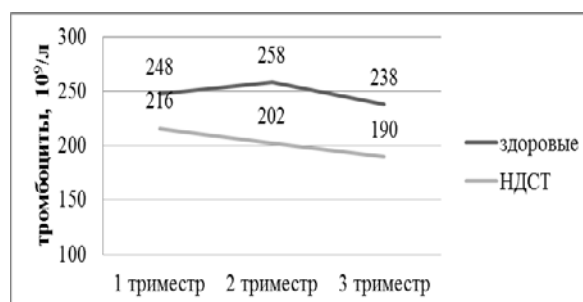


Рис. 1. Медиана содержания тромбоцитов у пациенток по триместрам беременности

Для оценки функционального состояния тромбоцитарного звена гемостаза была проведена оценка агрегационной активности тромбоцитов с АДФ, коллагеном и ристоцетином. Агрегация тромбоцитов с последним индуктором в основной и контрольной группах не отличалась. У пациенток группы контроля агрегационная активность тромбоцитов имела возрастающий тренд по мере прогрессирования беременности. Отмечалась тенденция к росту и в группе женщин с НДСТ, но выраженность её была меньше, что отражено в табл. 2. В первом триместре беременности медиана показателей агрегационной активности тромбоцитов у пациенток с НДСТ находилась возле нижней границы физиологической нормы, первый квартиль располагался ниже её. В третьем триместре беременности агрегационная активность тромбоцитов у пациенток с НДСТ была ниже физиологического уровня.

Показатели коагуляционного гемостаза отражены в табл. 3. Пациентки с НДСТ в первом триместре характеризовались увеличением показателей концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), по сравнению со здоровыми беременными ($p = 0,00025$).

Таблица 2

Качественные характеристики тромбоцитов у беременных женщин

Индуктор агрегации	I триместр		II триместр		III триместр	
	группа с НДСТ	здоровые	группа с НДСТ	здоровые	группа с НДСТ	здоровые
АДФ (5 мМ)	50 [45;65]	61 [57;65]	57 [52;70]	69,5 [63;74]	52 [46;62]	71 [68;73]
	p = 0,55		p = 0,185		p = 0,000034	
Коллаген	53 [50;70]	64 [59;69]	57 [54;72]	70 [63;76]	60 [51;69,5]	69 [67;71]
	p = 0,635		p = 0,131		p = 0,0145	

Во втором и третьем триместрах беременности у пациенток с НДСТ наблюдались явления дезадаптации в системе коагуляционного гемостаза, которые локализованы преимущественно на уровне конечного этапа свёртывания крови. В целом динамика изменений показателей гемостаза в крови у пациенток с НДСТ напоминает процессы, происходящие у пациентов с ДВС-синдромом на

стадии коагулопатии потребления (по классификации М.С. Мачабели, 1981).

У всех женщин с НДСТ течение гестационного периода было осложнённым. Первый триместр беременности в группе женщин с НДСТ чаще по сравнению с контрольной группой осложнялся ранним токсикозом (16,4% и 8,7% соответственно) и угрозой прерывания беременности (38,4% и 26%).

Таблица 3

Показатели	I триместр		II триместр		III триместр	
	группа с НДСТ	здоровые	группа с НДСТ	здоровые	группа с НДСТ	здоровые
Индекс АПТВ	0,87 [0,79;1,07]	0,99 [0,89;1,1]	0,96 [0,88;1,1]	0,980 [0,85;1,1]	0,9 [0,81;0,96]	0,905 [0,86;1,0]
	p= 0,107		p= 0,899		p= 0,209	
Протромбин по Квику, %	118 [99;134]	104,5 [92;123]	117 [107;131]	114,5 [107;117]	123 [104;136]	109,8 [106;115]
	p= 0,168		p= 0,808		p= 0,023	
Тромбиновое время, сек	17,4 [15;17,8]	16,9 [12,5;17,3]	18 [17,5;18,2]	16,1 [14,3;16,9]	17,6 [17,5;18,2]	16,3 [15,9;16,8]
	p=0,218		p=0,006		p=0,187	
Фибриноген, г/л	3,8 [3,5;4,4]	3,5 [3,45;3,8]	4,4 [3,3;4,65]	3,8 [3,6;4,05]	4,1 [3,6;4,4]	4,5 [4,2;4,7]
	p=0,353		p=0,286		p=0,009	
РФМК, x10 ² /л	6,5 [5,5;7,5]	3,8 [2,14;4,5]	6,7 [4,7;9,0]	3,95 [3,5;4,5]	7,5 [6,5;14]	3,65 [3,0;4,5]
	p=0,00025		p=0,0066		p=0,000016	
Антитромбин III, %	90 [87,5;91,0]	93,6 [84,5;100,3]	92 [86;96]	90,4 [86;95,5]	95 [90;101,9]	89,5 [84,9;98]
	p=0,43		p=0,945		p=0,169	
D-димер	0,35 [0,2;0,6]	0,2 [0,1;0,2]	0,4 [0,2;1]	0,2 [0,2;0,25]	0,8 [0,4;1,5]	0,2 [0,2;0,3]
	p=0,062		p=0,035		p=0,000005	

Как и в первом триместре во втором у пациенток 1-й группы чаще по сравнению с группой контроля встречались осложнения в виде угрозы прерывания беременности и воспалительных заболеваний половых путей. Только среди женщин с НДСТ встречалось такое осложнение беременности, как низкая плацентация. Угроза прерывания беременности во втором триместре чаще встречалась у женщин с НДСТ, имевших низкие показатели тромбоцитов в первом триместре беременности ($R=-0,4149$, $p=0,0095$) и именно с низким содержанием тромбоцитов, коррелирует такое осложнение, как низкая плацентация ($R=-0,3876$, $p=0,0162$). Других достоверных корреляций низкого уровня тромбоцитов в первой половине беременности с осложнениями по триместрам и в родах обнаружено не было.

Прогностическими маркерами для развития угрозы преждевременных родов в третьем триместре у женщин с НДСТ были наличие миопии ($R= 0,46$, $p= 0,002$), повышенные уровни индекса АПТВ ($R= 0,547$, $p= 0,0005$) и РФМК ($R= 0,48$, $p= 0,002$). Самые сильные достоверные связи (уровень $R>0,7$, $p<0,05$) были продемонстрированы между низкими значени-

ями функциональной активности тромбоцитов и развитием гипоксии плода, рождением детей с оценкой менее 7 баллов по шкале Апгар, а также фактом низкой плацентации. В развитии гестозов прогностически неблагоприятными выступали такие маркеры, как высокое значение РФМК в первом и втором триместрах беременности, рост уровня D-димеров в эти же сроки, явления дезадаптации в системе гемостаза с ранних сроков беременности.

Выводы

1. Изменения в системе гемостаза у беременных с изучаемым синдромом характеризуются снижением количественных и качественных характеристик тромбоцитарного звена гемостаза, концентрации прокоагулянтов и явлениями гиперфибринолиза, глубина которых зависит от степени выраженности недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

2. Аномальные значения показателей коагуляционного гемостаза и сниженные функциональные характеристики тромбоцитов в первом триместре беременности являются неблагоприятными маркерами развития осложнений беременности и родов.

Сведения об авторах статьи:

Масленников Антон Васильевич – аспирант кафедры акушерства и гинекологии №2 ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mas-anton@narod.ru.

Яцук Альфия Галимовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии №2 ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс (347)264-96-50. E-mail: alfiya_galimovna@mail.ru

Тимершина Ирина Рабиловна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии №2 ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кадурина, Т.И. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009. – 703 с.
2. Кесова, М.И. Течение беременности и родов у пациенток с дисплазией соединительной ткани / М.И. Кесова // Вестник Национального медико – хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 81-84.
3. Плацентарная недостаточность у беременных с артериальной гипертензией и возможности ее коррекции / В.А. Петрухин, В.М. Гурьева, Т.В. Павлова, А.В. Ртищева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – Т. 11, № 5. – С. 81-84.
4. Смольнова, Т.Ю. Клинико-патогенетические аспекты опущения и выпадения половых органов при недифференцированных формах дисплазии соединительной ткани / Т.Ю. Смольнова, Л.В. Адамян // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 6 (111). – С. 69-73.
5. Uterine Scar Connective Tissue Disorganization and Receptor Alpha Polymorphism in Women with Undifferentiated Connective Tissue Disorders / G. Sukhii, E. Kogan, T. Demura [et al.] // Scientific Program and Abstracts 57th Annual Meeting. – Orlando (Florida), 2010. – P. 49.

УДК 616.61-002.151-074

© Э.М. Мингазова, Д.А. Валишин, А.Ж. Гильманов, 2014

Э.М. Мингазова, Д.А. Валишин, А.Ж. Гильманов
**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ
 УРОВНЯ ЛИПОКАЛИНА В МОЧЕ
 ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**
*ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Острое почечное повреждение – частое осложнение геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС). Изучена диагностическая и прогностическая значимость ренального NGAL (uNGAL) у больных ГЛПС. Определены уровни uNGAL и других стандартных маркеров острого повреждения почек (ОПП) у больных ГЛПС. Больные были разделены на две группы: 1-я группа (основная) – больные ГЛПС (n=20) и 2-я группа – группа контроля, состоящая из здоровых людей (n=10). Значения uNGAL существенно увеличивались в ранний период ГЛПС, в то время как уровни сывороточного креатинина мочевины крови повышались в период разгара заболевания. Концентрации uNGAL связаны с тяжестью ОПП при ГЛПС. Значения uNGAL были существенно выше в основной группе по сравнению с группой контроля.

Определение уровня NGAL в моче наряду с традиционными методами диагностики может быть рекомендовано для диагностики ОПП и прогноза заболевания.

Ключевые слова: ренальный липокалин, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, острое повреждение почек.

E.M. Mingazova, D.A. Valishin, A.Zh. Gilmanov
**CLINICAL AND PATHOGENETIC SIGNIFICANCE
 OF DETERMINING RENAL LIPOCALIN
 IN CASE OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME**

Acute kidney injury (AKI) is a frequent complication of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS). We have studied the diagnostic and prognostic significance of urinary NGAL (uNGAL) in patients with HFRS. In this study uNGAL and other standard markers of acute kidney injury (AKI) have been measured in patients with HFRS. The patients were divided into two groups: 1st group - patients with hemorrhagic fever with renal syndrome (n = 20) and a control group, including healthy people (n=10). uNGAL values significantly increased in early period of the HFRS while the levels of serum creatinine (sCr), blood urea nitrogen increased during the acute period of the disease. The uNGAL concentration is connected with the severity of AKI in HFRS. The uNGAL were higher in the study group than in the control group. Determination of uNGAL level along with traditional diagnostic methods can be recommended for the diagnostic of AKI and prognosis of HFRS.

Key words: renal lipocalin, hemorrhagic fever with renal syndrome, acute kidney injury.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острое заболевание, вызываемое РНК-содержащими хантавирусами и характеризующееся значительной летальностью (2-3%). Одним из наиболее частых проявлений ГЛПС при тяжелой и реже при средней тяжести формах заболевания является острая почечная недостаточность (ОПН).

Предложено около 30 различных критериев ОПН [2,3]. Традиционно она диагностируется по развитию олигурии или анурии вследствие снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), роста плазменной концентрации мочевины и креатинина. Однако

эти критерии не обеспечивают ранней диагностики развивающегося острого повреждения почек (ОПП), поскольку уровень креатинина повышается не в начальной, а лишь в олигоанурической стадии заболевания, т.е. на 3-5-й день [1,5,7]. Поскольку именно ОПП является основной причиной летальных случаев при тяжелых формах ГЛПС, поиск предикторов и ранних маркеров его развития, способствующих своевременной диагностике и адекватной терапии заболевания, является весьма актуальным.

Одним из наиболее перспективных и обсуждаемых в литературе маркеров ОПП