

УДК 616-005.1-08:(618.2+618.3-008.6)

ГЕМОСТАЗ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И ОСЛОЖНЁННОЙ ГЕСТОЗОМ БЕРЕМЕННОСТИ

Л.Х. Каюмова, Казанский государственный медицинский университет

Каюмова Лейсан Хасанзановна – e-mail: leis_k@mail.ru

В информационном сообщении представлены сведения из области гемостазиологии при физиологической и осложнённой гестозом беременности. Показана необходимость дальнейшего её изучения.

Ключевые слова: беременность, гестоз, эндотелиальная дисфункция, тромбофилия.

In the report information in the area of gemostaziologii at physiological and complicated by gestosis pregnancy is presented. The necessity of its further studing is shown.

Key words: pregnancy, gestosis, endothelial disfunction, thrombophilia.

Гестоз – патология беременности, относящаяся к наиболее тяжёлым осложнениям для матери и плода и характеризующаяся выраженными нарушениями функций жизненно важных органов и систем. В структуре смертности беременных, рожениц и родильниц тяжелые формы гестоза занимают одно из первых мест [1, 2]. Гестоз составляет 15% в структуре причин преждевременных родов [3].

До настоящего времени в этиологии и патогенезе гестоза остается много неясного. Предполагают, что гестоз – это комплексная эндотелиальная дисфункция (эндотелиоз), при которой происходит нарушение роста, дифференцировки и функционирования сосудов плаценты, связанное с

неадекватной продукцией сосудисто-эндотелиального фактора роста, а также нарушение свертывающего потенциала крови с развитием хронического ДВС-синдрома [4, 5]. Изменения в системе гемостаза сопровождаются расстройствами микроциркуляции в различных органах и тканях, приводя к появлению полиорганной недостаточности [2, 6, 7]. Имеются обширные научные данные, свидетельствующие о непосредственной связи нарушений в системе гемостаза с гестозами [1, 2, 8]. Повреждение эндотелия циркулирующими иммунными комплексами и их фиксация на мембране эритроцитов и тромбоцитов приводит к обнажению субэндотелиального слоя, к снижению деформабельности

эритроцитов. Тромбоциты, нагруженные иммунными комплексами, выбрасывают тромбоксан и ионы кальция. К обнажившейся базальной мембране эндотелия «прилипают» фактор Виллебранда, плазменный фибронектин, «возбуждённые» тромбоциты. Жёсткие эритроциты застревают в капиллярах, что нарушает кровоток в системе микроциркуляции. Адгезия тромбоцитов приводит к появлению на их мембране пластинчатого фактора, который активирует ряд плазменных факторов свертывания крови. Одновременно с гиперкоагуляцией происходит активация системы фибринолиза, ограничивающая процесс тромбообразования и растворяющая тромбы [5, 9].

Если процесс повреждения сосудистой стенки и мембран форменных элементов крови продолжается долго, запускается более тяжелый процесс – диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, который является одной из главных причин интравиллёзного тромбоза, нарушения маточно-плацентарного кровотока, возникновения фетоплацентарной недостаточности и нарушения функций различных органов. В результате генерализованного спазма артериол и образования тромбоцитарно-фибриновых микротромбов происходит блокада микроциркуляторного русла и нарушение транскапиллярного обмена, развивается гипоксия. Эти процессы приводят к формированию мультиорганных повреждений [3, 10, 11, 12].

При физиологической беременности активируются процессы коагуляции и тромбоцитарного звена гемостаза. Это характеризуется гиперфибриногемией. Увеличение уровня фибриногена начинается с 3-го месяца беременности и, несмотря на увеличение объёма циркулирующей плазмы, уровень фибриногена в конце беременности увеличивается не менее чем в два раза по сравнению с небеременным состоянием [3, 13, 14].

Во время родов концентрация фибриногена в плазме еще более увеличивается и возвращается к уровню до беременности к 10-му дню послеродового периода. При беременности повышается активность факторов, составляющих внутренний путь свертывания – II, V, VII, X. Активность факторов меняется неодинаково. При беременности происходит увеличение уровней тромбин–антитромбинового комплекса (ТАТ) и фрагментов протромбина 1+2, что указывает на повышение свертывающей активности крови [3, 5]. Активность фактора VIII (фактор Виллебранда) увеличивается, и не только у здоровых женщин, но и у пациенток – кондукторов гемофилии и болезни Виллебранда. Следует учитывать, что при лёгкой и среднетяжёлой степени этого заболевания уровень такого фактора может быть практически нормальным [8, 15].

В противоположность общего увеличения факторов свертывания при физиологической беременности отмечено некоторое снижение XI фактора в конце беременности и более заметное снижение XIII фактора (фибринстабилизи-

рующего фактора). Физиологическая роль этих изменений пока не ясна [16].

Коагуляционный потенциал крови возрастает ещё в связи с тем, что снижается уровень антитромбина III, протеин С повышается в основном в послеродовом периоде, а протеин S снижен при беременности и значительно снижен после родов [3].

При беременности отмечено снижение фибринолиза в конце беременности и в процессе родов. В раннем послеродовом периоде активность фибринолиза возвращается к норме. Содержание РКМФ отражает степень выраженности процессов образования фибрина. Отмечено повышение концентрации РКМФ с 8 недель беременности параллельно с повышением содержания фибриногена. Относительно присутствия в кровотоке ПДФ в литературе имеются противоречивые данные. По некоторым данным при неосложнённом течении беременности увеличения содержания продуктов деградации фибриногена в крови не обнаруживается вплоть до начала родов. Уровень некоторых фрагментов продуктов деградации фибрина повышается с 16 недель беременности и достигает плато в 36–40 недель. Однако, значительное увеличение ПДФ при беременности, скорее всего, является отражением фибринолитического процесса в связи с активацией внутрисосудистого свертывания [3, 16].

Большинство исследователей считают, что уровень плазминогена повышается во время беременности [6, 8]. Тканевой эндотелиальный активатор плазминогена (tPA) нейтрализуется ингибиторами активации плазминогена. При беременности ведущее значение имеет плацентарный тип ингибитора (PAI-2), уровень которого увеличивается к концу беременности в 25 раз. Концентрация эндотелиального ингибитора (PAI-1) увеличивается с 25 недель беременности. Полагают, что PAI-2 играет роль в процессах инвазии, а также имеет функции защиты от преждевременной отслойки плаценты [17, 18].

С началом родовой деятельности происходит дальнейшее повышение свертываемости крови: увеличивается содержание основного субстрата свертывания крови – фибриногена, несколько повышается толерантность плазмы к гепарину, увеличивается содержание в крови РКМФ и ПДФ. Для второго периода физиологических родов также характерна хронометрическая и структурная гиперкоагуляция. Периоды родов не оказывают существенного влияния на основные показатели прокоагулянтного звена гемостаза. Процессы внутрисосудистого свертывания крови в родах интенсифицируются незначительно [16, 18].

В литературе нет единого мнения относительно состояния фибринолитической системы гемостаза в родах. В то же время, имеются данные о снижении в родах антикоагулянтного потенциала крови.

Что касается данных по изменениям в тромбоцитарном звене во время беременности, то они достаточно разноречивы. Часть исследователей указывают на уменьшение

количества тромбоцитов во время беременности и связывают это с увеличением объема циркулирующей крови во время беременности и с потреблением тромбоцитов в маточно-плацентарном кровотоке [16]. Другие авторы изменений количества тромбоцитов во время беременности не выявляют и считают, что снижение тромбоцитов происходит в первые сутки послеродового периода за счет потребления в ходе образования микротромбов после отделения плаценты. Через 24 часа после родов число тромбоцитов растет за счет выхода из костного мозга мегакариоцитов [17]. По мнению некоторых авторов адгезивность тромбоцитов возрастает, а агрегационная активность тромбоцитов практически не меняется [8]. Другие исследователи указывают на умеренное повышение агрегационных свойств тромбоцитов [18].

При физиологическом течении родов ранний послеродовой период (через 15–20 минут после отделения плаценты и выделения последа при средней кровопотере 250 мл) характеризуется дальнейшей активацией системы свертывания крови. При этом имеет место значительное уменьшение АЧТВ, наблюдается высокий уровень фибриногена – основного субстрата свертывания крови, необходимого для обеспечения адекватного гемостаза после отделения плаценты. В родах и в первые сутки послеродового периода гиперфибриногенемия сохраняется, затем происходит постепенное снижение концентрации фибриногена [19, 20].

Повышение протромбинового индекса и укорочение значений активированного времени рекальцификации и АЧТВ в III триместре и родах указывает на активацию внешнего и внутреннего путей свертывания крови. В послеродовом периоде происходит нормализация значений этих показателей. К концу пятых суток пуэрперия отмечается тенденция к изокоагуляции [5, 18, 20].

При беременности, осложнённой гестозом, изменения в системе гемостаза имеют иной характер. По мере увеличения тяжести гестоза повышается потенциал свертывания крови. Происходит нарастание гиперфибриногенемии, повышение концентрации маркеров тромбинемии (комплексов ТАТ, фрагментов протромбина F1+2), активность плазменных факторов свертывания крови, на что указывает укорочение АЧТВ и АВР, характеризует активность факторов внутреннего пути свертывания крови. Наряду с активацией прокоагулянтного звена системы гемостаза происходит уменьшение содержания антитромбина III, характеризующего общий антикоагулянтный потенциал крови, секреция протеина С.

При гестозе обнаружено достоверное повышение РКМФ, ПДФ и D-димера, что указывает на наличие ДВС-синдрома. Уровень D-димера является ценным прогностическим признаком нарастания тяжести гестоза. Имеется корреляция между диастолическим давлением и уровнем D-димера и обратная связь между уровнем D-димера и массой тела новорожденных [3].

По мере нарастания патологического процесса происходит уменьшение содержания плазминогена, это свидетельствует о постепенном истощении запасов эндогенного плазминогена.

Изучение функциональных свойств тромбоцитов беременных с гестозом показало, что изменения адгезивно-агрегационных свойств кровяных пластинок предшествует вовлечению прокоагулянтного звена системы гемостаза в процесс развития синдрома ДВС. Это наблюдается, в частности, у больных с водянойкой беременных, у которых при повышении агрегационных свойств тромбоцитов, как правило, не выявляются достоверные изменения плазменных факторов свертывания крови. По мере нарастания тяжести гестоза происходит одновременная активация тромбоцитарного и прокоагулянтного звеньев системы гемостаза. По крайней степени выраженности гестоза (у больных с эклампсией) активация прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза настолько выражена, что приводит к гипокоагуляции, гипоагрегации и тромбоцитопении. Показатели системы гемостаза характеризуются падением уровня фибриногена, тромбоцитов, удлинением АЧТВ и АВР, увеличением параметра «г+k» тромбоэластограммы, резким снижением активности антитромбина III и протеина С и значительным повышением дериватов фибриногена и фибрина (РКМФ, ПДФ, D-димер) [4, 5, 8, 11, 21].

Ещё одним характерным гемостазиологическим признаком ДВС-синдрома при гестозе является микроангиопатическая анемия, возникающая вследствие механического разрушения эритроцитов в частично или полностью закупоренных фибриновыми сгустками терминальных сосудах и характеризующаяся насыщением плазмы свободным гемоглобином и билирубином.

Таким образом, при гестозе в результате активации системного воспалительного ответа происходит постоянная активация коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза с развитием хронического ДВС-синдрома и формированием мультиорганных повреждений.



ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К., Зайнуллина М.С., Петрищев Н.Н. Роль тромбофилии в развитии акушерской патологии. //Акушерство и гинекология. 2007. № 5. С. 38–42.
2. Стрижаков А.Н., Макацария А.Д., Игнатко И.В. Система гемостаза у беременных с гестозом и плацентарной недостаточностью. //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007. Т. 6. № 3. С. 5–12.
3. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2006. 448 с.
4. Вихляева Е.М. Доклинические проявления системных нарушений, клинические исходы и отдаленные последствия преэклампсии. //Акушерство и гинекология. 2009. № 1. С. 3–6.
5. Сидельникова В.М., Кирющенко П.А. Гемостаз и беременность. М.: Трида-Х. 2004. 208 с.
6. Рапильбекова Г.К., Мамедалиева Н.М., Исраилова М.З. Состояние системы гемостаза у пациенток с синдромом потери плода при тромбофилии в динамике беременности. //Акушерство и гинекология. 2008. № 1. С. 19–23.

7. Трубникова Л.И., Шатохина С.Н., Кузнецова Т.В. и др. Структурные компоненты биологических жидкостей у беременных с гестозом. //Акушерство и гинекология. 2005. № 2. С. 35–39.
8. Макацария А.Д., Бицадзе О.В. Тромбофилические состояния в акушерской практике. М.: «РУССО». 2001. 704 с.
9. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань: Фэн. 2000. 364 с.
10. Яковлев Н.В., Зубаиров Д.М., Хасанов А.А., Абдулхаев Ф.А. Микровезикуляция при физиологических родах и кесаревом сечении. // Казанский медицинский журнал. 2006. Т. 87. № 3. С. 203–207.
11. Heilmann L., Rath W., Pollow K. Hemostatic Abnormalities in Patients With Severe Preeclampsia. *Clinical and Applied Thrombosis*. //Hemostasis. 2007. № 3. P. 285–291.
12. Holthe M.R., Lyberg T., Staff A.C., Berge L.N. Leukocyte-platelet interaction in pregnancies complicated with preeclampsia. *Platelets*. 2005. № 16 (2). P. 91–97.
13. Фаткуллин И.Ф., Зубаиров Д.М. Наследственные и приобретённые дефекты системы гемостаза в акушерско-гинекологической практике. М.: МЕДпресс-информ. 2002. С. 64.
14. Brenner B. Thrombophilia and Pregnancy Complications. *Journal of Pathophysiology of Haemostasis and Trombosis*. 2006. P. 28–36.
15. Tarim E., Bal N., Kilicdag E. et al. Effects of aspirin on placenta and perinatal outcomes in patients with poor obstetric history. *Arch Gynecol Obstet*. 2006. № 274. P. 209–214.
16. Сидельникова В.М., Шмаков Р.Г. Механизмы адаптации и дизадаптации гемостаза при беременности. М.: Триада-Х. 2004. С. 192.
17. Зайнуллина М.С., Корнюшина Е.А., Степанян М.Л. и др. Тромбофилии в акушерской практике. СПб.: Издательство Н-Л. 2005. 46 с.
18. Mehmet A., Osmanagaoglu et al. Coagulation inhibitors in preeclamptic pregnant women. *Arch Gynecol Obstet*. 2005. 271. P. 227–230.
19. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушенных гемостаза. М.: Ньюдиамед. 2001.
20. Чернуха Е.А., Кочиева С.К., Бабичева Т.В. Нарушения в системе гемостаза в послеродовом периоде и их коррекция. //Акушерство и гинекология. 2007. № 1. С. 16–21.
21. Кахраманова В.А., Торчинов А.М., Маев И.В. Функциональное состояние печени у женщин, перенесших гестоз. //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008. Т. 7. № 3. С. 31–34.