

УДК 618.36-005.1-002.2-07

ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Е.В. Шапошникова,

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Шапошникова Екатерина Викторовна – e-mail: catrina@hotmail.ru

В возникновении нарушений плацентарной гемодикуляции имеют значение патологические изменения материнской системы гемостаза. Изучены особенности показателей системы гемостаза у беременных с хронической плацентарной недостаточностью на фоне экстрагениальной патологии (n=110) в сравнении с данными при физиологически протекающей беременности (n=34) в сроке с 24-й по 31-ю неделю беременности. Изучение системы гемостаза пациенток с хронической ПН выявило нарушения со стороны коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев системы гемостаза (укорочение АЧТВ на 11,1%, повышение уровня ПТИ (p<0,01), при снижении показателя ТВ (p<0,05), гиперфибриногенемии, достигающей в некоторых случаях до 5,6 г/л на фоне увеличения агрегационной способности тромбоцитов с АДФ (p<0,05)), что проявляется наличием признаков синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания в стадии компенсированной патологической активации системы гемостаза.

Ключевые слова: беременность, хроническая плацентарная недостаточность, система гемостаза.

The pathological changes of hemostasis system leads to development chronic utero-placental insufficiency. The contingent of subjects composed 110 pregnant women with chronic utero-placental insufficiency with extragenital disorders. The groups of comparison was made by 34 women with physiologically proceeding pregnancy in term from 24 to 31 weeks. The study of hemostasis system in pregnant women with chronic utero-placental insufficiency discovered the condition of the real or potential hypercoagulation, the increasing of the fibrinogen level (in some cases up to 5,6 g/l), the hyperactivity of vessels component, the suppression of the fibrinolytic system and the hypoactivity of trombocytes, that is shown by existence of signs of the disseminated intravascular coagulation in the stage of the compensated pathological activation of hemostasis system.

Key words: pregnancy, utero-placental insufficiency, hemostasis system.

Несмотря на успехи современного акушерства и перинатологии, вопросы диагностики хронической плацентарной недостаточности (ПН) в настоящее время являются предметом постоянного обсуждения и совершенствования. Сопутствуя большинству осложнений гестационного процесса, нарушения морфофункционального состояния плаценты представляют собой одну из основных причин осложненного течения беременности и родов, перинатальной заболеваемости и смертности [1, 2, 3, 4, 5].

В возникновении нарушений плацентарной гемодикуляции имеют значение патологические изменения материнской системы гемостаза, которые затрагивают состояние компонентов крови и сосудистой стенки, объединенных в прокоагулянтное, тромбоцитарное, фибринолитическое звенья и звено ингибиторов свертывания и фибринолиза, проявляющиеся в хронической форме ДВС-синдрома [6, 7]. При беременности проявление диссеминированной внутрисосудистой коагуляции, как правило, начинается в системе

плацентарной микроциркуляции и, в первую очередь, вызывает возникновение морфологических и функциональных нарушений со стороны самой плаценты, в результате чего, спустя некоторое время, по мере истощения плацентарных и плодовых компенсаторно-приспособительных механизмов, возникает выраженный дистресс плода [8]. В результате распространения за пределы маточно-плацентарного круга процесс внутрисосудистого свёртывания крови приводит к поражению материнских внутренних органов, вызывая нарушения их функционального состояния, а также возникновение такого специфического осложнения, как гестоз, что ещё в большей степени усугубляет внутриутробное состояние плода [9, 10].

Своевременная диагностика выявленных патологических сдвигов в различных звеньях единой функциональной системы «мать-плацента-плод» позволяет определить последующую патогенетическую коррекцию, что имеет важнейшее значение для улучшения перинатальных исходов у таких беременных.

Цель исследования: изучить особенности показателей системы гемостаза у беременных с хронической плацентарной недостаточностью на фоне экстрагенитальной патологии.

Материал и методы

Под наблюдением находились 110 беременных с компенсированными и субкомпенсированными формами хронической пневмонии (ПН). Диагноз хронической плацентарной недостаточности был выставлен в сроке от 24 до 31 недели гестации, на основании клиники, данных ультразвукового исследования, доплерометрии, кардиотокографии. Клинико-лабораторное обследование беременной включало изучение анамнеза, оценку общего состояния, объективного обследования органов и систем; консультации окулиста и терапевта и наружное акушерское обследование, общеклинические методы (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови и др.).

Исследование системы гемостаза проводилось в централизованной клинико-диагностической лаборатории гемостаза МБУЗ ГКБ № 20 г. Красноярск и включало изучение сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного компонентов гемостаза: подсчет тромбоцитов в камере Горяева методом фазового контраста по G. Brecher et al.; агрегация тромбоцитов с АДФ по G.V.R. Born с графической регистрацией; активность фактора Виллебранда по H.J. Wies et al. в модификации О.А. Цигулевой, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) по M.J. Yarrien в модификации З.С. Баркагана; протромбиновый индекс (ПТИ) по по A.J. Quick; тромбиновое время (ТВ) по R. Biggs, R.G. Macfarlane; фибриноген гравиметрически по P.A. Рутбергу. Антикоагулянтное звено системы свертывания определяли по антитромбину III в модификации К.М. Бишевского; фибринолитическую активность – Хагеман-калликреинзависимый фибринолиз по Г.Ф. Еремину и А.Г. Архипову; маркеры внутрисосудистого свертывания крови и фибринолиза оценивались по этаноловому тесту в модификации Е.Г. Лычева и определению растворимых фибрин-мономерных комплексов ортофенантролиновым тестом (ОФТ) по В.А. Елыкомову, А.П. Момоту.

Математическая и статистическая обработка данных выполнена с использованием критериев непараметричес-

кой статистики (χ^2 , U-критерий Манна-Уитни, t-критерий Вилкоксона) с достоверностью различия значений при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Возраст беременных исследуемой группы находился в пределах от 16 до 39 лет, составляя в среднем $25,03 \pm 5,32$ года. В группе преобладали женщины, уже имеющие в анамнезе одну и более беременности (первобеременными были 43,6% женщин). У 64,5% повторнобеременных в прошлом имело место прерывание беременности в сроке до 12 недель, при этом в 20,9% случаев оно было произведено менее чем за год до наступления настоящей беременности. Роды наблюдались в 51,6% случаев.

При анализе данных об имеющейся экстрагенитальной патологии установлено, что более половины женщин (56,4%) в детстве были часто болеющими и перенесли по несколько детских инфекций. Каждая 4-я (21,8%) беременная в последние годы были подвержены частым сезонным простудным заболеваниям. Среди хронической соматической патологии матери были выявлены заболевания сердечно-сосудистой системы в 27,2% случаев, заболевания органов пищеварения – в 21,8% и эндокринопатии – в 20,9% случаев. Более чем у половины беременных (72,8% случаев) выявлено злоупотребление курением мужа, сами будущие матери курили в 17,3% случаев. В 73,6% случаев беременность протекала на фоне различных осложнений, среди которых наиболее часто встречались ранние токсикозы – 41,8%, угроза прерывания беременности – 35,4%, анемии, гестоз легкой степени – 14,5% случаев.

ТАБЛИЦА 1.
Клинические проявления хронической ПН у беременных исследуемой группы

Клинические проявления ПН	Основная группа (n=110)	
	абс.	%
1. Гемодинамические нарушения I А	47	42,7
2. Гемодинамические нарушения I Б	20	18,2
3. Внутриутробная гипоксии плода	14	12,7
4. Преждевременное созревание плаценты	15	13,6
5. ЗВУР I степени	19	17,3
6. ЗВУР II степени	6	5,5

Примечание: ЗВУР – задержка внутриутробного развития плода.

Клиническая картина хронической ПН у пациенток исследуемой группы проявлялась развитием компенсированной и субкомпенсированной форм патологии (таблица 1).

С целью изучения особенностей функционального состояния показателей системы гемостаза у беременных с хронической ПН нами была произведена сравнительная оценка гемостазиограмм от пациенток исследуемой группы с данными при физиологически протекающей беременности (для чего параметры системы гемостаза были взяты у 34 практически здоровых женщин с неосложненным течением гестационного процесса с 24-й по 31-ю неделю беременности) (таблица 2).

Установлено, что на фоне хронической ПН отмечается повышение тромбинового потенциала крови – состояние реальной или потенциальной гиперкоагуляции. Об этом свидетельствует укорочение АЧТВ на 11,1% ($p < 0,001$). Достоверно повышается уровень протромбинового индекса ($p < 0,01$) при снижении показателя тромбинового времени ($p < 0,05$).

Помимо гиперкоагуляции, выявленной у пациенток исследуемой группы, отмечается возрастание уровня фибриногена, достигающего в некоторых случаях до 5,6–5,9 г/л. Так же установлено напряженное функционирование тромбинового звена гемостаза, что проявляется достоверным увеличением агрегационной способности тромбоцитов с АДФ ($p < 0,05$).

ТАБЛИЦА 2.

Показатели коагулограммы и агрегатограммы у беременных с хронической ПН

Показатели	Группа исследования (n=110) $M \pm m$	Физиологич. беременность (n=34) $M \pm m$
1. АЧТВ, сек.	$38,11 \pm 0,22^{***}$	$42,87 \pm 0,86$
2. ПТИ, %	$104,07 \pm 0,35^{**}$	$95,41 \pm 0,98$
3. ТВ, сек.	$13,64 \pm 0,05^*$	$14,51 \pm 0,31$
4. Фибриноген, г/л	$4,64 \pm 0,05$	$4,28 \pm 0,26$
5. Степень агрегации тромбоцитов с АДФ, %	$59,41 \pm 0,70^*$	$43,95 \pm 5,34$
6. Фактор Виллебранда, %	$212,30 \pm 1,30^*$	$195,3 \pm 5,46$
7. Антитромбин III, %	$101,50 \pm 0,32$	$99,84 \pm 5,4$
8. XIIa-зависимый лизис, мин.	$17' 64'' \pm 0' 21''^{***}$	$13' 01'' \pm 0' 87''$
9. Тромбоциты, 10^9 /л	$245,29 \pm 2,45$	$264,0 \pm 9,4$
10. Этаноловый тест	"+" в 49,1%	"+" в 44,1%
11. ОФТ, г/л· 10^{-2} (РФМК)	$14,54 \pm 0,11^{**}$	$10,21 \pm 0,13$

Примечания: *M* – среднее арифметическое, *m* – стандартная ошибка. Степень достоверности различий показателей исследуемой группы по сравнению с показателями при физиологической беременности: *- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$.

Исследование активации физиологического антикоагулянта – антитромбина III не выявило достоверных отличий у пациенток исследуемой группы по сравнению с физиологической беременностью.

При изучении ферментативного фибринолиза диагностировано торможение внутреннего пути активации XIIa-зависимого лизиса у пациенток с хронической ПН ($p < 0,001$).

При физиологически протекающей беременности выявлено наличие положительных тестов паракоагуляции – этаноловый и ортофенантролиновый (ОФТ) тесты. Так, частота положительного этанолового теста возрастает до 49,1% и 44,1% в обеих группах беременных. Помимо этого, повышенный уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов $14,54 \pm 0,11 \cdot 10^{-2}$ г/л ($p < 0,01$) отражает наличие у беременных, страдающих плацентарной недостаточностью, хронического ДВС-синдрома.

Состояние тромбинемии, гиперфибриногемии, дисбаланс между вазодилататорами и вазоконстрикторами, спазм сосудистой стенки приводят к нарушению секреции фактора Виллебранда (ФВ) в кровь. При нормально протекающей беременности отмечается физиологическое повышение уровня фактора Виллебранда до 195,3%. Диагностировано достоверное повышение ФВ $212,30 \pm 1,3\%$ у пациенток с хронической ПН ($p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, изучение системы гемостаза пациенток с хронической ПН выявило нарушения со стороны коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев системы

гемостаза, что проявилось наличием признаков синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания в стадии гиперкоагуляции на фоне гиперфибриногемии, увеличением активации сосудистого компонента, угнетением фибринолиза, гиперактивностью тромбоцитов. Полученные в ходе исследования результаты, характеризующие состояние системы фибринолиза, носят «противоречивый» характер. С одной стороны, нами выявлено повышение уровня концентрации продуктов деградации фибриногена/фибрина (ПДФ) (активация фибринолиза), с другой – замедление времени XIIa-зависимого лизиса (торможение фибринолиза). Данная ситуация может быть объяснена тем, что лизис фибрина с образование ПДФ идет в тромбах и его микросгустках, где фиксируются плазминоген и его активаторы. Это приводит к снижению концентрации этих веществ в циркулирующей крови и замедлению растворения эуглобулиновых сгустков. По данным литературы указанные особенности системы гемостаза во время беременности могут наблюдаться при различных осложнениях, таких как ДВС-синдром, тромбозы, тромбоэмболии [6, 11].

Хроническая форма ДВС-синдрома, выявленная нами у пациенток исследуемой группы, характеризуется компенсированной патологической активацией системы гемостаза, которая у части беременных может протекать скрыто и проявиться в случае прогрессирующего ухудшения состояния плода при декомпенсации плацентарной недостаточности.

МА

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В., Громыко Г.Л., Бойко И.Н. Метаболическая терапия при беременности и в родах: руководство для врачей. С.-Пб. – М.: КОСТА, 2009. 160с.
2. Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М. Плацентарная недостаточность. М.: «Адамант», 2011. 32 с.
3. Кузьмин В.Н. Фетоплацентарная недостаточность: проблема современного акушерства. Лечащий врач. 2011. № 3.
4. Макаров И.О. и др. Фетоплацентарная недостаточность: методические рекомендации для врачей акушеров-гинекологов. М.: МАИ, 2010. 32 с.
5. Murthi P., Rajaraman G., Brennecke S.P., Kalonis B. The role of placental homeobox genes in human fetal growth restriction. J Pregnancy. 2011. 548171. Epub 2011. Apr 12.
6. Макария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике: Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений: руководство для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. 1064 с.
7. Ящук А.Г., Масленников А.В., Тимершина И.Р. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при беременности: признаки нормы и патологии: обзор. Российский вестник акушера-гинеколога. 2010. Т. 10. № 4. С. 17-19.
8. Patnaik M.M., Haddad T., Morton C.T. Pregnancy and thrombophilia. J Expert Rev Cardiovasc Ther. 2007. Jul. 5 (4). 753-65. Review.
9. Маринкин И.О. и др. Нарушения в системе гемостаза при беременности, осложненной гестозом различной степени тяжести. Бюллетень СО РАМН. 2008. Прил. № 1. С. 54-59.
10. Стрижаков А.Н. и др. Плацентарная недостаточность у беременных с гестозом: патогенез, диагностика, оценка степени тяжести и акушерская тактика. Вестник Российской АМН. 2008. № 11. С. 50-59.
11. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: «Трида», 2005. 816 с.