

УДК 618.36-008.64:618.11-008.6:577.175.62:
616.15-084

**Л.А. Агаркова, Г.А. Михеенко*, Н.А. Габитова,
О.А. Федоренко, Е.Л. Торопкина, Н.Г. Белова,
А.В. Холопов**, Т.С. Холопова****

E-mail: perinat@tomsk.net

ПРОФИЛАКТИКА ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ

Учреждение РАМН НИИ акушерства, гинекологии
и перинатологии СО РАМН, г. Томск;

* ГОУ ВПО Сибирский государственный
медицинский университет, г. Томск;

** МУЗ «Колпашевская ЦРБ», Томская обл.

Гиперандрогения (ГА) является широко распространенным патологическим состоянием, лежащим в основе около 30% случаев невынашивания беременности [6, 7, 14]. Удельный вес регистрации данного состояния среди беременных увеличился в связи с эффективной терапией гинекологической патологии, приводящей к восстановлению фертильности [6, 9].

Нарушения стероидогенеза снижают гормональную активность плаценты и повышают риск плацентарной дисфункции вследствие изменений в микроциркуляторном русле и повышения ломкости сосудов миометрия и плаценты [3, 15].

Это доказывает необходимость назначения в терапии плацентарной недостаточности (ПН) при ГА препаратов, снижающих тромбогенный риск и улучшающих реологические свойства крови.

Препарат сулодексид, обладающий вазопротекторным, антитромботическим и антиатерогенным действием, нашел применение для профилактики гемодинамических осложнений при беременности высокого риска (на фоне сахарного диабета, гестоза, антифосфолипидного синдрома) [2, 11, 12, 13]. Представляется перспективным его использование в терапии плацентарной недостаточности на фоне гиперандрогении.

Цель исследования – обосновать использование и изучить эффективность применения препарата сулодексид для профилактики нарушений реологических свойств крови у беременных, имеющих плацентарную недостаточность на фоне гиперандрогении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное открытое исследование в параллельных группах, объект которого составили 118 беременных 18-35 лет в 30-34 недели беременности. Все пациентки были разделены на 3 группы. В две первые группы – основная (48 человек) и

группа сравнения (40 человек) – вошли женщины со стертыми формами ГА, диагностированной в I триместре беременности, и к моменту проведения исследования имевшие компенсированную и субкомпенсированную формы плацентарной недостаточности. Эти пациентки получали коррекцию дексаметазоном с первого триместра беременности в зависимости от исходного уровня дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭАС) и тестостерона сыворотки крови [1]. Так как впервые нарушение продукции половых стероидов у всех женщин было диагностировано только во время наблюдаемой беременности в связи с появлением угрозы невынашивания, дифференцировать гиперандрогению на яичниковую и надпочечниковую формы [14] на фоне гестационного процесса не представлялось возможным. Это объясняет унифицированное назначение глюкокортикоидной коррекции всем пациенткам с момента диагностики гиперандрогении и до родов.

Критерием включения в указанные группы служил повышенный уровень ДГЭАС и тестостерона при диагностике плацентарной недостаточности. Критериями исключения считались наличие соматической патологии (заболеваний щитовидной железы, артериальной гипертензии, сахарного диабета), перинатально значимых инфекций, гестоза средней и тяжелой степеней, изосерологической несовместимости крови матери и плода.

С целью коррекции ПН беременные обеих групп получали спазмолитики (но-шпа), β -адреномиметики (гинипрал), витамин С и актовегин в течение 14 дней.

Различия в терапии плацентарной недостаточности между указанными группами заключались только в используемом препарате, изменяющем реологические свойства крови.

Для профилактики гемореологических нарушений пациентам основной группы назначался сулодексид по 600 ЛЕ (2) в/м 1 раз в день – 10 дней с последующим переходом на пероральный прием по 250 ЛЕ дважды в сутки. С той же целью женщины группы сравнения получали инфузии 5 мл трентала №5 через день с последующим переходом на пероральный прием препарата в течение 30 дней [15, 17].

Третью группу (контрольную) составили 30 соматически здоровых женщин с неосложненным течением беременности.

Уровень тестостерона и ДГЭАС определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов «СтероидИФА-ДГЭА-сульфат» и «СтероидИФА-тестостерон-01» («Алкор-Био», Санкт-Петербург). Нормальные показатели ДГЭАС для беременных составляли от 0,2 до 1,2 мкг/мл, тестостерона – от 0,5 до 4,3 мкг/мл [1].

При исследовании системы гемостаза определяли стандартную гемостазиограмму, дополненную проведением гемовязкозиметрии на аппарате АРП-01 (НПО «Меднорд», Томск).

Критериями диагностики плацентарной недо-

статочности служили снижение уровня гормонов плацентарного и плодового происхождения (эстриола, плацентарного лактогена), нарушения фето-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока при доплерометрии, появление признаков внутриутробного страдания плода по данным кардиотокограммы (КТГ), внутриутробная задержка развития плода по результатам УЗИ [4, 15, 16].

Исследования системы гемостаза и состояния фетоплацентарного комплекса проводились до лечения и на 16-е сутки от его начала.

При проведении статистических методов исследования проверка на нормальность распределения выполнялась методом Шапиро-Уилка. Для данных, подчиняющихся закону нормального распределения, рассчитывали средние значения и стандартное отклонение; для данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, рассчитывали медиану (Me) и квартили (Q_{25} - Q_{75}). По критерию Стьюдента производили сравнение средних значений для параметрических показателей, а по методу Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни – для непараметрических данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст пациенток составил в основной группе 27 (23-29) лет, в группе сравнения – 26 (23-29,5), а в контрольной – 22 (20-28) года ($p < 0,05$). Это показывает, что при гиперандрогении беременность, достигающая 30-недельного рубежа, наступает в более позднем возрасте, чем в группе здоровых.

Средний возраст менархе составил в основной группе $15,4 \pm 0,67$ года, в группе сравнения – $15,1 \pm 0,43$, в контрольной – $13,2 \pm 0,27$ ($p < 0,05$). Эти данные подтверждают более позднее, чем в среднем в популяции, начало менструальной функции у женщин с гиперандрогенией. По паритету основная и группа сравнения не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$), но отличались от показателя группы здоровых. Первобеременными в основной группе были 18 (30,5%) человек, в группе сравнения – 16 (27,1%) и в группе здоровых – 25 (42,4%; $p < 0,01$) женщин. Потери беременности в первую половину гестации имели – 20 (41,6%) женщин основной группы и 19 (47,5%) пациенток группы сравнения. В контрольной группе неблагоприятного завершения предыдущих беременностей отмечено не было. Все сравниваемые группы были идентичными по социальному составу, уровню образования и сопутствующей экстрагенитальной патологии.

Исследование системы гемостаза в сравниваемых группах (табл. 1) позволило прийти к заключению о существенных различиях состояния коагуляционного потенциала крови у здоровых и имеющих гиперандрогению беременных. Несмотря на то что во всех трех клинических группах наблюдалась структурная и хронометрическая изокоагуляция, в обеих группах с ГА все изучаемые показатели приближались к

верхней границе гестационной нормы, в то время как в контрольной группе исследуемые показатели соответствовали средним значениям [18]. Это определило статистически значимые различия между исходными показателями беременных с гиперандрогенией и контрольной группы. Полученные данные свидетельствуют о начальной стадии активации системы гемостаза.

Несмотря на проводимую коррекцию глюкокортикоидами, у всех женщин с гиперандрогенией беременность протекала с перманентной угрозой прерывания.

До проведения терапии по распределению степени нарушения плацентарных функций различий между основной группой и группой сравнения не зарегистрировано: ПН в стадии компенсации выявлена в I группе у 36 (75%), в стадии субкомпенсации – у 12 (25%); во II группе – у 29 (72,5%) и 11 (27,5%), соответственно ($p > 0,05$).

Наиболее часто основанием для диагностики плацентарной недостаточности были результаты проведения доплерометрии. Нарушение маточно- и (или) фетоплацентарного кровотока отмечалось до лечения у 35 (72,9%) беременных основной группы, у 28 (70%) – группы сравнения и только у 1 (3,3%) беременной контрольной группы ($p < 0,05$).

При этом внутриутробная задержка развития плода (ВЗРП) в основной группе наблюдалась у 14 (29,2%) пациенток: у 12 (25%) – ВЗРП I степени и у 2 (4,2%) – II степени. В группе сравнения ВЗРП зарегистрирована у 12 (30%) беременных, ВЗРП I и II степени – соответственно у 11 (27,5%) и 1 (2,5%). В контрольной группе фетометрические показатели плодов соответствовали гестационной норме.

По данным КТГ, признаки гипоксии плода в основной группе зарегистрированы у 24 (50%) женщин. В группе сравнения этот показатель составил 17 (42,5%). У здоровых беременных группы признаков гипоксии плода выявлено не было.

Следовательно, уровень плацентарной дисфункции до начала вазоактивной терапии в обеих группах с гиперандрогенией был идентичным.

Оба способа терапии плацентарной недостаточности позволили устранить субкомпенсированную форму данного осложнения. Компенсированная форма ПН после проведенной терапии была диагностирована у 34 (70,8%) беременных I группы и 34 (85%) – II группы ($p < 0,05$). Соответственно у 29,8 % женщин основной группы и 15 % беременных группы сравнения после курса лечения функциональная активность плаценты восстановилась до нормального уровня.

После лечения основные различия в обеих группах с гиперандрогенией наблюдались между интенсивностью кровотока в бассейне маточной артерии: нарушение маточно-плацентарного кровотока в основной группе зарегистрировано у 20 (41,66%) женщин, а в группе сравнения – у 21 (52,5%) ($p < 0,05$).

Таблица 1

Показатели системы гемостаза у беременных с плацентарной недостаточностью, обусловленной гиперандрогенией, до начала терапии, Ме (Q₂₅-Q₇₅)

Показатели	Группы беременных		
	Основная, n=48	Сравнения, n=40	Контрольная, n= 30
Гематокрит, л/л	34,00 (32,95-36,70)	33,40 (33,00-36,00)	32,50 (30,30-34,30) ^{I,II}
	P>0,05		
Число тромбоцитов, ×10 ⁹	210,00 (190,50-248,00)	225,00 (199,50-244,00)	246,00 (223,00-275,00) ^{I,II}
	P>0,05		
Агрегация тромбоцитов, %	15,00 (14,00-16,00)	16,00 (15,00-16,00)	18,00 (16,00-20,00) ^{I,II}
	P>0,05		
Ортофенантролиновый тест, г/л	17,00 (15,00-18,40)	16,50 (14,00-18,40)	8,00 (7,00-11,00) ^{I,II}
	P>0,05		
АПТВ, с	40,00 (36,00-45,00)	42,00 (40,00-45,00)	49,50 (46,00-56,00) ^{I,II}
	P>0,05		
Фибриноген, г/л	4,200 (3,600-4,500)	4,250 (3,800-4,400)	3,400 (2,800-3,700) ^{I,II}
	P>0,05		
XII-зависимый эуглобулиновый лизис, мин	14,00 (13,50-15,00)	13,00 (11,00-14,50)	9,00 (7,00-10,00) ^{I,II}
	P>0,05		
Константа коагуляции – r+k, с	9,00 (8,00-10,80)	10,00 (9,45-12,00)	12,30 (11,80-15,00) ^{I,II}
	P>0,05		
Константа уплотнения сгустка – k+t, с	42,40 (33,70-56,80)	42,00 (34,25-45,00)	52,75 (49,60-54,00) ^{I,II}
	P>0,05		
Фибринтромбоцитарная константа крови-A + M, отн. ед	718,00 (582,0-720,0)	693,00 (668,00-696,00)	550,50 (525,00-716,00) ^{I,II}
	P>0,05		
Время формирования фибринтромбоцитарной структуры сгустка – T, с	46,000 (42,200-47,300)	43,500 (41,750-47,550)	55,800 (55,400-59,600) ^{I,II}
	P>0,05		
Суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка – F, %	11,00 (10,00-14,00)	9,15 (4,40-18,00)	15,20 (13,00-17,00) ^{I,II}
	P>0,05		
Интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов – Ag, отн. ед.	11,00 (8,00-13,00)	9,00 (9,00-12,00)	7,40 (5,90-9,00) ^{I,II}
	P>0,05		
Показатель тромбиновой активности – Kk, отн. ед.	30,300 (21,450-33,850)	28,5009 (20,000-36,400)	21,2009 (19,000-22,200) ^{I,II}
	P>0,05		

Примечание. I – статистически значимые различия с основной группой (p<0,05); II – статистически значимые различия с группой сравнения (p<0,05).

Нарушений плодово-плацентарного кровотока в обеих группах зарегистрировано не было.

Восстановление нормальных параметров маточно-плацентарного кровообращения реализовалось в снижении уровня нутритивной недостаточности плода: ВЗРП I степени приема сулодексида выявлена у 5(10,4%), а после приема трентала – у 6 (15%) пациенток (p<0,05).

КТГ-признаки гипоксии плода отмечены после лечения в основной группе у 8(16,7%), а в группе сравнения – у 7(17,5%) (p>0,05).

Состояние системы гемостаза в клинических группах после проведенной терапии иллюстрирует таблица 2.

Вследствие проведенного лечения в обеих группах беременных с ГА статистически значимые отли-

Показатели системы гемостаза у беременных с плацентарной недостаточностью, обусловленной гиперандрогенией, после терапии, Ме (Q₂₅-Q₇₅)

Показатели	Группы беременных		
	Основная, n=48	Сравнения, n=40	Контрольная, n=30
Гематокрит, л/л	31,20 (30,05-33,85)	32,00 (31,00-33,95)	32,50 (30,30-34,30) ^{I,II}
Число тромбоцитов, ×10 ⁹	260,00 (216-291)	232,00 (210-255)*	246,00 (223,00-275,00) ^{II}
Агрегация тромбоцитов, %	18,00 (17,25-19,00)	18,00 (16,00-19,06)	18,00 (16,00-20,00)
Ортофенантролиновый тест, г/л	8,00 (8,0-12,5)	12,00 (9-14)*	8,00 (7,00-11,00) ^{II}
АПТВ, с	50,00 (40,0-55,0)	45,00 (42,0-51,0)	49,50 (46,00-56,00) ^{II}
Фибриноген, г/л	3,50 (3,25-3,95)	4,00 (3,5-4,6)*	3,400 (2,800-3,700)
ХП-зависимый эуглобулиновый лизис, мин	9,00 (7,0-10,0)	11,00 (10,00-12,5)*	9,00 (7,00-10,00) ^{II}
Константа коагуляции – r + k, с	10,80 (9,300-13,3)	12,00 (9,7-13,6)	12,30 (11,80-15,00)
Константа уплотнения сгустка – k+ t, с	53,60 (50,35-61,15)	50,00 (49,0-51,0)*	52,75 (49,60-54,00)
Фибринтромбоцитарная константа крови-А + М, отн. ед	585,00 (488,00-699,50)	652,00 (565,0-674)*	550,50 (525,00-716,00) ^{II}
Время формирования фибринтромбоцитарной структуры сгустка – Т, с	54,300 (46,5-58,3)	47,000 (45,0-52,0)*	55,800 (55,400-59,600) ^{II}
Суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка – F, %	14,00 (9,8-17,0)	9,00 (8,0-15,5)*	15,20 (13,00-17,00) ^{II}
Интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов – Ag, отн. ед.	7,00 (5,0-9,5)	8,00 (7,0-9,5)	7,40 (5,90-9,00)
Показатель тромбиновой активности – Kk, отн. ед.	20,400 (14,4-27,7)	22,20 (20,2-25,6)	21,2009 (19,000-22,200) ^{II}

* – статистически значимые различия между группами беременных с гиперандрогенией; I – статистически значимые различия с основной группой (p<0,05); II – статистически значимые различия с группой сравнения (p<0,05).

чия сравниваемых показателей у беременных двух групп с гиперандрогенией определены по следующим параметрам: уровень гематокрита, число тромбоцитов, ортофенантролиновый тест, концентрация фибриногена и время ХП-зависимого эуглобулинового лизиса.

Аналогичные изменения зафиксированы по данным гемовязкозиметрии. По всем анализируемым показателям в указанных группах после лечения по сравнению с исходными параметрами наблюдалось значительное улучшение реологических свойств крови (p<0,05). При этом по четырем параметрам из семи (константе коагуляции, суммарному показателю ретракции и спонтанного лизиса сгустка, плотности сгустка, интенсивности спонтанной агрегации тромбоцитов) статистически значимое преимущество реологических свойств крови наблюдалось в группе женщин, пролеченных сулодексидом.

Это свидетельствует о том, что сулодексид в большей степени, чем представитель группы антиагрегантов (трентал), восстанавливает нормальный уровень изначально повышенной активности свертывающей системы у беременных с гиперандрогенией.

У всех обследованных беременность завершилась

срочными родами при удовлетворительном состоянии новорожденных. При этом масса новорожденных, матери которых получали сулодексид, соответствовала таковой в группе здоровых (соответственно 3239,38±428,19 и 3339,00±407,58 г), а в группе сравнения масса новорожденных (3069,75±615,10 г) значительно отставала от анализируемого показателя как основной, так и группы здоровых (p<0,05).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о том, что при плацентарной недостаточности на фоне гиперандрогении к концу II – началу III триместра в 100% случаев определяется состояние тромбофилии, характеризующееся активацией тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного звеньев гемостаза.

Высокая частота развития плацентарной недостаточности у беременных с гиперандрогенией [6, 9, 10] делает необходимым профилактическое применение препаратов, улучшающих реологические свойства крови. Традиционно для этих целей при лечении плацентарной недостаточности используются медикаменты одной из двух групп – антиагрегантов и прямых антикоагулянтов. Сулодексид является пред-

ставителем качественно иного класса вазоактивных препаратов, объединяющих лечебное действие обеих названных групп.

Проведенное в данном исследовании изучение системы гемостаза у беременных с гиперандрогенией позволяет сделать заключение о минимальной активации системы гемостаза при данной патологии к 30 неделям гестации. Действуя на все звенья системы гемостаза комплексно, но существенно слабее, чем представители каждой перечисленной группы в отдельности, в изучаемой нами клинической нише сулодексид оказался эффективнее в отношении терапии плацентарной дисфункции, чем представитель группы препаратов антиагрегационного действия (трентал).

Преимущества сулодексида заключаются в способности подавлять активность тромбина и увеличивать активность плазминовой системы и простагландин-синтезирующей способности эндотелия [5, 11, 12, 19]. Это доказывает более значимое, чем при приеме трентала, падение концентрации общего фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов, ускорение эуглобулинового лизиса с одновременным повышением спонтанного лизиса сгустка и нормализацией фибрин-тромбоцитарной константы крови. Клинический эффект улучшения микроциркуляции реализовался усилением интенсивности маточно-плацентарного кровотока и увеличением средней массы тела новорожденных.

Таким образом, использование препарата сулодексид является патогенетически обоснованным и эффективным при лечении фетоплацентарной недостаточности, развившейся на фоне гиперандрогении.

ЛИТЕРАТУРА

- Агаркова Л.А., Дикке Г.Б., Габитова Н.А., Диш О.Г., Белова Н.Г. // Сибирский медицинский журнал. – 2006. – №5. – С. 115-117.
- Айламазян Э.К., Петриков Н.Н., Мозговая Е.В. // Акуш. и гин. – №4. – 2001. – С. 18-21.
- Анастасьева В.Г. Морфофункциональные нарушения фетоплацентарного комплекса при плацентарной недостаточности. – Новосибирск: Наука, 1997. – 505 с.
- Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г., Ковалева Т.Г. и др. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение / Учебное пособие. – С-Пб: Нордмед Издат., 2000. – С. 32.
- Баркаган З.С. Сулодексид. Механизмы действия и опыт клинического применения. – М., 2000. – С. 42-57.
- Беспалова Т.П. Роль гиперандрогении в невынашивании беременности // Автореф. дис ... канд. мед. наук. – С-Пб, 1999. – 24 с.
- Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. – М: Медицинское информационное агентство, 1997. – 360 с.
- Доброхотова Ю.Э., Милованов А.П., Джобавя Э.М., Дзейгова Э.А. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – №1. – С. 11-15.
- Качалина Т.С. Гиперандрогения и невынашивание беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – №3. – С. 61-64.
- Логвинов С.В., Агаркова Л.А., Диш О.Г., Габитова Н.А. // Морфология. – 2006. – №4. – С. 76.
- Мозговая Е.В. «Весел Дуэ Ф» в клинике внутренних болезней. – С-Пб. – 2001. – С. 24-30.
- Мозговая Е.В., Печерина Л.В., Сепиашвили Л.А. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Под ред. Н.Н. Петрищева. – С-Пб.: Изд-во С-ПбГМУ., 2003. – 184 с.
- Понукалина Е.В. Влияние сулодексида на показатели тромбозостойкости сосудистой стенки у беременных с гестозом / Понукалина Е.В., Хрипунова Г.И., Салахиева Г.С., Александрова И.Н. // Современные наукоемкие технологии. – 2008. – №7. – С. 17.
- Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – Москва: Триада-Х. – 2002. – 303 с.
- Сидорова И.С., Макаров И.О. Клинико-диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности. – М: МИА, 2005. – 295 с.
- Стрижаков А.Н.Тимохина Т.Ф., Баев О.Р. // Вопр. гин. акуш. и преинатол. – 2003. – №2. – С. 2-11.
- Филиппов О.С., Карнаухова Е.В., Казанцева А.А. Плацентарная недостаточность: современный взгляд на проблему. – Красноярск, 2005. – 265 с.
- Шмаков Р.Г., Сидельникова В.М. // Пробл. беременности. – 2001. – №3. – С. 9-14.
- Харенберг Дж. Сулодексид. Механизмы действия и опыт клинического применения. – М., 2000. – С. 9-42.

HEMORHEOLOGIC DISTURBANCES PREVENTION IN PLACENTAR INSUFFICIENCY WHICH IS DUE TO HYPERANDROGENIA

L.A. Agarkova, G.A. Mikheyenko, N.A. Gabitova, O.A. Fedorenko, Ye.L. Toropkina, N.G. Belova, A.V. Kholopov, T.S. Kholopova

SUMMARY

Study results of «Vessel due F (sulodexid)» using to prevent hemorheologic disturbances in placental insufficiency which is due to hyperandrogenia are given in the article. Large efficacy of complex therapy of placental insufficiency in the setting of hyperandrogenia which includes using sulodexid is shown compared with analogical method which uses desaggregants (trental).

Key words: placental insufficiency, sulodexid, hyperandrogeny.