

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 618.3-008.6:616.155.2-005.1-08-07

Н.Г. Белова

E-mail: perinat@tomsk.net

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ СОСУДИСТО- ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ГЕСТОЗОМ

ГУ НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии
ТНЦ СО РАМН, г. Томск

Частота встречаемости гестоза, тяжесть его клинических проявлений и высокая вероятность неблагоприятного исхода беременности диктуют необходимость уточнения механизмов патогенеза этого осложнения, где ключевая и предопределяющая роль принадлежит изменениям в системе гемостаза и прежде всего сосудисто-тромбоцитарного звена.

Комплексное исследование сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (СТГ) позволяет выявить скрытые гипо- или гиперагрегационные сдвиги в системном кровотоке [1], изменения активности тромбоцитов во время течения болезни, а также предотвратить исход событий на раннем этапе диагностики болезни. В последние годы нарушение физиологического функционирования важнейших звеньев гемостаза рассматривается как основной патогенетический фактор развития тромбгеморрагических осложнений в акушерстве [2]. Тромбоцитарное звено у беременных с гестозом является чрезвычайно уязвимым [3], а изучение агрегационных свойств тромбоцитов свидетельствует об их более раннем вовлечении в процесс, когда тесты прокагуляционной активности крови еще варьируют в пределах нормы [4-6].

Несмотря на успехи в области гемостазиологии, сделавшими возможным исследование глубинных процессов системы гемостаза во время беременности, осложненной гестозом, имеющиеся в современной литературе данные [7-9] в значительной степени фрагментарны либо противоречивы, что затруд-

няет дифференцирование физиологических и патологических сдвигов сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза в системе мать-плод-новорожденный.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 85 беременных женщин с тяжелым гестозом: 1-ю группу составили 43 женщины, у которых гестоз был выявлен в 25-28 недель беременности, 2-ю группу – 42 женщины с более поздним началом гестоза, после 28 недель гестации. Диагноз «тяжелый гестоз» был выставлен на основании шкалы Виттлингера при 20 баллах и больше. Контрольную группу составили беременные женщины с физиологически протекающей беременностью ($n=25$) с аналогичным сроком беременности. Возраст женщин во всех группах составил $21\pm 3,7$ лет. Исследования сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза во всех группах проводились дважды: первая точка – 36-38 недель беременности и вторая – на 2-е сутки после родов или оперативного родоразрешения. Функциональную активность тромбоцитов и количественное содержание фактора Виллебранда исследовали с помощью двухканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов «Биола ЛА 230-2» и наборов реактивов фирмы «Ренам». Агрегация тромбоцитов регистрировалась турбодиметрическим методом и методом, основанным на оценке среднего размера агрегатов в реальном времени. Забор крови пациенткам осуществляли утром, натощак. Исследования проводили на плазме, богатой тромбоцитами (БТП), содержащей примерно 200 клеток/нл, полученной по стандартной методике путем центрифугирования. Подсчет количества тромбоцитов проводили с помощью автоматического гематологического анализатора «MICROS ABX».

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью пакета программ Statistica 6.0. Данные представлены в виде $M\pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего. С помощью критерия Шапиро-Уилка было установлено, что распределение исследуемых показателей не соответствовало нормальному. В связи с этим для оценки различия средних в попарно несвязанных (независимых) выборках применяли непараметрический критерий Манна-Уитни, а в связанных (зависимых) выборках – непараметрический критерий Вилкоксона. Различия двух сравниваемых величин считали статистически значимыми при уровне значимости $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Количество циркулирующих в периферической крови тромбоцитов у женщин с физиологической беременностью варьировало в пределах референтных величин. Количество тромбоцитов в первой точке обследования (до родов) в 1-й группе по сравнению

с контрольной уменьшилось на 31%, во 2-й группе – на 42%. После родов (во второй точке обследования) тенденция к уменьшению численности тромбоцитов сохранилась: различия с группой контроля в 1-й группе составили 39%, во 2-й группе – 21%.

Известно, что фактор Виллебранда (ФВ) участвует в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе, он необходим для фиксации тромбоцитов в кровотоке на оголенном субэндотелии [10]. Результаты собственных исследований показали, что в группе женщин с физиологической беременностью концентрация ФВ в крови варьировала в пределах верхней границы референтных величин. В 1-й группе ФВ был статистически значимо увеличен по сравнению с группой контроля. Кроме того, наблюдалось существенное увеличение данного показателя в группе 1-й по сравнению с группой 2, причем данная закономерность имела место как до родов, так и после родоразрешения (табл. 1).

По данным наших исследований (табл. 2), спонтанная агрегация у женщин с физиологической беременностью до родов была больше референтных величин здоровых небеременных женщин. На 2-е сутки после родоразрешения повышенная активность тромбоцитов в группе 1 статистически значимо снижалась до нормальных величин. Обратило на себя внимание то, что в группе 2 после родоразрешения значения спонтанной агрегации тромбоцитов статистически значимо увеличились. По видимому, у беременных женщин с поздним началом гестоза в результате гипоксии и вазоспазма уменьшается продукция простагличина за счет разрушения эндотелия, поэтому после родов кровяные пластинки сохраняют свой потенциал как тромбогенный [11, 12].

Для изучения функциональной активности тромбоцитов проводились пробы со слабыми стимуляторами агрегационной способности тромбоцитов: АДФ (концентрация 1,25 мкМ) и адреналином (концентрация 2,5 мкМ), которые дают возможность судить о повышенной функциональной активности тромбоцитов.

Согласно полученным нами данным (табл. 3), значения стимулированной АДФ агрегации тромбоцитов у женщин 1-й группы до родов статистически значимо уменьшились по сравнению с группой контроля. После родов у этой группы женщин АДФ-агрегация еще больше угнеталась. Длительное течение гестоза приводит к рефрактерности тромбоцитов, снижению ответа как на слабые, так и на сильные индукторы [7, 9]. Во 2-й группе стимулированная АДФ агрегация тромбоцитов была достоверно больше, чем в группе контроля. Послеоперационные значения данного показателя у женщин 2-й группы снижаются и становятся, статистически, меньше контрольных значений.

В 1-й группе беременных женщин проявлялось достоверное по сравнению с контрольной группой уменьшение адреналининдуцированной агрегации

тромбоцитов как до родов, так и после оперативного родоразрешения. У женщин 2-й группы наблюдалось достоверное по сравнению с группой контроля уменьшение адреналининдуцированной агрегации лишь после родов (табл. 3).

Для изучения максимального ответа со стороны тромбоцитарных пластинок на индукторы был выбран коллаген, в максимальной концентрации 20 мг/мл. Дородовые значения агрегатограмм в первой группе характеризовались достоверным умень-

Таблица 1

Значения концентрации фактора Виллебранда у беременных женщин до и после родоразрешения, % ($M \pm m$)

	Контрольная группа (n=25)	1-я группа (n=43)	2-я группа (n=42)
До родов	125,43±2,41	218,12±5,94*	198,33±6,4*
После родов	122,13±3,8	08,07±6,12*	191,2±6,18*

Примечание: n – число наблюдений; * – различия статистически значимы в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$).

Таблица 2

Значения спонтанной агрегации тромбоцитов беременных женщин, усл. ед. ($M \pm m$)

Спонтанная агрегация	Контрольная группа (n=25)	1-я группа (n=43)	2-я группа (n=42)
До родов	1,62±0,15	1,59±0,2	1,6±0,12
После родов	1,26±0,09	1,39±0,12	1,68±0,18*

Примечание: n – число наблюдений; * – различия статистически значимы в сравнении с группой с физиологической беременностью ($p < 0,05$).

Таблица 3

Значения стимулированной АДФ, адреналином и коллагеном агрегации тромбоцитов беременных женщин до родов, усл. ед. ($M \pm m$)

Группа наблюдения	АДФ	Адреналин	Коллаген
Контрольная группа (n=25)	65,51±6,94	64,55±4,87	69,61±4,15
1-я группа (n=43)	40,06±5,36*	38,04±5,12*	46,93±5,21*
2-я группа (n=42)	80,28±7,33*	71,04±6,36	76,79±8,85

Примечание: n – число наблюдений; * – различия статистически значимы в сравнении с нормой ($p < 0,05$).

шением агрегации по сравнению с контрольной группой. Послеоперационный период у этой группы женщин характеризовался еще большей рефрактерностью тромбоцитов на действие коллагена. Разница между значениями коллагениндуцированной агрегации до операции и после составила 30% ($P < 0,05$). Во 2-й группе с поздним началом гестоза агрегация тромбоцитов, вызванная коллагеном, у женщин до родов имела тенденцию к увеличению, а после родоразрешения этот показатель снижался по сравнению с группой контроля (табл. 4).

Таблица 4

Значения стимулированной АДФ, адреналином и коллагеном агрегации тромбоцитов беременных женщин после родов, усл. ед. ($M \pm m$)

Группа наблюдения	АДФ	Адреналин	Коллаген
Контрольная группа (n=25)	62,09±5,07	55,79±5,96	58,2±3,21
1-я группа (n=43)	19,2±3,07*	15,86±2,94*	22,49±6,34*
2-я группа (n=42)	47,94±5,53*	28,3±3,39*	54,1±3,68

Примечание: n – число наблюдений; * – различия статистически значимы в сравнении с нормой ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Для комплексного представления о характере агрегационной и функциональной активности тромбоцитов необходима оценка количественных и качественных характеристик агрегатограмм. В большинстве случаев клинико-диагностическое обследование беременных учитывает только количественные характеристики агрегатограмм [13-15], тогда как качественные могут дать не менее значимую информацию о функциональном состоянии гранул тромбоцитов. Таким образом, при физиологической беременности происходит увеличение тромбогенного потенциала крови за счет повышенной активации тромбоцитов. Тромбоциты беременных женщин в опытных группах с гестозом активируются намного больше, и состояние с гиперагрегацией превалирует над остальными. После оперативного родоразрешения во 2-й группе повышенная активность снижается за счет появления тромбоцитов со сниженной чувствительностью к индукторам. В 1-й группе, с ранним началом гестоза до операции, гипoaгрегация наблюдалась намного чаще. После операции активность тромбоцитов снижается еще больше, в связи с послеоперационным стрессом, утилизацией части тромбоцитов и снижением продукции в костном мозге.

Таким образом, проведенные клинико-диагностические исследования показали, что при физиологической беременности происходит изменение реологических свойств крови для купирования кровотечений в родах. При гестозе выявлены значительные сдвиги в системе сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза. И нами впервые была показана зависимость состояния клинико-лабораторных показателей агрегационной активности тромбоцитов у беременных женщин с тяжелым гестозом, которая характеризуется разнонаправленными типами агрегации тромбоцитов, от сроков патологического процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Венцовский Б.М., Поздние гестозы беременных / Б.М. Венцовский, А.А. Богомольца; А.А. Ходак // Здоровья Украины – 2004. – № 7. – С. 21-23.
2. Баркаган З.С. Основы диагностики нарушений гемостаза // З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М.: Ньюдиамед-АО, 2003. – 224 с.
3. Бачурина Т.В. Роль системы гемостаза в механизме формирования плацентарной недостаточности при гестозе // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск. – 2002. – 23 с.
4. Зайнулина М.С., Мозговая Е.В., Ниаури Д.А. Диагностическое значение эндотелиограммы у беременных с поздним гестозом и сахарным диабетом // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – № 3. – С. 13-15.
5. Самаль А.Б., Черенкевич С.Н., Хмара Н.Ф. Агрегация тромбоцитов: Методы изучения и механизмы // М.: Университетское, 2003. – 104 с.
6. Daniel J. L., Dangelmaier C., Jin J., et al. Molecular basis for ADP-induced platelet activation : I. Evidence for three distinct ADP receptors on human platelets. J. Biol Chem 2005; 273:2024-9.
7. Макацария А. Д., Мищенко А.Л. Вопросы циркуляторной адаптации системы гемостаза при физиологической беременности с синдромом дессиминированного внутрисосудистого свертывания // Акушерство и гинекология – 2003. – № 1. – С. 38-41.
8. Сидорова И. С. Гестоз // М., 2005.
9. Савельева Г.М., Шалина Р.И. Гестоз в современном акушерстве // Русский медицинский журнал. – 2000. – № 6. – С. 50-53.
10. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования // Казань: ФЭН, 2004. – 364 с.
11. Сидельникова В.М. Привычное невынашивание беременности // М., 2005.
12. Новицкий В. В. Руководство по практическим занятиям по гематологии // Томск: Изд-во Том. ун-та, 2005. – 250 с.
13. Чернуха Е. А., Кочиева С. К., Бабичева Т.В. // Акуш. и гин. – 2007. – № 1. – С. 16-21.
14. Schwab, R. Preeclampsia / R. Schwarb // J. Obstet. Gynecol. – 2006. – P. 1055-1065.
15. Кахраманова В. А., Торчинов А.М., Шишло В.К. Гестоз: коррекция в послеродовом периоде // Лечащий врач. – 2006. – № 3.

CURRENT ASPECTS OF CLINICAL-LABORATORY DIAGNOSIS OF VASCULAR-TROMBOCYTE HEMOSTASIS IN PREGNANT WOMEN WITH GESTOSIS

N.G. Belova

SUMMARY

The study results of functional status of vascular-thrombocyte hemostasis system in pregnant women

with gestosis depending on period of pathological process arising are given in the paper. We examined 85 pregnant women with gestosis. It was revealed that under early development of gestosis, spontaneous aggregation of thrombocytes did not change reliably, induced aggregation decreased both before and after the delivery period. It is concluded that to estimate pathologic process severity under gestosis and to forecast deliveries course, it is necessary to study vascular-thrombocyte hemostasis parameters.

Key words: gestosis, pregnancy, vascular-thrombocyte hemostasis.