

УДК 618.3—008.6:616—005.3

К.В. Воронін, Т.О. Лоскутова, Н.В. Давиденко*

СТАН ТРОМБОЦИТАРНОЇ ЛАНКИ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ВАГІТНИХ З СИНДРОМОМ ВТРАТИ ПЛОДА

*Дніпропетровська державна медична академія,***Комунальний заклад 4 міська поліклініка, м. Дніпропетровськ*

СТАН ТРОМБОЦИТАРНОЇ ЛАНКИ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ВАГІТНИХ З СИНДРОМОМ ВТРАТИ ПЛОДА. Робота присвячена визначенню стану тромбоцитарної ланки системи гемостазу у вагітних з синдромом звичної втрати плода. Аналіз агрегатограм показав, що у вагітних з синдромом звичної втрати плода двофазний тип агрегатограм зустрічається в 43,5% випадків, необоротний тип в 26%, у 17,5% зворотний тип, а у 13% відзначається гіпоагрегація тромбоцитів. Відзначено, що у вагітних з синдромом звичної втрати плода відзначається виражене порушення гемостазу: гіперагрегація, підвищення активності фактора Віллебранда, маркера ендотеліальної дисфункції, високий рівень тромбінемії з достовірним підвищенням кількості РФМК. Зміна показників гемостазу призводить до підвищення ризику таких ускладнень вагітності, як відшарування хоріона, загрозливий викидень, передчасні пологи, прееклампсія з розвитком її тяжких форм. Таким чином, при наявності обтяжливого акушерсько-гінекологічного анамнезу показано розширене вивчення системи гемостазу, задля зниження акушерських та перинатальних втрат.

СОСТОЯНИЕ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С СИНДРОМОМ ПОТЕРИ ПЛОДА. Работа посвящена определению состояния тромбоцитарного звена системы гемостаза у беременных с синдромом привычной потери плода. Анализ агрегатограмм показал, что у беременных с синдромом привычной потери плода двухфазный тип агрегатограмм встречается в 43,5% случаев, необратимый тип у 26%, обратимый тип у 17,5%, а у 13% отмечается гипоагрегация тромбоцитов. Отмечено, что у беременных с синдромом привычной потери плода отмечается выраженное нарушение гемостаза: гиперагрегация, повышение активности фактора Виллебранда, маркера эндотелиальной дисфункции, высокий уровень тромбинемии с достоверным повышением количества РФМК. Изменение показателей гемостаза приводит к повышению риска таких осложнений беременности, как отслойка хориона, угрожающий выкидыш, преждевременные роды, преэклампсия с развитием ее тяжелых форм. Таким образом, при наличии отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза показано расширенное изучение системы гемостаза с целью снижения акушерских и перинатальных потерь.

STATE OF PLATELET HEMOSTASIS IN PREGNANT WOMEN WITH HABITUAL FETAL LOSS SYNDROME. The work is devoted to determination the state of platelet hemostasis in pregnant women with fetal loss syndrome. Analysis of aggregation was showed that in pregnant women with habitual fetal loss syndrome diphasic type of aggregation was found in 43,5% cases, irreversible type in 26%, reverse type in 17,5%, and in 13% was noted platelets hypoaggregation. It was noted that in pregnant women with fetal loss syndrome observed pronounced hemostasis changes: hyperaggregation, increased activity of von Willebrand factor (marker of endothelial dysfunction), high levels of trombinemia with significant increase level of soluble fibrin-monomer complexes. Changes in hemostasis lead to the higher risk pregnancy complications such as chorion abruption, threatening miscarriage, premature labour, preeclampsia with the development of its severe forms. Thus, in case of complicated obstetrical and gynecological anamnesis an expanded examination of hemostasis is indicated, to reduce the obstetric and perinatal loss.

Ключові слова: вагітність, звична втрата плода, система гемостазу.

Ключевые слова: беременность, синдром привычной потери плода, система гемостаза.

Key words: pregnancy, habitual fetal loss syndrome, platelet aggregation.

ВСТУП. Проблема репродуктивних втрат залишається однією з найбільш актуальних в сучасному акушерстві. В світовій літературі останніх років репродуктивні втрати все частіше об'єднуються в так званий синдром втрати плода (СВП). Найбільш широко в цьому аспекті обговорюється проблема репродуктивних втрат, обумовлена спадковими та набутими порушеннями гемостазу. За узагальненими даними світової літератури, роль тромбофілії в структурі причин втрати плода виявляється в 40-75% [1]. Частота невиношування вагітності складає від 10 до 35% бажаних вагітностей [1,3]. Серед причин невиношування близько 55-62% обумовлені дефектами коагуляційних протеїнів або тромбоцитів [2]. Частота синдрому втрати плода при АФС досягає 50-75% [3]. Внаслідок того, що повноц-

інний плацентарний кровообіг залежить від збалансованого співвідношення прокоагуляційних та антикоагуляційних механізмів, спадкові тромбофілії можуть призводити не тільки до розвитку тромбозів під час вагітності та в післяпологовому періоді, а й до різних плацентарних судинних ускладнень, внаслідок яких може з'явитись порушення імплантації чи розвитку ембріона [3,4]. До них відносять викидні I та II триместрів вагітності, затримку внутрішньоутробного розвитку плода, прееклампсією, антенатальну загибель плода, відшарування нормально розташованої плаценти.

Порушення цілісності стінки судин призводить до активації функції тромбоцитів, при цьому тромбоцити втрачають свою дискоїдну форму на сферичну і прилипають до ендотелія. Цей процес

адгезії відбувається при наявності фактора Віллебранда, активність якого підвищується при ушкодженні ендотелія. Індукторами внутрішньосудинної агрегації є АДФ, адреналін, тромбін, колагенові структури сполучної тканини, які взаємодіють із специфічними рецепторами мембран тромбоцитів. Процес агрегації тромбоцитів веде до мобілізації кальцію з внутрішньоклітинного депо. Одночасно відбувається синтез простагландинів і тромбоксану A_2 із фосфоліпідів тромбоцитарних мембран, які посилюють агрегацію тромбоцитів [2].

Дисфункція ендотелія підвищує агрегаційно-адгезивну функцію тромбоцитів і є фактором, що призводить до розвитку тромбозів, утворення агрегатів тромбоцитів, здатних блокувати кровотік у капілярах і викликати порушення транскapілярного обміну. У зв'язку з цим важливим є дослідження тромбоцитарної ланки гемостазу і фактора Віллебранда (як маркера дисфункції ендотелію) в діагностиці тромбофілічного стану і синдрому ДВС, що перебігає в хронічній формі (І фазі) і є характерним для порушень у вагітних із СВП.

Мета дослідження: вивчити стан тромбоцитарної ланки системи гемостазу та ендотелія у вагітних із синдромом звичної втрати плода.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Була обстежена 51 вагітна у першому та другому триместрах вагітності. Вагітні були поділені на дві клінічні групи. І групу дослідження склали 23 вагітні з синдромом звичної втрати плода. Клінічними критеріями для встановлення діагнозу синдрому втрати плода були один та більше мимовільних викиднів при терміні гестації 10 тижнів та більше (завмерла вагітність включно); мертвородження, рання неонатальна смерть як ускладнення передчасних пологів, прееклампсії чи плацентарної недостатності, 3 та більше мимовільних викиднів на преембріонічній або ранній ембріонічній стадії, коли виключені анатомічні, генетичні та гормональні причини невиношування. Контрольну групу склали 28 соматично здорових жінок із фізіологічним перебігом вагітності й необтяжливим акушерським анамнезом.

Дослідження функціональної активності тромбоцитів та активності фактора Віллебранда проводили на агрегометрі AP 2110 «СОЛАР» (Білорусь) з графічною реєстрацією інтенсивності і динаміки агрегації тромбоцитів при перемішуванні їх зі стимуляторами агрегації: адреналіном і ристоцетином та визначенням швидкості агрегації тромбоцитів за 30 с (%/хв), ступеня агрегації, часу досягнення максимальної агрегації. Сутність дослідження агрегаційної функції тромбоцитів на агрегометрі полягає в фотоелектричній реєстрації змін зразка плазми, багатой на тромбоцити, при додаванні індуктора агрегації. Індукція агрегації при додаванні адреналіну дозволяє оцінити вторинну агрегацію тромбо-

цитів і динаміку реакції вивільнення ендогенних факторів агрегації. Для діагностики внутрішньосудинного згортання крові визначали розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК). Оцінку РФМК проводили на основі фенантролінового тесту за допомогою діагностичного «РФМК-тест» фірми «Технологія Стандарт». Статистичну обробку отриманих даних проводили на комп'ютері з використанням стандартних програм Windows Vista: Microsoft Excel 2007 і Graph Pad Prism 5 for Windows. Для порівняння кількісних величин використовували непарний критерій t. Відмінності між показниками вважали достовірними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Вагітні, що склали групу дослідження, були старші ($30,6 \pm 1$) за віком порівняно з контрольною групою ($27,1 \pm 0,8$, $p < 0,05$). Це пов'язано з тим, що дана вагітність настала після кількох невдалих вагітностей та лікування безпліддя. Так, у групі дослідження в середньому дана вагітність була третьою (коливалась від другої до чотирнадцятої), але очікувані пологи були першими у 78,3%. В контрольній групі, навпаки, дана вагітність, в середньому, була першою, а очікувані пологи були першими у 71,4% жінок. Аналіз акушерського анамнезу показав, що в дослідній групі 39% вагітних мали один мимовільний викидень в анамнезі, 61% два і більше. Структура СВП була наступною: ранні преембріонічні втрати в анамнезі – 49%; ранні мимовільні викидні – 82%; пізні мимовільні викидні 43%; передчасні пологи – 9%; прееклампсія – 4,3%.

Гінекологічний анамнез був ускладнений запальними захворюваннями в 74% випадків, безплідністю в – 22%, лейоміомою тіла матки в 17%. Аналіз соматичної патології показав, що 56% мали патологію щитоподібної залози, 21% – НЦД за гіпертензивним типом, 17% – мали метаболічні порушення, 13% – варикозно розширені вени.

Пацієнтки дослідної групи частіше мали обтяжений спадковий анамнез: з гіпертензивної хвороби 39% ($K=25\%$), захворювань серця 39% ($K=21\%$), цукрового діабету 30,4% ($K=10,7\%$), серцево-судинних катастроф (інсульти, інфаркти) 13% ($K=7,1\%$), варикозної хвороби нижніх кінцівок 35%. Що підтверджує спадкову схильність до патології ендотелія і системи гемостазу у вагітних дослідної групи, яка може проявлятися при вагітності акушерськими ускладненнями. Аналіз перебігу даної вагітності показав, що загроза переривання вагітності мала місце в 91% випадків, у 13 % вагітність перервалася в термінах до 12 тижнів, 4,3% мали пізній мимовільний викидень, у 4,3% вагітність закінчилась передчасними пологами. Блювота вагітних була відмічена у 39%, а у 52% перебіг ускладнився гестаційною анемією.

Аналіз агрегатограм показав, що вони були по-різному розподілені за типом в групах дослідження. Так, в дослідній групі двофазний тип агрегатограми зустрічався в 43,5% випадків ($K=71,4\%$, $p<0,05$), необоротний тип у 26% ($K=28,6\%$). У 17,5% вагітних з СВП спостерігався зворотний тип, а в 13% відзначалась гіпоагрегація тромбоцитів. Останні два типи в контрольній групі не зустрічались.

Якісний аналіз двофазних агрегатограм показав двократне збільшення ступеня агрегації в основній групі, при рівних показниках часу та швидкості агрегації з контрольною групою (табл. 1). Дані зміни свідчать про гіперагрегацію тромбоцитів в групі з синдромом звичної втрати пло-

да. Аналіз необоротних агрегатограм показав, що додавання адреналіну викликає високу необоротну агрегацію, збіг первинної та вторинної хвиль агрегації за рахунок прискорення реакції вивільнення, а також більшу стійкість тромбоцитарних агрегатів. Хоча необоротний тип агрегатограм зустрічався в двох групах, однак в основній групі спостерігалось підвищення ступеня й швидкості агрегації при відсутності відмінностей під час агрегації. Подібні зміни свідчать про гіперактивність тромбоцитів, прискорену реакцію звільнення, підвищену секреторну функцію тромбоцитів. Гіперактивність тромбоцитів характерна для станів, що перебігають на тлі хронічного ДВС синдрому, про що свідчить підвищен-

Таблиця 1. Показники агрегатограм у вагітних груп дослідження

ТЗВМ р оцгсхч уаадр	Оцінка і результати				
	ГЛВМХР незуеняХФНр	Ангр незуеняХФ СЕР	АЕ оі хлр незуеняХФ НІСЕР	і хжі хлр лзщ Іця лхЕР 6Г°р	ні л Еахлрні ліз нр и хсулз наонНр
І Епн ка нр					
*р	6238%6Г0р	78%6Гр	3Г2%8р	2ГГ7%64р	2К6Г%63Е0р
Кр	84Г%7р	88%4Гр	288%2р	68Г4%26р	6434%63р
НукЕцз цла нр					
*р	664Г%40р	8Г%2р	23Е%80р	2Г7Г%24р	22-Г%6К4р
Кр	86Г%4р	44%6р	7Г%8Гр	228Е%8Гр	6-3Г%62р
О І цз цла нр					
*р	-р	-р	-р	р	-р
Кр	КГ63%2Гр	7Г%6Гр	68Г%26р	6-88%63р	788%8Гр

Примітка: $p < 0,05$ * достовірні відмінності з показниками контрольної групи.

ня вмісту РФМК в основній групі порівняно з контролем ($14,8\pm 1$) і ($8,1\pm 1$) мкг/мл відповідно ($p<0,05$).

У 13% вагітних основної групи була відмічена гіпоагрегація тромбоцитів, напевно, даний вид агрегації тромбоцитів маскує гіперагрегацію, тобто наявність в підвищеній кількості індукторів агрегації. Дія стимулятора агрегації, який додається, в даному випадку не може проявитися, через те, що тромбоцити виявляються зміненими під дією попереднього активатора агрегації. Про активність внутрисудинного згортання крові у даній підгрупі свідчить той факт, що рівень РФМК в даному випадку складає ($15,3\pm 1$) мкг/мл.

Аналіз активності фактора Віллебранда, який відображає стан ендотеліальної стінки, що підвищується при її пошкодженні, показав підвищення активності фактора Віллебранда у вагітних основної групи $207,4\pm 5$ ($K=153,2\pm 2$, $p<0,05$). Ендотеліальна дисфункція в поєднанні з підвищеним коагуляційним потенціалом може призводити до дефекту плацентаци з розвитком на початковому етапі вагітності синдрому звичної втрати плода, а в наступному прееклампсії, ПВНРП, затримки внутрішньоутробного розвитку плода,

антинальної гибелі плода. Таким чином, у вагітних з СЗВП відзначається виражене порушення гемостазу: гіперагрегація, підвищення фактора Віллебранда, маркера ендотеліальної дисфункції, високий рівень тромбінемії з достовірним підвищенням кількості РФМК.

ВИСНОВКИ. 1. У вагітних із СЗВП відмічаються зміни в системі гемостазу у вигляді підвищення агрегації тромбоцитів, підвищення активності фактора Віллебранда, тромбінемії.

2. Зміна показників гемостазу призводить до підвищення ризику розвитку таких ускладнень вагітності, як відшарування хоріона, загроза викидня, передчасні пологи, прееклампсія із розвитком її тяжких форм.

3. При наявності обтяжливого акушерсько-гінекологічного анамнезу показано розширене дослідження системи гемостазу.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ полягають у вивченні генетичних та набутих форм тромбофілії задля діагностики можливих причин розвитку акушерських ускладнень та розробка патогенетичної терапії з метою корекції порушень в системі гемостазу та зниження акушерських та перинатальних втрат.

Література

1. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности / Сидельникова В.М. – М.: Триада, 2002. – 304с.
2. Макацария А.Д. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии/ А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе.: Руководство для врачей. М.: Триада, 2008. – 152 с.
3. Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром и генетические тромбофилии: роль в патогенезе основных акушерских осложнений //А.Д. Макацария Российские медицинские вести. – 2004. – №2. – С. 63-67.
4. Мондоева С.С. Тромбофилия и потеря беременности / С.С. Мондоева, Г.А. Суханова, Н.М. Подзолкова и др. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2009. – № 3. – С. 21-28
5. Наказ МОЗ України №624 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».

УДК 616-071 + 616-092 + 618.29 + 616.12-008.331.1

І.І. Гудивок, Л.В. Михайлик-Пішак

**ДИНАМІКА ЗМІН ПОКАЗНИКІВ ОРГАННОГО ТА ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВОТОКУ
У ВАГІТНИХ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НА ФОНІ ДОПОВНЕНОГО
ЛІКУВАННЯ**

Івано-Франківський національний медичний університет

ДИНАМІКА ЗМІН ПОКАЗНИКІВ ОРГАННОГО ТА ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВОТОКУ У ВАГІТНИХ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НА ФОНІ ДОПОВНЕНОГО ЛІКУВАННЯ. Метою роботи було дослідити зміни показників органного та плацентарного кровотоку у вагітних з гіпертонічною хворобою (ГХ) на фоні основних гіпотензивних середників та при додаванні препарату «Глутаргін». В обстеження входило вимірювання показників ритмограм, показників центральної та периферійної гемодинаміки, плацентарного кровотоку. Отримані показники ритмограм в обох групах після лікування достовірно відрізнялися від таких до лікування, але їх вірогідність після доповненої диференційованої терапії значно більша, порівняно з контрольною групою після загальноприйнятої терапії. Відмічено позитивну динаміку «нічних» рівнів як САТ, так і ДАТ. Зниження «нічних» значень АТ свідчить про нормалізацію гемодинаміки із збільшенням тривалості антигіпертензивної дії застосованих середників протягом активного і пасивного періоду доби, за рахунок регуляції тону парасимпатичної нервової системи з застосуванням доповненої диференційованої терапії. Результати досліджень вказують, що доповнена диференційована терапія глутаргіном суттєво покращує плацентарний кровотік у вагітних з ГХ, а також кровотік у внутрішній сонній артерії плода. Прийом гіпотензивних препаратів у вагітних з ГХ I –II ст. слід поєднувати з глутаргіном, який дає ефект покращення основних показників органного та плацентарного кровотоку.

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОРГАННОГО И ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВОТОКА У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ НА ФОНЕ ДОПОЛНЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ. Целью работы было исследовать изменения показателей органного и плацентарного кровообращения у беременных с гипертонической болезнью (ГБ) на фоне основных гипотензивных препаратов и при добавлении препарата «Глутаргин». В обследования включались измерение показателей ритмограм, показатели центральной и периферической гемодинамики, плацентарного кровообращения. Полученные результаты ритмограм в обеих группах после лечения достоверно отличаются от таких до лечения, но их вероятность после дополненной дифференцированной терапии значительно больше, чем по сравнению с контрольной группой после общепринятой терапии. Отмечено положительную динамику «ночных» уровней как САД, так и ДАД. Снижение «ночных» показателей АД свидетельствует о нормализации гемодинамики и увеличении продолжительности антигипертензивного действия применяемых препаратов на протяжении активного и пассивного периода суток, за счет регуляции тонуса парасимпатической нервной системы с использованием дополненной дифференцированной терапии. Результаты исследований показывают, что дополненная дифференцированная терапия глутаргином значительно улучшает плацентарный кровоток у беременных с ГБ, а так же кровоток во внутренней сонной артерии плода. Назначение гипотензивных препаратов беременным с ГБ I –II ст. следует совмещать с глутаргином, который дает эффект улучшения основных показателей органного и плацентарного кровообращения.

DYNAMICS OF INDICES CHANGES OF THE ORGAN AND PLACENTA BLOOD SUPPLY IN PREGNANT WOMEN WITH HYPERTENSIVE DISEASE ASSOCIATED WITH THE COMPLEMENTED TREATMENT. The aim of the work was to investigate the indices changes of the organ and placenta blood supply in pregnant women with hypertensive disease (HD) associated with basic hypotension substances and using the drug glutargin. The examination included measuring of the rhythmograms, indices of the central and peripheral geodynamics, and the placenta blood supply. The obtained results of rhythmograms in both groups after the treatment were quite different from those before treatment, but their chances after the complemented differentiated therapy were considerably higher in comparison with the control group after the general therapy. The positive dynamics of the «night» levels both of the systolic arterial pressure