

©Л. В. Михайлик-Пішак, І. І Гудивок, С. С. Стоцький

ПРОФІЛАКТИКА РЕОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ КРОВІ У ВАГІТНИХ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Івано-Франківський національний медичний університет

ПРОФІЛАКТИКА РЕОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ КРОВІ У ВАГІТНИХ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ. Метою роботи було дослідити реологічні зміни показників крові у вагітних з гіпертонічною хворобою (ГХ) та при додаванні препарату глутаргін. Агрегатні властивості крові визначали за кількістю тромбоцитів у гемоциркуляції та їх функціональною активністю, зокрема здатністю до агрегації. Функціональну властивість тромбоцитів аналізували за здатністю їх до агрегації. Ми проводили визначення часу згортання крові по Лі-Уайту, час рекальцифікації плазми, активований час рекальцифікації (АЧР) – толерантність плазми до гепарину, визначення протромбінового часу, протромбіновий індекс, активний частковий тромбопластиновий час, кількість фібриногену. Дослідження фібринолітичної і антикоагуляторної систем. Отримані показники після лікування достовірно відрізнялися від таких до лікування. Відмічено позитивну динаміку дії препарату збільшенням кількості тромбоцитів, зменшенням їх здатності до агрегації, з покращенням реологічних властивостей крові у вагітних з ГХ. Під впливом терапії достовірно зростали показники I фази згортання: час згортання крові активований час рекальцифікації плазми, толерантність плазми до гепарину. Результати досліджень вказують, що застосування глутаргіна суттєво покращує реологічні властивості крові у вагітних з ГХ. Прийом гіпотензивних препаратів у вагітних з ГХ I – II ст. слід поєднувати з глутаргіном з метою профілактики розвитку ускладнень вагітності.

ПРОФИЛАКТИКА РЕОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ. Целью работы было исследовать реологические изменения показателей крови у беременных с гипертонической болезнью (ГБ) и при добавлении препарата глутаргин. Агрегатные свойства крови определяли по количеству тромбоцитов в гемоциркуляции и их функциональной активностью, в частности способностью к агрегации. Функциональную способность тромбоцитов анализировали по способности их к агрегации. Мы проводили определение времени свертывания крови по Ли-Уайту, время рекальцификации плазмы, активированное время рекальцификации (АЧР) - толерантность плазмы к гепарину, определение протромбинового времени, протромбиновый индекс, активное частичное тромбопластиновое время, количество фибриногена. Исследование фибринолитической и антикоагуляторной систем. Полученные показатели после лечения достоверно отличались от таковых до лечения. Отмечено положительную динамику действия препарата увеличением количества тромбоцитов, уменьшением их способности к агрегации, с улучшением реологических свойств крови у беременных с ГБ. Под влиянием терапии достоверно возрастали показатели I фазы свертывания: время свертывания крови, активированное время рекальцификации плазмы, толерантность плазмы к гепарину. Результаты исследований указывают, что применение глутаргина существенно улучшает реологические свойства крови у беременных с ГБ. Прием гипотензивных препаратов у беременных с ГБ I-II ст. следует сочетать с глутаргином с целью профилактики развития осложненной беременности.

PREVENTIVE MAINTENANCE OF RHEOLOGICAL INFRINGEMENTS OF BLOOD AT PREGNANT WOMEN WITH HYPERTENSIVE ILLNESS. The aim of this work was to investigate the rheological changes of blood parameters in pregnant women with hypertension (EH) and the addition of the drug glutargin. Aggregate properties of blood determined by the number of platelets in haemocirculation and their functional activity, in particular the ability to aggregate. Functional capacity of platelets were analyzed by their ability to aggregate. We carried out the definition of blood clotting time Lee-White, recalcification time of plasma activated recalcification time (ACHR) - tolerance to heparin plasma, determination of prothrombin time, prothrombin index, activated partial thromboplastin time, fibrinogen number. The study of fibrinolytic and atikoagulatory systems. The figures obtained after treatment significantly different from those before treatment. Noted the positive dynamics of the drug increased the number of platelets, a decrease in their ability to aggregate, to improve the rheological properties of blood of pregnant women with GB. Under the influence of therapy significantly increased rates of phase I of coagulation: activated clotting time of plasma recalcification time, plasma tolerance to heparin. The research results indicate that the use of glutargin significantly improves the rheological properties of blood of pregnant women with GB. Antihypertensive drugs in pregnant women with GB I-II century. should be combined with glutargin for the prevention of complications of pregnancy.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, реологічні властивості, вагітність.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, реологические свойства, беременность.

Key words: hypertension, rheological properties, and pregnancy.

ВСТУП. Враховуючи патогенетичну роль гемостазу при гіпертонічній хворобі (ГХ), проведено вивчення його основних показників. В нормальних умовах гемостаз залежить від стану судинної стінки, тромбоцитів, факторів зсідання крові та фібринолізу, гематокриту, ОЦК, кількості еритроцитів, лейкоцитів та циркулюючих імунних комплексів. При ФВ, а також при ГХ відбуваються значні зміни цих складових.

Аналіз реологічних властивостей крові, що включає кількість тромбоцитів та їх здатність до агрегації, показав зміни, які наявні у вагітних з ГХ, а також

певні їх особливості, залежно від ступеня тяжкості перебігу захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Нами обстежено 90 вагітних з ГХ I – II ступеня тяжкості розділених на 2 групи. Вагітним другої (основної) групи поряд із застосуванням основних гіпотензивних середників призначали препарат глутаргін з метою профілактики реологічних порушень.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. При вивченні тромбоцитарної ланки гемостазу виявлено зниження числа тромбоцитів, залежно від

важкості перебігу ГХ. Так, найбільш виражена тромбоцитопенія була наявна у вагітних з ГХ II ст., а у вагітних з ГХ I ст. менш виражена. Якщо тромбоцити у вагітних з I-ст. ГХ склали $196,6 \pm 3,6710^9$ /л. то кількість тромбоцитів у вагітних з II- ст. ГХ зменшилась і склала $178,5 \pm 4,4710^9$ /л. і зменшились 1,09 та 1,2 ($p < 0,01$) рази порівняно із вагітними з фізіологічним перебігом вагітності. Ці показники можуть свідчити про зростання ризику розвитку прееклампсії у вагітних з ГХ із зростанням тромбоцитопенії.

Наведені дані дозволяють зробити висновок про те, що наявність гіперагрегаційного синдрому при ГХ зумовлена посиленням процесів агрегації тромбоцитів і, як наслідок – зменшенням їх кількості в крові, причому ці зміни чітко залежать від варіанту перебігу захворювання. Так, у вагітних з ГХ I ст. схильність тромбоцитів до гіперагрегації незначно підвищена, порівняно з ФВ. Нами вивчена динаміка змін показників загортальної системи крові як при фізіологічному перебігу вагітності так і у жінок з ГХ.

Гемостазіологічні зміни крові показують, що у вагітних навіть при фізіологічному перебігу вагітності виникає стан «доцільної гіперкоагуляції»: гіперфібриногенемія, збільшується агрегація тромбоцитів, що є проявом загального адаптаційного синдрому, який направлений на зменшення крововтрати під час пологів та у ранньому післяпологовому періоді.

При ГХ спостерігалась тенденція до скорочення часу згортання крові, активного часу рекальцифікації, збільшення толерантності плазми до гепарину прямо пропорційно ступеню важкості ГХ ($p < 0,05$) в порівнянні з ФВ. Показники протромбінового часу дорівнювали $19,8 \pm 1,43$ с у вагітних з фізіологічним перебігом вагітності, із подовженням у вагітних з ГХ I-II ст. важкості до $23,5 \pm 1,51$ і $26,1 \pm 1,78$ с ($p < 0,05$) відповідно.

Подовження показників протромбінового часу у вагітних з ГХ в порівнянні з показниками у вагітних з фізіологічним перебігом вагітності, вказує на дефіцит вітамін-К-залежних факторів зовнішнього шляху – VII, X, II. Тоді як зменшення показників протромбінового часу у вагітних з ГХ може бути зумовлене погіршенням функції гепатоцитів та ендотеліоцитів. Значення протромбінового індексу відповідних показників протромбінового часу, розраховані шляхом складання арифметичної пропорції.

Активовані частковий тромбопластиновий час – метод оцінки внутрішнього шляху зсідання крові, який характеризує рівновагу між прокоагулянтною та антикоагулянтною ланками системи гемостазу. Цей тест високочутливий до дефіциту факторів, що беруть участь у внутрішньому механізмі згортання. Його показники цілком залежать від дефіциту плазматичних факторів і на них не відбиваються дефіцит тромбоцитів або їх якісна неповноцінність.

При обстеженні вагітних показники активованого часткового тромбопластинового часу становили у вагітних з ГХ I-II ст. важкості $32,7 \pm 1,08$ і $29,6 \pm 1,28$ с ($p < 0,05$) відповідно, тоді як у вагітних з фізіологічним перебігом вагітності – на рівні $35,6 \pm 0,45$ с.

Скорочення активованого часткового тромбопластинового часу у вагітних з ГХ вказує на активацію системи згортання крові і зниження вмісту антикоагу-

лянтів, що підтверджується дослідженням рівня антитромбіну-III. Подовження часу зсідання в тесті активованого часткового тромбопластинового часу в порівнянні з показниками ФВ – $35,6 \pm 0,45$ с, вказує на дефіцит або аномалії високомолекулярного кініногену, прекалікреїну, факторів зсідання крові XII, XI, VIII, V, X, I, що спостерігалось у вагітних з ГХ [1].

Вміст фібриногену – один із важливих параметрів, які характеризують стан системи гемостазу. Фібриноген є плазменним фактором і виробляється паренхіматозними клітинами печінки. Саме з фібриногену, від якого тромбін відщеплює два фібринопептиди А і В, починається третя фаза згортання крові. Фібрин-мономер, який утворюється внаслідок цього, полімеризуючись, стає фібрин-полімером нитчастим і нерозчинним в плазмі і сироватці, складає основу згустку. В клінічній практиці рівень фібриногену слугує для оцінки гостроти запального процесу.

Збільшення кількості фібриногену в плазмі переважно зумовлено прискоренням його синтезу, а не сповільненням швидкості розпаду [2], отже підвищення рівня фібриногену у обстежуваних вагітних не вказує на сповільнення його використання внаслідок гіпокоагуляції, а скоріше навпаки. А оскільки фібриноген вважається «білком гострої фази» [3], то підвищення його рівня вказує на метаболічні зрушення в організмі. В результаті збільшення кількості фібриногену в крові різко підвищується в'язкість крові, але не посилюється гемокоагуляція. Однак тромби, що утворюються в крові з високим вмістом фібриногену значно щільніші ніж в крові здорової людини. Тому вони повільніше лізуються фібринолізином.

Гемостазіологічні зміни крові досить чітко показують, що у вагітних з ГХ спостерігається активація системи гемостазу, включаючи всі III фази зсідання крові: в I фазі це відображається в скороченні активованого часу рекальцифікації, в II – підвищенням протромбінового індексу, в III скороченням тромбінового часу, підвищенням рівня фібриногену і зростанням вмісту фібрин-мономерних комплексів фібриногену.

Антитромбін III – це первинний фізіологічний антикоагулянт необхідний для підтримки крові в рідкому стані і для обмеження процесу тромбоутворення. Антитромбін III є α_2 -глобуліном, синтезується в печінці і виконує роль основного плазменного кофактора гепарину, під впливом якого трансформується з прогресивного антикоагулянта в інгібітор негайної дії. Антитромбін III є інгібітором тромбіну (IIa), а також XIIa, XIa, IXa, Xa, VIIa факторів системи зсідання крові, калікреїну і фібринолізину. На його долю випадає більше 75 % всієї антикоагулянтної активності плазми і майже 90 % всієї антитромбінової активності крові [4].

В наших дослідженнях рівень антитромбіну III у обстежених вагітних з фізіологічним перебігом вагітності становив $56,2 \pm 3,52$ %. У вагітних з ГХ I ст. показники антитромбіну III складали $61,4 \pm 2,936$ % ($p < 0,01$), а у вагітних з ГХ II ст. важкості $72,4 \pm 4,62$ ($p < 0,05$).

В роботі ми врахували фактори як внутрішньої так і зовнішньої активації фібринолізу. Показники сумарної фібринолітичної активності у фізіологічно вагітних становили $92,6 \pm 7,45$ %. У вагітних з ГХ I-II ст. важ-

кості сумарна фібринолітична активність складала: $85,7 \pm 3,58$ і $81,2 \pm 5,81$ % ($p < 0,05$) відповідно.

У вагітних з ГХ констатовано, що плазмінова активність достовірно відрізняється від показників ФВ. Так рівень плазміногена знижується: на 5,1 % ($p < 0,05$) при ГХ I ст., на 9 % ($p < 0,05$) при ГХ II ст. При ГХ I ст. спостерігали зростання плазміну до $102,4 \pm 7,55$ % ($p < 0,05$) і при ГХ II ст. – $110,8 \pm 7,63$ ($p < 0,05$) при рівні у ФВ $94,2 \pm 7,53$ %. Процентний вміст антиплазміну в порівнянні з ФВ ($81,3 \pm 6,93$ %) зростав при ГХ I ст. на 16,8 % ($p < 0,05$), при ГХ II ст. на 33,8 % ($p < 0,01$).

Виявлені гемостазіологічні порушення крові вагітних з ГХ призводять до уповільнення кровотоку в фетоплацентарному комплексі, викликають порушення гемодинаміки, мікроциркуляції і обмінних процесів в життєво важливих органах (нирок, печінки, мозку, плаценти, матки) .

У вагітних з ГХ II ступеня важкості порушення гемостазу прогресували. Вони проявлялися підвищенням активності прокоагулянтної та тромбоцитарної ланок системи гемостазу на фоні дещо зниженої активності фібринолітичної системи згортання крові і вказують на зростання ступня хронічного ДВЗ-синдрому.

Гемостазіологічні зміни крові досить чітко показують, що у вагітних з гіпертонічною хворобою спостерігається активація системи гемостазу, включаючи всі III фази зсідання крові: в I фазі це відображається в скороченні активованого часу рекальцифікації, в II – підвищенням протромбінового індексу, в III скороченням тромбінового часу, підвищенням рівня фібриногену і зростанням вмісту фібриногенетричних комплексів фібриногену. Наявність гіперкоагуляції з виявленими позитивними тестами паракоагуляції свідчить про розвиток ДВЗ синдрому, причому ступінь його вираженості залежить від ступеня тяжкості ГХ. Виявлені гемостазіологічні зрушення крові призводять до уповільнення кровотоку в фетоплацентарному комплексі у всіх вагітних з ГХ, викликають порушення гемодинаміки, мікроциркуляції і обмінних процесів в життєво важливих органах (нирок, печінки, мозку, плаценти, матки) і є причиною розвитку тромбо-геморагічних ускладнень та поліорганної недостатності в організмі.

Враховуючи наведені вище ланки патогенезу ГХ, патогенетично є прийнятним призначення препаратів, які мають виражену антигіпоксичну та антиоксидантну дію. Одним з таких препаратів є глутаргін – новий вітчизняний оригінальний препарат, який поєднує в собі властивості: гепатопротектора, деінтоксиканта, донатора оксиду азоту. Склад: аргініну глутамат [6]. Форма випуску: ампули (4 % розчин і 40 % концентрат) і таблетки, що дає можливість підбору індивідуальних схем лікування в конкретній клінічній ситуації. Фармакологічні властивості глутаргіну поєднують у собі дезінтоксикаційні властивості (активація орнітинового циклу сечовинноутворення; інактивація аміаку шляхом скріплення його в нетоксичний глютамін; активація цитохрома Р-450 монооксигеназною знешкоджуючою системою гепатоцитів), гепатопротекторні властивості (антиоксидантна дія; мембраностабілізуюча дія; антигіпоксичні властивості; нормалізація

енергетичного обміну; відновлення білковосинтезуючої функції печінки; відновлення ліпідного обміну; нормалізація жовчевидільної функції печінки), донатор оксиду азоту (вазодилатуючі властивості – посилення артеріального кровотоку, зменшення опору в системі порталної вени; поліпшення печінкової, мозкової і ниркової мікроциркуляції); ендотеліопротекторна дія (поліпшення мікроциркуляції і реологічних властивостей крові).

В результаті застосування глутаргіну виявили різнонаправлені зміни динаміки показників III фази згортання. Показники активованого часткового тромбoplastинового часу в другій групі вагітних достовірно зростали: у вагітних з ГХ I ст. важкості на 7,5 % ($p < 0,05$), з ГХ II ст. важкості на 12,7 % ($p < 0,05$) . Кількість фібриногену знижувалась: у вагітних з ГХ I ст. важкості на 15,8 % ($p < 0,05$), з ГХ II ст. важкості на 17,1 % ($p < 0,01$). Скорочення активованого часткового тромбoplastинового часу у хворих при поступленні вказує на активацію системи згортання крові і зниження вмісту антикоагулянтів, що підтверджується дослідженням вмісту антитромбіну-III.

Зменшення фібринолітичної активності крові важливий критерій недостатності фібринолітичної системи і наявності тромбофілічного стану, робить доцільною подальшу диференціацію недостатності зовнішніх чи внутрішніх механізмів активації.

Отже, при застосуванні препарату глутаргін значно покращились показники системи згортання, фібринолітичної і антикоагулянтної систем крові у вагітних з ГХ.

Критерії ефективності поєднаної дії препаратів визначаються також збільшенням кількості тромбоцитів, а також зменшенням їх здатності до агрегації, значному покращенню реологічних властивостей крові у вагітних з ГХ.

Після застосування глутаргіну у вагітних з ГХ I ст. важкості кількість тромбоцитів збільшилася з $188,1 \pm 2,92$ до $197,8 \pm 2,61$ тис. (на 5,1 %, $p < 0,05$), ГХ II ст. з $172,1 \pm 2,56$ до $180,2 \pm 2,34$ тис. (на 4,7, $p < 0,05$)

Індекс адреналініндукованої агрегації тромбоцитів у вагітних з ГХ I ст. після лікування зменшився з $40,24 \pm 3,615$ до $30,91 \pm 3,524$ % ($p < 0,05$), у вагітних ГХ II ст з $58,16 \pm 3,293$ до $42,11 \pm 3,514$ % ($p < 0,01$).

Під впливом терапії достовірно зростали показники I фази згортання: час згортання крові ($p < 0,05$), час рекальцифікації плазми та активований час рекальцифікації плазми ($p < 0,01$), толерантність плазми до гепарину ($p < 0,05$), чого не спостерігалось при застосуванні традиційної терапії.

Подібна тенденція спостерігалася і в динаміці змін показників II фази згортання. Нами відмічено, що після застосованої терапії достовірно зменшувався протромбіновий час: $20,9 \pm 1,33$ с у вагітних з ГХ I-II ст. важкості ($p < 0,05$); та протромбінів індекс. Подовження показників протромбінового часу у хворих при поступленні в стаціонар, в порівнянні з показниками у вагітних з фізіологічним перебігом вагітності, вказує на дефіцит вітаміну К-залежних факторів згортання крові – VII, X, II, а зменшення показників протромбінового часу у вагітних з ГХ може бути обумовлене погіршенням функції гепатоцитів та ендотеліоцитів.

ВИСНОВКИ. 1. Результати проведених досліджень свідчать про достовірну ефективність застосованої профілактичної терапії у вагітних з ГХ.

2. Застосування глутаргіну у вагітних з ГХ I –II ст. помітно покращує реологічні показники крові, що сприятливо впливає на перебіг гестації та внутрішньо-оутробний розвиток плода.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Рациональним є продовження дослідження з виявленням показників утробного стану плода та новонародженого у вагітних з гіпертонічною хворобою. Впровадження застосування препарату з ранніх термінів вагітності з метою попередження ранніх гестаційних ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Боштан О.М. Взаємозв'язок порушень функціонального стану нирок, коагуляційного гемостазу, системи протеолізу та фібринолізу при гестозах другої половини вагітності: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.01 / О.М.Боштан. – Вінниця, 2001. – 21 с.

2. Букин В.Е. Интенсивная терапия обеспечивающая гомеостаз при эклампсии // Збірник наукових праць акушер-гінекологів України / В.Е.Букин. – Київ, 2000. – С. 122-125.

3. Гайструк А.Н. Невідкладні стани в акушерстві / А.Н.Гайструк, Н.А.Гайструк, О.В.Мороз. – Вінниця, 2004. – 368 с.

4. James P. R., Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during and after pregnancy. Heart 2004; 90: 1499-1504.

5. Gifford R. W., August P. A., Cunningham G. et al. Report of the National high blood pressure education program Working group on high blood pressure in pregnancy. Am. J. Obstetr. Gynecol. 2003; 183 (1): 1-22.

6. .Бабак О.Я. Глутаргин- фармакологическое действие и клиническое применение. Монография. / Бабак О.Я., Фролов В.М., Харченко Н.В.-Харьков- Луганск: Элтон-2,2005.-455с.

Отримано 06.10.11