

УДК 618.3-008.6-092:616.151.511]-07

В. І. Лінніков

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗУ У ВАГІТНИХ ІЗ ПАТОЛОГІЧНИМ РІВНЕМ АНТИФОСФОЛІПІДНИХ АНТИТІЛ ПРИ ГЕСТОЗІ

Одеський державний медичний університет

Етіологія, патогенез, профілактика гестозу залишаються досі головною проблемою перинатальних втрат та материнської смертності не тільки в нашій країні, а й у всьому світі як найтяжче ускладнення вагітності.

Частота гестозів у загальній популяції становить у середньому близько 4 % серед усіх вагітностей з індивідуальними коливаннями від 2 до 10 %. За даними Б. М. Венцківського [1], Г. М. Савельєвої [2], останніми роками частота гестозів у вагітних зросла з 16 до 20 %, що, очевидно, пов'язано з підвищенням екстрагенітальної патології у 1,7–2,8 разу.

Причини розвитку гестозу багатофакторіальні. Існує кілька взаємодоповнюючих теорій, в тому числі неврогенна, гормональна, ниркова, плацентарна, імунологічна, генетична. В основі патологічних змін, що виникають при гестозі, лежать порушення у мікроциркуляторній ланці судинного русла, які призводять до гіпоксемічних, ішемічних та некротичних процесів у життєво важливих органах [3].

Одним із провідних механізмів патофізіології гестозу є збільшення згортання крові з

формуванням фібрину та агрегатів фібрин-тромбоцитів [3]. У зв'язку з цим при гестозі важливо визначити ступінь геморологічних порушень та співвідношення факторів коагуляції й фібринолізу.

Особливий інтерес являє вивчення ролі антифосфоліпідних антитіл (АФА) у патогенезі гестозу.

Відомо, що антифосфоліпідні антитіла здатні спричинювати у хворих тромбофілічний стан, обумовлений активацією судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу, пригнічення протизгортаючої та фібринолітичної систем крові [4]. Порушення гемостазу розвивається також внаслідок того, що АФА порушують гемостатичний баланс в організмі між факторами згортання, фібринолітичною системою, тромбоцитами та ендотелієм до такого рівня, що суттєво знижують природний антиагрегатний та антикоагулянтний потенціал організму, що створює умови для розвитку тромбофілічних умов, венозних та/або артеріальних тромбозів [5].

Мета нашої роботи — вивчення особливостей системи гемостазу у вагітних із патологічним рівнем АФА при гестозі.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 98 вагітних жінок: 28 — з необтяженим перебігом вагітності (контрольна група); 70 — із гестозом (основна група): 36 (51,4 % — з гестозом легкого ступеня, 15 (21,4 %) — середнього ступеня тяжкості та 19 (27,1 %) — тяжкого ступеня. В анамнезі у 17 (34,3 %) вагітних були випадки гестозу, в 9 (12,9 %) — перинатальні втрати. Клінічне обстеження включало дані анамнезу, лабораторних та інструментальних обстежень. Усім вагітним для оцінки розвитку плода проводилися у динаміці УЗД, КТГ, доплерометричні обстеження матково-плацентарної та плодової кровотечі.

Лабораторна діагностика антифосфоліпідних антитіл включала визначення антифосфоліпідних антитіл ELISA-методом для кількісного вимірювання антитіл. Результати тесту визначалися в одиницях GPL. Загальноприйняті результати аналізів оцінювались як «високопозитивні» (більше 80 GPL), «середньопозитивні» (20–80 GPL) та «низькопозитивні» (менше 20 GPL). Результати 10 GPL оцінювали як негативні.

Дослідження системи гемостазу виконували на гемостазіологічному аналізаторі Херст Беринг (Німеччина) та тромбоеластографі тієї ж фірми. Концентрацію фібриногену визначали за методом Рудберг. За допомогою тромбоеластографа графічно реєстрували утворення фібрину, фібринового згустка, його ретракції та фібринолізу. При цьому визначали індекс тромбодинамічного потенціалу (ІТП) — структурний показник згустка.

Агрегацію тромбоцитів визначали за допомогою агрегометра за методом R. Vorn. Для стимуляції агрегації використовували розчин аденозиндифосфату (АДФ) концентрацією $1 \cdot 10^{-3}$ М та суспензію колагену концентрацією 0,04 мг/мл.

Гемостазіологічні дослідження включали також вивчення рівнів маркерів тромбофілії — ПДФ, РКМФ, а також молекулярних комплексів тромбін-антитромбін (ТАТ), фрагментів F1+2 протромбіну.

Результати дослідження та їх обговорення

У пацієток із патологічним рівнем АФА («середньота високопозитивному» — від 20 та більше GPL) у I триместрі (таблиця) вагітності рівень фібриногену на 15,8 % перевищував показники при фізіологічному перебігу вагітності. Протромбіновий індекс також був вірогідно вищим в основній групі ($P < 0,05$). У вагітних з патологічним рівнем АФА виявлено значне підвищення ІТП ($18,9 \pm 2,4$ ум. од.) порівняно з фізіологічною вагітністю ($9,8 \pm 0,8$ ум. од.) ($P < 0,05$). Агрегація тромбоцитів при стимуляції АДФ та колагеном була також вірогідно вищою у пацієток основної групи ($P < 0,05$). У вагітних із патологічним рівнем АФА у I триместрі відмічалася гіперкоагуляція у плазмовій ланці гемостазу, що розвинулася раніше, ніж при фізіологічному перебігу вагітності, а також простежувалася тенденція до гіперактивації функції тромбоцитів.

Визначалися також прояви тромбофілічного стану. Особливо наочно ці прояви визначаються на рівні молекулярних маркерів тромбофілії: ТАТ — $1,3 \pm 0,3 \cdot 10^6$ г/л; F1+2 $0,3 \pm 0,1$ нмоль/л — середні показники при фізіологічному перебігу вагітності, а в основній групі ($10,3 \pm 0,5 \cdot 10^6$ г/л) та ($2,3 \pm 0,4$ нмоль/л) ($P < 0,05$) — відповідно.

У II триместрі середній рівень фібриногену та протромбіновий індекс в основній групі були вірогідно вищі, ніж у жінок із фізіологічним перебігом вагітності ($P < 0,05$). Високі середні значення ІТП свідчили про структурну гіперкоагуляцію у вагітних з патологічним рівнем АФА ($P < 0,05$). В основній групі при стимуляції АДФ та колагеном агрегація тромбоцитів була вірогідно вищою, ніж при фізіологічному перебігу. Так, колаген-стимуляція майже на 50 % перевищувала агрегацію тромбоцитів у контрольній групі. Внаслідок цього

Таблиця

Система гемостазу при фізіологічному перебігу вагітності та при гестозі з патологічним рівнем АФА, $M \pm m$

Показники	Група контролю			Основна група		
	Триместр					
	I	II	III	I	II	III
Фібриноген, г/л	$2,9 \pm 0,8$	$3,1 \pm 0,7$	$3,9 \pm 0,5$	$3,3 \pm 0,7$ $P < 0,3$	$4,2 \pm 0,9$ $P < 0,05$	$4,9 \pm 0,8$ $P < 0,05$
Протромбіновий індекс, %	$90,1 \pm 0,6$	$98,2 \pm 0,5$	$104,9 \pm 2,3$	$92,7 \pm 0,4$ $P < 0,05$	$108,7 \pm 1,9$ $P < 0,05$	$112,20 \pm 2,11$ $P < 0,01$
ІТП тромбоеластограми, ум. од.	$9,8 \pm 0,8$	$12,1 \pm 0,7$	$17,2 \pm 3,4$	$18,9 \pm 2,4$ $P < 0,05$	$29,3 \pm 2,1$ $P < 0,05$	$27,3 \pm 1,7$ $P < 0,05$
Агрегація тромбоцитів при стимуляції колагеном, %	$40,1 \pm 0,4$	$42,3 \pm 0,3$	$45,4 \pm 7,1$	$60,4 \pm 4,5$ $P < 0,05$	$66,6 \pm 5,5$ $P < 0,05$	$72,4 \pm 4,4$ $P < 0,05$
Маркери тромбофілії: ПДФ, мкг/л	$1,1 \pm 0,3$	$2,6 \pm 0,5$	$5,5 \pm 0,8$	$15,6 \pm 1,6$ $P < 0,01$	$18,7 \pm 2,4$ $P < 0,05$	$24,9 \pm 1,8$ $P < 0,05$
РКМФ, 10^{-6} мг/ %	$2,6 \pm 0,4$	$3,4 \pm 1,2$	$4,1 \pm 1,3$	$10,4 \pm 0,7$ $P < 0,05$	$15,1 \pm 1,7$ $P < 0,05$	$18,4 \pm 1,4$ $P < 0,01$
Молекулярні комплекси: ТАТ, 10^{-6} г/л	$1,3 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,4$	$2,4 \pm 0,3$	$10,3 \pm 0,5$ $P < 0,05$	$12,3 \pm 0,6$ $P < 0,05$	$14,5 \pm 0,7$ $P < 0,01$
F1+2, нмоль/л	$0,3 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,4$ $P < 0,3$	$2,7 \pm 0,3$ $P < 0,3$	$4,3 \pm 0,3$ $P < 0,05$

відмічалася вже помірна тромбоцитопенія в основній групі вагітних. Продовжували наростати також тромбофілічні прояви, про що свідчили показники маркерів тромбофілії.

У III триместрі у вагітних з патологічним рівнем АФА в плазмовій ланці зберігалася тенденція, яка була виявлена у I та II триместрах: рівень фібриногену був на 24,9 % вищим, ніж при фізіологічному перебігу вагітності ($P < 0,05$). Підвищене середнє значення ІТП на 45,2 % порівняно з показниками контрольної групи ($P < 0,05$) означало виражену структурну гіперкоагуляцію у плазмовій ланці гемостазу у цього контингенту вагітних. Також визначалась виражена гіперфункція тромбоцитів при стимуляції АДФ та колагеном. Тромбоцитопенія досягла показників у середньому 190 ± 23 тис., що на 46 % ($P < 0,05$) нижче показників у контрольній групі.

Особливо виражено проявлявся тромбофілічний стан гемостазу в основній групі вагітних при визначенні величини рівнів маркерів тромбофілії. Вони в 3–5 разів перевищували показники у I та II триместрах вагітності.

Дослідження останніх років показали, що для гестозу притаманна дисфункція ендотеліальних клітин та системний вазоспазм [5]. Патогенез ендотеліопатії як однієї із головних причин виникнення гестозу внаслідок циркуляції АФА включає, насамперед, зниження природної протитромботичної активності ендотелію. При цьому порушуються її природні інгібітори згортання та антиагреганти — протеїн С, простагліцин; знижується глікозаміногліканзалежна І — активація АІІ на ендотелії. Наявність, крім цього, імунозмов-

леної активації тромбоцитів ще більше посилює існуючу тромбофілію та додатково сприяє ушкодженню ендотелію [6; 8].

Антифосфоліпідні антитіла впливають на всі функціонально-структурні компоненти гемостазу: судинно-тромбоцитарну, коагуляційну, протизгортальну та фібринолітичну системи [4; 7]. Отримані нами результати дослідження свідчать, що високий рівень АФА вже з I триместру вагітності сполучається з вираженою гіперкоагуляцією, не притаманною для цього терміну вагітності, активацією функції тромбоцитів, підвищенням протромбінового індексу, концентрації фібриногену.

А це все, насамперед, створює умови для виникнення тромбофілічного стану. Про це свідчать наростаючі рівні маркерів тромбофілії ФДП, РКМФ, а також молекулярних комплексів — ТАТ, F1+2.

Таким чином, ризик виникнення гестозу на фоні набутої тромбофілії при наявності патологічних рівнів АФА ще більше зростає.

Компоненти гемостазу при тромбофілії є складовими компонентами ДВЗ-синдрому, процесу мікро- та макротромбування судин, який супроводжує гестоз і призводить до тяжких ускладнень вагітності, таких як передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, еклампсії, фетоплацентарної недостатності та ін. [8].

Висновки

Антифосфоліпідні антитіла відіграють важливу роль у розвитку гіперкоагуляції та активації функції тромбоцитів, що призводить до наростання тромбофілічного стану

системи гемостазу та прогресування симптомів гестозу.

Розглядаючи наявність АФА у жінок як набуту тромбофілію, необхідно при прояві вже перших симптомів гестозу проводити дослідження вагітних на наявність АФА та приховану тромбофілію. У разі їх виявлення необхідно проводити терапію протитромботичними препаратами, дезагрегантами, антиоксидантами та вітамінами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Венцовский Б. М. и соавт. Плацентарная недостаточность / Неотложное акушерство. — 1999. — С. 50-55.
2. Савельева Г. М. Проблемы ОПГ-гестозов: Тез. докл. — Чебоксары, 1996. — С. 80.
3. Макацария А. Д. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике. — М., 2000. — С. 168-170.
4. Макацария А. Д. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. — М., 2000. — С. 109-112.
5. Taylor R. N. // Amer. J. reprod Immunol. — 1997. — Vol. 37. — N 1. — P. 79-86.
6. Макацария А. Д., Бицадзе В. О. Тромбофилии и протитромботическая терапия в акушерской практике. — М., 2003. — С. 205-210.
7. Насонов Е. Л. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме (Клиника, диагностика, лечение). — Ярославль, 1999. — С. 56-60.
8. Silver R. M., Draper M. L. // Obstet and Gynec. — 1997. — Vol. 83. — N 3. — P. 3-8.

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗУ У ВАГІТНИХ З ПАТОЛОГІЧНИМ РІВНЕМ АНТИФОСФОЛІПІДНИХ АНТИТІЛ ПРИ ГЕСТОЗИ

Представлено результати вивчення впливу патологічних рівнів антифосфоліпідних антитіл на систему гемостазу у вагітних з гестозом.

Проведено клініко-лабораторні обстеження в I, II і III триместрах вагітності 28 вагітних із фізіологічним перебігом вагітності та 70 вагітних — із гестозом різного ступеня тяжкості. При гемостазіологічних дослідженнях виявлена наростаюча гіперкоагуляція в плазмовій ланці, активація агрегатної активності тромбоцитів і наростання рівнів маркерів тромбофілії. Зростаючий тромбофілічний стан системи гемостазу призводить до наростання симптомів тяжкості гестозу. Розглядаючи наявність АФА як набуту тромбофілію, необхідно проводити дослідження на наявність АФА і приховану тромбофілію з появою перших симптомів гестозу. У разі виявлення АФА слід проводити терапію, коригуючу систему гемостазу.

Ключові слова: гестоз, антифосфоліпідні антитіла, тромбофілія.

THE CONDITION OF THE SYSTEM OF HEMOSTASIS IN PREGNANT WOMEN WITH THE PATHOLOGICAL LEVEL OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES WITH GESTOSIS

The results of the study of the influence of the pathological levels of antiphospholipid antibodies on the system of hemostasis in pregnant women with the hestosis are represented.

The clinic-laboratory inspections were carried out in I, II and III trimesters of the pregnancy of 28 pregnant women with the physiological course of pregnancy and 70 pregnant women with gestosis of a different degree of severity. By the hemostasiologic researches the increasing hypercoagulation in a plasma part, the activation of the aggregate activity of the thrombocytes and the increase of markers levels of the thrombophilia were detected. The increasing thrombophilia condition of the system of hemostasis results in the increase of symptoms of the gestosis severity. Considering the presence of APA as the acquired thrombophilia, it is necessary to carry out the researches on the presence of APA and the latent thrombophilia with the manifestation of the first gestosis symptoms. In case of the detection of APA it is necessary to carry out therapy correcting the system of hemostasis.

Key words: gestosis, antiphospholipid antibodies, thrombophilia.

УДК 616.12-008.331.1-06:661-008.9]-074-092.9

С. А. Тихонова, канд. мед. наук

СТАН ЛІПІДНОГО СПЕКТРА ПЛАЗМИ ТА ЕРИТРОЦИТІВ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ З НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЮ ДИСТОНІЄЮ ЗАЛЕЖНО ВІД УСПАДКОВАНОЇ СХИЛЬНОСТІ ДО ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

Одеський державний медичний університет

На XXV конгресі Європейського кардіологічного товариства (2003) була оголошена третя редакція Європейських рекомендацій з профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ). Фактори ризику (ФР) різних уражень судинного русла є практично ідентичними. Основою їх розвитку є атеросклероз. Сьогодні акцент основних завдань кардіології переміщується у бік діагностики ССЗ на найбільш ранніх стадіях і виявлення ФР, оскільки профілактичне втручання дозволить досягнути більш переконливого ефекту і є фармако-

економічно більш обґрунтованим та корисним фактором. Перевага надається саме профілактиці, оскільки можливості підвищення ефективності лікування, які існують сьогодні, практично вичерпані. Глобально змінити ситуацію можна, лише впливаючи на ФР на етапі профілактики ССЗ [1].

Підвищення артеріального тиску (АТ) є розповсюдженим захворюванням і найбільш вірогідним ФР атеросклерозу. Гіпертонічна хвороба (ГХ), як правило, супроводжується порушеннями метаболізму: гіперліпідемією, гіперінсулін-

емією та надлишковим депонуванням ліпідів адипоцитами [2]. Першопричина первинної гіпертензії тісно пов'язана зі змінами функцій клітинних мембран щодо регуляції концентрації вільного цитоплазматичного Ca^{2+} та трансмембранного перенесення моновалентних катіонів (K^+ і Na^+) [3]. Порушення структури та функції клітинних мембран можуть бути спричинені змінами складу ліпідів мембрани: фосфоліпідів (ФЛ), збільшенням у ній холестерину (ХС), ушкодженням транспорту в клітині жирних кислот [2; 4]. Пору-