

УДК: 618.3-008.6:616-005.6-072:612.115.2

ВЫЯВЛЕНИЕ ТРОМБООПАСНОСТИ КАК РАННЕГО МАРКЕРА ГЕСТОЗА МЕТОДОМ НИЗКОЧАСТОТНОЙ ПЬЕЗОТРОМБОЭЛАСТОГРАФИИ**¹Клименкова В.Ф., ¹Бочков Ю.А., ^{2,3}Шписман М.Н., ²Тютрин И.И.**¹ОГАУЗ «Областной перинатальный центр», Томск, e-mail: melnichuk@mail15.com;²ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития, Томск;³ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии» СО РАМН, Томск

В основе развития гестоза лежит дисфункция эндотелия, поэтому диагностика характерных изменений системы гемостаза может быть маркером гестоза еще на доклинической его стадии. В исследование включено 152 женщины с гестозами различной степени тяжести. Методом низкочастотной пьезотромбоэластографии выявлено увеличение скорости спонтанной агрегации форменных элементов крови (в 2,4 раза) и интенсивности контактной фазы коагуляции (в 9 раз) у пациенток с гестозом в сравнении со здоровыми беременными женщинами. Эти изменения сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза могут служить ранним маркером дисфункции эндотелия, что позволяет диагностировать данную патологию еще до момента появления первых клинических признаков, а следовательно, своевременно начать лечение.

Ключевые слова: гестоз, ранний маркер гестоза, низкочастотная пьезотромбоэластография.

EXPOSURE THE RISK OF THROMBOSIS AS EARLY INDICATOR OF GESTOSIS BY LOW-FREQUENCY PIEZOTHROMBOELASTOGRAPHY**¹Klimenkova V.F., ¹Bochkov Y.A., ^{2,3}Shpisman M.N., ²Tyutrin I.I.**¹Regional Perinatal Center, Tomsk, e-mail: melnichuk@mail15.com;²Siberian State Medical University, Tomsk;³FSBI «Research Institute for Obstetrics, Gynecology and Perinatology» SB RAMS, Tomsk

The basic reason for gestosis is endothelium dysfunction, so diagnosis of specific changes of hemostasis might reveal the pre-clinical forms of disease. Results of examination of 152 women with different forms of gestosis were included into the study. Increasing velocity of spontaneous blood aggregation (in 2,4 times) and intensity of contact coagulation phase (in 9 times) was shown in women, having gestosis in comparison with healthy pregnant women. It is supposed that such changes of angio-thrombocyte hemostasis to be an early indicator of endothelium disfunction, and therefore, to ensure a timely provided assistance.

Keywords: gestosis, early indicator of gestosis, low-frequency piezothromboelastography

Несмотря на внедрение новых технологий в медицине и повышение качества медицинской помощи, гестоз по-прежнему остается ведущей проблемой современного акушерства, занимая одно из первых мест в структуре материнской смертности. По данным отечественных авторов, гестоз занимает третье место в структуре летальности у беременных: на его долю приходится 15–25% случаев материнской смертности [7].

Как известно, причиной гестоза является иммунопатологический процесс, приводящий к развитию эндотелиоза во второй половине беременности. При физиологической беременности наблюдаются стимуляция и активация фетоплацентарного комплекса, что приводит к возрастанию коагуляционного потенциала, почти в 2 раза увеличивается содержание всех факторов свертывания на фоне снижения фибринолитической и антикоагулянтной активности. Начиная со II триместра беременности отмечается повышение продукции эндотелием и секреции в кровь фактора Виллебранда, тромбосана, эндотелина-1, тромбомодулина и фибронектина, что позволяет высказать предположение

о формировании синдрома эндотелиальной дисфункции в фетоплацентарном комплексе даже при физиологическом течении беременности [7, 3, 4].

В системе гемостаза во время беременности возникают характерные изменения – повышение коагуляционного потенциала крови, с одной стороны [8], снижение фибринолитической активности, с другой [1, 6]. Кроме того, у беременных отмечается усиление дилатации вен и замедление оттока крови из нижних конечностей в результате механического сдавливания полостей и подвздошных вен (чаще левой) увеличенной к третьему триместру маткой [1]. При гестозе появляется третий компонент вирховской триады – эндотелиальная дисфункция, что неизбежно ведет к замыканию «порочного круга» и, как следствие, наибольшему раскрытию тромбогенного потенциала крови.

Еще до развития клинической картины гестоза возникает состояние повышенной склонности к внутрисосудистому свертыванию крови и тромбообразованию, обусловленное нарушением резервных возможностей ключевых звеньев системы

гемостаза [2]. Поэтому диагностика тромбоопасности еще на доклинической стадии является важным маркером гестоза.

Целью исследования является разработка, апробация и внедрение в клиническую практику алгоритма диагностики тромбоопасности, как раннего маркера гестоза, методом низкочастотной пьезотромбоэластографии.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе ОГАУЗ «Областного перинатального центра» г. Томска с участием 152 пациенток с гестозом в возрасте от 21 до 36 лет (средний возраст $29,62 \pm 4,67$) и у 91 здоровых беременных в возрасте от 20 до 35 лет (средний возраст $28,42 \pm 3,54$). В качестве группы сравнения аналогичное исследование проведено у 82 здоровых небеременных женщин (средний возраст $31,16 \pm 5,12$).

Исследование было выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации, после подписания всеми участниками информированного согласия.

Для проведения исследования у беременных женщин с гестозом в условиях стандартизации процесса забора (силиконизированным шприцом объемом 5 мл без наложения жгута из кубитальной вены) брали для исследования 0,5 мл цельной нестабилизированной венозной крови и в течение 5–10 секунд помещали в кювету прибора Аппаратно-программного комплекса для клинко-диагностических исследований реологических свойств крови АРП-01М «Меднорд» (Регистрационное удостоверение N ФСР 2010/09767 от 30 декабря 2010 года), с программным обеспечением ИКС ГЕМО-3). Для исследования и оценки свертывающей системы использовали метод низкочастотной пьезотромбоэластографии (Патент на изобретение МПК6 G01 N33/48 от 6 марта 1995 г. «Способ оценки функционального состояния системы гемостаза»).

Время исследования составляло 60 ± 10 минут.

Оценивали следующие показатели:

1. *Показатели, характеризующие начальные этапы свертывания крови:*

«A0» – начальный показатель агрегатного состояния крови.

«t0» – время начала исследования.

«A1» – показатель, характеризующий максимальное изменение агрегатного состояния исследуемой крови на этапе контактной активации.

«t1» – показатель, отражающий время достижения A1(мин).

«ИКК» – интенсивность контактной фазы коагуляции, вычисляется эмпирически, отношением $A0-A1/t1$.

2. *Показатели, характеризующие интенсивность тромбообразования и процесс полимеризации фибрина:*

«КТА» – константа тромбиновой активности, определяется как время, прошедшее от конца периода реакции до увеличения значений амплитуды на 100 относительных единиц от уровня минимального значения амплитуды за период реакции.

«A3» – показатель, характеризующий агрегатное состояние крови на этапе начала процесса полимеризации. На ПКГ «A3» определяется изменением наклона угла кривой на ($\geq 50^\circ$).

«t3» – (ВСК) – время достижения «A3».

«ИКД» – $(A3-A0)/ВСК$ – интенсивность коагуляционного драйва – показатель, характеризующий интегративное влияние про- и антикоагулянтных систем на скорость образования сгустка.

«A4» – показатель, характеризующий агрегатное состояние крови через 10 мин после достижения величины «A3».

«ИПС» – интенсивность полимеризации сгустка, определяется как $tg\beta = (A4-A3)/(t4 - 10\text{мин})$ – показатель, характеризующий скорость соединения мономерных молекул «бок-в-бок», «конец-в-конец», формирующую сеть фибрина.

3. *Показатели, характеризующие интенсивность ретракции сгустка и фибринолитическую активность:*

«A5» – показатель, отражающий агрегатное состояние крови в заключительном, стабилизационном этапе тромбообразования.

«Т» – время формирования сгустка (константа тотального времени свертывания крови).

«ИТС» – интенсивность тотального свертывания крови, отражает плотность фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка. Определяется эмпирически $(A5-A1)/(T5-T1)$.

«ИРЛС» – интенсивность ретракции и лизиса сгустка. Показатель, характеризующий, спонтанный лизис сгустка.

Полученные данные обработаны с помощью общепринятых в медико-биологических исследованиях методов системного анализа с привлечением программ Microsoft Excel и SPSS 13.0 for Windows. Количественные данные представлены в виде Me [LQ; UQ] (где Me – медиана, LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль). Для проверки статистических гипотез о различии между исследуемыми группами использовали непараметрический критерий Манна–Уитни (где p – достигнутый уровень значимости).

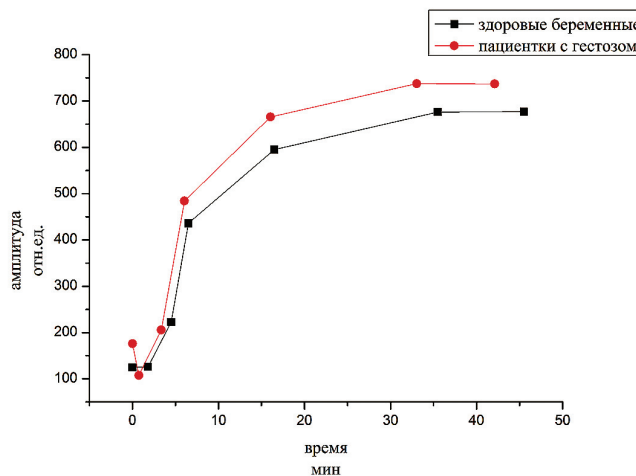
Результаты исследования и их обсуждение

Как видно из проведенного исследования, нормальная низкочастотная пьезотромбоэластограмма (НПТГ) беременных женщин в сравнении с небеременными характеризуется повышением прокоагулянтной активности за счет коагуляционного звена, поскольку у беременных женщин достоверно выше константа тромбиновой активности ($p < 0,05$) и интенсивность коагуляционного драйва ($p < 0,001$). Кроме того, отмечается статистически значимое снижение начального показателя агрегатного состояния крови ($p < 0,01$) и интенсивности контактной фазы коагуляции ($p < 0,05$). Достоверного снижения фибринолитической и антикоагулянтной активности не выявлено.

При сравнении основных показателей НПТГ здоровых беременных и пациенток с гестозом были выявлены следующие статистически значимые различия: в судисто-тромбоцитарном звене произошло

увеличение скорости спонтанной агрегации форменных элементов крови ($p < 0,05$) и интенсивности контактной фазы коагуля-

ции ($p < 0,05$); достоверных изменений коагуляционного и фибринолитического звена не выявлено.



Суммарная НПТГ здоровых беременных и пациенток с гестозом

Как и у здоровых беременных женщин, у пациенток с гестозом наблюдается усиление прокоагулянтной активности за счет коагуляционного звена. Кроме того, удалось выявить статистически значимое увеличение скорости спонтанной агрегации форменных элементов крови (в 2,4 раза) и интенсивности контактной фазы коагуляции (в 9 раз) у пациенток с гестозом в сравнении со здоровыми

беременными женщинами (таблица). Эти изменения сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза являются проявлением эндотелиальной дисфункции, имеющей место при гестозе. Выявление их на ранних этапах развития гестоза может служить ранним маркером дисфункции эндотелия, лежащей в основе патогенеза данного патологического состояния, вызванного беременностью.

Основные показатели НПТГ у здоровых беременных в сравнении со здоровыми небеременными женщинами и пациентками с гестозом, Me [LQ; UQ]

Показатель	Здоровые небеременные женщины ($n = 82$)	Здоровые беременные женщины ($n = 91$)	Беременные женщины с гестозом ($n = 152$)
A0	191,00 [147,00; 236,00]	125,00 [116,00; 138,00] **	176,00 [105,00; 243,00]
A1	154,50 [107,00; 186,00]	126,00 [60,00; 134,00]	107,50 [76,00; 181,00]
T1	1,30 [0,80; 1,80]	1,80 [1,00; 1,90]	0,75 [0,60; 0,90] ^
ИКК	-18,71 [-33,30; -10,67]	-3,00 [-23,67; 0,56] *	-27,22 [-66,67; -13,75]^
A2	253,00 [208,00; 290,00]	223,00 [159,00; 232,00]	206,00 [178,00; 281,00]
T2	5,15 [4,00; 6,40]	4,50 [3,20; 4,80]	3,35 [2,40; 4,60]
КТА	30,3 [20,00; 34,48]	50,00 [28,57; 55,56] *	40,00 [29,41; 58,82]
A3	424,00 [335,00; 517,00]	436,00 [408,00; 475,00]	484,00 [424,00; 531,00]
T3	7,35 [6,00; 14,80]	6,50 [5,40; 8,80]	6,05 [4,90; 7,50]
ИКД	30,30 [21,42; 36,56]	50,18 [44,43; 53,57] ***	49,65 [41,36; 72,80]
A4	607,00 [488,00; 689,00]	595,00 [553,00; 692,00]	665,50 [607,00; 700,00]
T4	17,35 [16,00; 24,80]	16,50 [15,40; 18,80]	16,05 [14,90; 17,50]
ИПС	17,90 [14,70; 23,40]	15,10 [13,70; 20,40]	16,55 [15,50; 20,50]
A5	688,00 [552,00; 778,00]	676,00 [622,00; 792,00]	737,50 [659,00; 799,00]
T5	30,50 [24,40; 38,10]	35,50 [28,90; 37,40]	33,05 [27,90; 42,60]
МА	506,50 [422,00; 614,00]	549,00 [506,00; 747,00]	577,50 [533,00; 625,00]
ИТС	16,25 [14,49; 19,92]	18,48 [13,90; 21,04]	16,86 [13,31; 19,53]
A6	664,50 [565,00; 758,00]	677,00 [621,00; 781,00]	737,00 [655,00; 801,00]
T6	40,50 [34,40; 48,10]	45,50 [38,90; 47,40]	42,10 [37,90; 50,60]
ИРЛС	0,76 [-0,74; 3,16]	0,18 [-0,64; 0,99]	0,00 [-0,36; 1,26]

Примечание: * – $p_1 < 0,05$; ** – $p_1 < 0,01$; *** – $p_1 < 0,001$ – статистически значимые различия между здоровыми беременными и небеременными женщинами; ^ – $p_2 < 0,05$; ^^ – $p_2 < 0,01$; ^^ – $p_2 < 0,001$ – статистически значимые различия между здоровыми беременными женщинами и пациентками с гестозом.

Заключение

Изменения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, выявляемые методом низкочастотной пьезотромбоэластографии, могут служить ранним маркером гестоза и позволить диагностировать данную патологию еще до момента появления первых клинических признаков, а следовательно, своевременно начать лечение этого серьезного осложнения беременности.

Список литературы

1. Баешко А.А. Клинико-патологоанатомический анализ послеоперационной ТЭЛА / А.А. Баешко, А.Г. Крючок, С.И. Корсак, В.А. Юшкевич // Архив патологии. – 2001. – С. 23–27.
2. Балуда В.П. Физиология гемостаза / В.П. Балуда, М.В. Балуда, И.И. Деяннов, И.К. Тлепшук. – М.: Медицина, 1995. – 238 с.
3. Василенко Л.В. Некоторые аспекты патогенеза и диагностики гестозов / Л.В. Василенко, Л.А. Лернер // Вестник российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1999. – № 2. – С. 98–100.
4. Зайнуллина М.С. Дисфункция эндотелия при осложненном течении беременности / М.С. Зайнуллина, Е.В. Мозговая // Патология микроциркуляции и гемостаза: сб. науч. раб. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 1998. – С. 389–405.
5. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. – Казань: ФЭН, 2007. – 364 с.
6. Савельева Г.М. Гестоз в современном акушерстве / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 6. – С. 50–53.
7. Салахьева Г.С. О значении эндотелиальной дисфункции в патогенезе гестоза / Г.С. Салахьева, Е.В. Понукалина // Мать и дитя: Материалы VIII Российского форума. – М., 2006. – С. 223.
8. Шмаков Р.Г. Сравнительная оценка адаптационных изменений системы гемостаза и морфофункциональных характеристик тромбоцитов во время беременности / Р.Г. Шмаков, А.В. Савушкин, В.М. Сидельникова // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 3. – С. 17–21.

Referecens

1. Baeshko A.A. Kliniko-patologoanatomicheskij analiz posleoperacion-nojj TEHLA / A.A. Baeshko, A.G. Krjuchok, S.I. Korsak, V.A. Jushkevich // Arkhivpatologii. 2001. pp. 23–27.
2. Baluda V.P. Fiziologijagemostaza / V.P. Baluda, M.V. Baluda, I.I. Deja-nov, I.K. Tlepshukov. M.: Medicina, 1995. 238 p.
3. Vasilenko L.V. Nekotorye aspekty patogeneza i diagnostiki gestozov / L.V. Vasilenko, L.A. Lerner // Vestnik Rossijskojj associacii akusherov-ginekologov. 1999. no. 2. pp. 98–100.
4. Zajnulina M.S. Disfunkcija ehndotelija pri oslozhnenom techenii beremennosti / M.S. Zajnulina, E.V. Mozgovaja // Patofiziologija mikrocirkuljacii i gemostaza: sb. nauch. rab. SPb.: Izdatelstvo SPbGMU, 1998. pp. 389–405.
5. Zubairov D.M. Molekuljarnye osnovy svertyvaniya krovi i tromboobrazovanija / D.M. Zubairov. Kazan' :FEhN, 2007. 364 p.
6. Saveleva G.M. Gestoz v sovremenном akusherstve / G.M. Saveleva, R.I. Shalina // Russkij jmedicinskij zhurnal. 2006. no. 6. pp. 50–53.
7. Salakhieva G.S. O znachenii ehndotelialnojj disfunkcii v patogeneze gestozov / G.S. Salakhieva, E.V. Ponukalina // Mat iditja: Materialy VIII Rossijskogo foruma. – M., 2006. – P. 223.
8. Shmakov R.G. Sravnitel'naja ocenka adaptacionnykh izmenenij sistemy gemostaza i morfofunkcionalnykh kharakteristik trombocitov vo vremja beremennosti / R.G. Shmakov, A.V. Savushkin, V.M. Sidelnikova // Akusherstvo i ginekologija. 2003. no. 3. pp. 17–21.

Рецензенты:

Каиров Г.Т., д.м.н., профессор, заместитель главного врача по организационно-методической работе муниципального бюджетного лечебно-профилактического учреждения «Родильный дом № 1» управления здравоохранения администрации, г. Томск;

Подоксенов Ю.К., д.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН, г. Томск.

Работа поступила в редакцию 31.08.2012.