

ВЕРЕИНА Н. К., ЧУЛКОВ В. С.

Состояние гемостаза у женщин с хронической артериальной гипертензией в различные trimestры беременности

Челябинская государственная медицинская академия
e-mail: vereinank@is74.ru

Реферат

Цель исследования: изучить состояние тромбоцитарного, коагуляционного, антикоагулянтного и фибринолитического звеньев гемостаза у женщин с хронической артериальной гипертензией (АГ) в сравнении с беременными без артериальной гипертензии в различные trimestры беременности. Беременные разделены на 2 группы: 1-я группа (n=80) — женщины с АГ, 2-я группа (n=40) — женщины без АГ. Динамическое исследование состояния гемостаза проводилось по стандартным методикам на сроках 10–12, 22–24 и 32–34 недели беременности. У беременных с хронической артериальной гипертензией чаще выявлялись протромботические сдвиги в системе гемостаза, начиная с I trimestра. Наиболее показательными тестами явились АДФ- и коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов в I trimestре, уровни РФМК, D-димера, фибриногена, плазминогена, а также эуглобулиновый и ХПа-зависимый лизис сгустка во все сроки исследования.

Ключевые слова: хроническая артериальная гипертензия у беременных, гемостаз, агрегация тромбоцитов, коагуляция, фибринолиз.

Vereina N. K., Chulkov V. S.

Haemostatic state in women with chronic hypertension in different trimesters of pregnancy

The Chelyabinsk State Medical Academy
e-mail: vereinank@is74.ru

Abstract

To study the state of coagulation, platelets and fibrinolytic activity in women with chronic hypertension in different trimesters of pregnancy. 120 pregnant women were observed: group 1 (n = 80) — with chronic hypertension, group 2 (n = 40) — without hypertension. The set of haemostatic tests was carried out in 10–12, 22–24 and 32–34 weeks of pregnancy. Prothrombotic changes were often identified in pregnant women with hypertension. The most meaningful deviations were revealed in ADP- and collagen-induced platelets aggregation in I trimester; fibrin monomer complex, D-dimer, fibrinogen, plasminogen levels and fibrinolytic activity in all trimesters of pregnancy to compare with women without hypertension.

Keywords: chronic hypertension in pregnancy, haemostasis, platelets aggregation, coagulation, fibrinolysis.

Введение

При физиологической беременности во всех звеньях системы гемостаза происходят адаптивные динамические изменения: повышение функциональной активности тромбоцитов, повышение уровня многих коагуляционных факторов, прежде всего фибриногена, замедление фибринолиза, снижение антикоагулянтного потенциала [4, 9, 11, 12]. В условиях нарастающей тромбоинемии увеличивается количество растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), D-димера. Все указанные изменения являются необходимой подготовкой перед предстоящей

кровопотерей в родах [2, 4]. Однако несмотря на тромбогенные сдвиги в состоянии гемостаза, частота тромботических осложнений у здоровых беременных не отличается от общепопуляционной, что объясняется сбалансированностью работы систем свертывания и противосвертывания. Избыточная активация гемостаза может быть обусловлена многочисленными наследственными и приобретенными тромбофилическими состояниями [1, 2, 5, 9, 10]. Одним из наиболее распространенных заболеваний, ассоциированных как с протромботическим статусом, так и с осложнен-

ным течением беременности, является хроническая артериальная гипертензия (АГ) [3, 5, 6, 7]. Вопросы динамической оценки состояния гемостаза при артериальной гипертензии у беременных недостаточно изучены и представляют практический интерес для определения необходимости и разработки методов антитромботической коррекции.

Цель исследования

Изучить состояние тромбоцитарного, коагуляционного, антикоагулянтного и фибринолитического звеньев гемостаза у женщин с хронической артериальной гипертензией в сравнении с пациентками без артериальной гипертензии в различные trimestры беременности.

Материал и методы исследования

Тип исследования — когортное с проспективной когортой.

Источниковая популяция: беременные, наблюдавшиеся в городском отделе патологии гемостаза № 11 г. Челябинска в 2010–2011 гг.

Метод выборки: сплошной по мере обращения.

Критерии включения: беременность, подтвержденная тестом на β -хорионический гонадотропин человека, ультразвуковым исследованием; согласие женщины на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст до 18 и старше 45 лет, многоплодная беременность, гестационная АГ (впервые возникшая после 20 недель беременности без протеинурии и исчезнувшая через 12 недель после родов); эндокринная патология (сахарный диабет, тиреотоксикоз, гипотиреоз, ожирение с индексом массы тела ≥ 40 кг/м²), хронические заболевания сердечно-сосудистой системы (кроме АГ), почек и печени, острые инфекции и обострение хронических инфекций, антифосфолипидный синдром, геморрагические диатезы, экстрагенитальные тромбозы в анамнезе.

За указанный период, согласно критериям включения/исключения, обследованы 120 женщин. Все беременные разделены на 2 группы: 1-я группа (n=80) — женщины с АГ, 2-я группа (n=40) — женщины без АГ. Срок начала наблюдения в группе 1 — 9 $\pm$ 3 недели, в группе 2 — 10 $\pm$ 2 недели. Диагноз хронической артериальной гипертензии устанавливался при уровнях систолического артериального давления (САД) > 140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) > 90 мм рт. ст., измеренных, как минимум, двукратно с интервалом не менее четырех часов при выявлении АГ до 20-й недели беременности [6].

Всем пациенткам проводилось стандартное клиническое обследование и лабораторно-инструментальное исследование [5]. Динамическая оценка состояния гемостаза проводилась на сроках 10–12, 22–24 и 32–34 недели беременности. Спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов исследовалась на агрегометре «Биола LA 230-2» (Россия) с индукторами: АДФ в конечной концентрации 10⁻⁵М, адреналином (10 мкг/мл), коллагеном (20 мг/мл). Коагуляционные исследования проводились

с использованием реактивов фирмы «Технология-Стандарт» (Барнаул) на полуавтоматическом коагулометре DiaMed-CD-4 (Швейцария). Исследовались активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время, тромбиновое время, уровень фибриногена. Количественная активность антитромбина III и уровень плазминогена оценивались фотометрически с использованием хромогенного субстрата («Технология-Стандарт», Барнаул). Для оценки фибринолиза использовалось определение времени ХПа-зависимого лизиса (Еремин Г. Ф., Архипов А. П., 1982) и время лизиса эуглобулиновых сгустков (Kowarzyk, Buluk, 1954) [1]. Скрининг нарушений в системе протеина С проводился в помощью ПАРУС-теста («Технология-Стандарт», Барнаул). В качестве маркеров тромбозов оценивались уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) (Момот А. П., Елыкомов В. А., 1985) и уровень D-димера (ELISA, «Tecnoclon», аппарат «Bio-Rad» 680, США).

Статистический анализ данных проводился при помощи пакета статистических программ STATISTICA 6.0 (Stat-Soft, 2001). Использовались критерии Стьюдента и χ^2 (хи-квадрат) с поправкой Йетса. С учетом нормального распределения количественные значения представлены в виде $M \pm \sigma$ (средняя и среднееквадратичное отклонение). Для всех видов анализа статистически достоверными считались значения $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст беременных в группе 1 составил 29,1 $\pm$ 5,6 года, в группе 2 — 26,5 $\pm$ 5,1 года ($p=0,008$). У беременных в группе 1 чаще, чем в группе 2, встречалось ожирение (индекс Кетле ≥ 30 кг/м²) (35 %, n=28, против 2,5 %, n=1; $p<0,001$). Индекс массы тела в группе 1 составил 27,6 $\pm$ 6,0 кг/м², в группе 2 — 22,1 $\pm$ 3,4 кг/м² ($p<0,001$). По прочим факторам (паритет, хронические экстрагенитальные и гинекологические заболевания, факторы тромботического риска) значимых различий не получено (табл. 1).

Течение настоящей беременности у женщин с АГ чаще осложнялось угрозой прерывания беременности (61,3 %, n=49, против 45 %, n=18; $p=0,09$), хронической плацентарной недостаточностью (53,7 %, n=43, против 17,5 %, n=7; $p<0,001$) и синдромом задержки развития плода (13,8 %, n=11, при отсутствии в группе 2; $p=0,034$) по сравнению с женщинами без АГ.

Основные различия при оценке показателей тромбоцитарного гемостаза приведены в табл. 2. При анализе количества тромбоцитов нами не обнаружено разницы между группами. Однако у беременных с АГ выше оказались показатели агрегации тромбоцитов с АДФ и коллагеном в I триместре, а также спонтанной агрегации тромбоцитов и агрегации с АДФ в III триместре беременности.

Из коагуляционных показателей наиболее значимые различия отмечены по уровням фибриногена, РФМК и D-димера во все trimestры беременности (табл. 3). По показателям АЧТВ, протромбинового и тромбинового времени группы не различались.

Таблица 1

Показатель	Группа 1 (n=80)		Группа 2 (n=40)		p
	n	%	n	%	
Возраст старше 35 лет	16	20	4	10	>0,05
Избыточная масса тела (индекс Кетле ≥ 25 кг/м ²)	22	27,5	6	15	>0,05
Ожирение (индекс Кетле ≥ 30 кг/м ²)	28	35	1	2,5	<0,001
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	4	5	2	5	>0,05
Прием оральных контрацептивов	11	13,8	7	17,5	>0,05
Курение до беременности	12	15	3	7,5	>0,05

Показатели тромбоцитарного гемостаза в различные триместры беременности в группах сравнения (M $\pm$ σ)

Таблица 2

Триместр беременности	Группа 1 (n=80)	Группа 2 (n=40)
Количество тромбоцитов ($\times 10^9$ /л)		
I	225 $\pm$ 31	248 $\pm$ 44
II	226 $\pm$ 32	236 $\pm$ 40
III	203 $\pm$ 70	206 $\pm$ 60
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %		
I	0,41 $\pm$ 0,65	0,42 $\pm$ 0,53
II	0,26 $\pm$ 0,41	0,37 $\pm$ 0,49
III	0,35 $\pm$ 0,43 *	0,17 $\pm$ 0,29
Агрегация с АДФ (10^{-5} М), %		
I	71,8 $\pm$ 10,5 *	63,9 $\pm$ 15,6
II	69,4 $\pm$ 13,3	68,7 $\pm$ 9,8
III	69,5 $\pm$ 10,3 *	63,7 $\pm$ 11,3
Агрегация с адреналином (10 мкг/мл), %		
I	58,7 $\pm$ 15,6	57,0 $\pm$ 19,0
II	57,4 $\pm$ 18,9	60,4 $\pm$ 17,1
III	59,8 $\pm$ 10,3	55,1 $\pm$ 18,4
Агрегация с коллагеном (20 мг/мл), %		
I	78,6 $\pm$ 3,1 *	70,0 $\pm$ 4,3
II	71,3 $\pm$ 5,8	71,3 $\pm$ 5,8
III	73,4 $\pm$ 9,0	71,7 $\pm$ 8,7

* — здесь и далее $p < 0,05$ при сравнении группы 1 и 2.

У беременных с АГ, наряду с гиперкоагуляционными сдвигами, нарастающими от I к III триместру, отмечалось выраженное замедление эуглобулинового и ХПв-зависимого лизиса сгустков, при этом уровень плазминогена у них оказался ниже во все триместры беременности. Нами не выявлено значимого снижения активности антитромбина III и нарушений при скрининге в системе протеина С на фоне увеличения срока беременности в группах сравнения, а также межгрупповых различий (табл. 4).

Сдвиги в системе гемостаза на фоне беременности обусловлены рядом причин: изменением гормональ-

ного фона, системной гемодинамики, появлением маточно-плацентарного круга кровообращения. Декомпенсация процессов физиологической адаптации приводит к нарушению равновесия между системами свертывания и противосвертывания на фоне прогрессирования эндотелиальной дисфункции, избыточной активации тромбоцитов и гиперкоагуляции, истощения антикоагулянтного и фибринолитического потенциала. Данные нарушения могут варьировать по степени выраженности от субклинических форм до манифестации острых тромбгеморрагических осложнений на фоне развивающегося ДВС-синдрома

Показатели коагуляционного гемостаза в различные триместры беременности в группах сравнения (М±σ)

Таблица 3

Триместр беременности	Группа 1 (n=80)	Группа 2 (n=40)
АЧТВ, с		
I	33,0±3,8	33,1±2,8
II	33,1±3,3	33,6±3,8
III	33,1±3,5	33,8±3,5
Протромбиновое время, с		
I	16,6±1,3	16,8±1,5
II	16,6±1,3	16,4±1,2
III	16,6±1,3	16,6±1,3
Тромбиновое время, с		
I	15,4±1,1	15,3±1,1
II	15,7±1,0	15,7±1,0
III	15,8±1,1	15,7±1,0
Фибриноген, г/л		
I	5,0±1,0 *	4,7±0,7
II	5,6±0,8 *	4,9±0,8
III	5,9±1,0 *	5,4±0,6
РФМК, мг/дл		
I	10,3±3,4 *	7,9±3,3
II	11,9±3,0 *	9,9±2,5
III	13,1±3,3 *	10,6±3,3
D-димер, нг/мл		
I	182,7±64,7 *	136,3±47,1
II	379,9±203,1 *	239,8±124,3
III	477,6±278,3 *	373,8±194,7

[2, 3, 4]. Большое значение в их прогнозировании имеют исходные фоновые заболевания, сопровождающиеся эндотелиальной дисфункцией, к числу которых относится хроническая артериальная гипертензия [3, 6, 7].

В нашем исследовании у беременных с АГ протромбогенные сдвиги в различных звеньях системы гемостаза были обнаружены уже в I триместре. Так, у них отмечалось повышение АДФ- и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов, отражающих начальные этапы активации тромбообразования в артериальном русле, а к III триместру было больше исходно активированных тромбоцитов, выявляемых по тесту спонтанной агрегации. Известно, что информативными маркерами тромбинемии являются уровни растворимых фибрин-мономерных комплексов и D-димера [1, 2, 8]. У беременных с АГ данные показатели превышали значения в группе сравнения во все триместры беременности. При этом уровень фибриногена у них также был выше, начиная с I триместра. С учетом более высокой частоты ожирения в группе с АГ наличие исходной гиперфибриногемии, возможно, ассоциировано с метаболическими нарушениями [2].

Параллельно с возрастанием уровня фибриногена от I к III триместру наблюдалось замедление эуглобу-

линового и ХПв-зависимого лизиса сгустков в обеих группах, однако у беременных с АГ эти изменения были наиболее выраженными.

Известно, что гипофибринолиз при беременности обусловлен не только гиперфибриногемией, но и дисбалансом между активаторами плазминогена и ингибиторами активаторов плазминогена I и II типов [2, 4, 9, 12]. В нашем исследовании у беременных с хронической АГ уровень основного компонента системы фибринолиза — плазминогена — с I триместра был ниже по сравнению с женщинами без АГ. Это, возможно, свидетельствует об исходном истощении фибринолитического потенциала на ранних этапах беременности после завершения процессов имплантации плодного яйца.

Рутинные показатели коагуляционного гемостаза (АЧТВ, протромбиновое время, тромбиновое время) не имели статистических различий по триместрам между группами и находились в пределах общепринятых нормативов для здоровых людей.

Это согласуется с результатами исследования P. V. Szecsi et al. (2010): при обследовании 391 пациентки с физиологической беременностью в разные сроки гестации авторами было показано, что, несмотря на возрастание уровня факторов VIII, VII, Виллебранда,

Показатели противосвертывающей системы в различные trimestры беременности в группах сравнения ($M \pm \sigma$)

Таблица 4

Триместр беременности	Группа 1 (n=80)	Группа 2 (n=40)
Активность антитромбина III, %		
I	98,2±9,9	109,4±12,7
II	100,9±12,3	98,5±9,6
III	100,3±9,7	100,3±9,7
XIIa-зависимый лизис, мин		
I	13,6±3,0 *	12,0±2,8
II	13,7±3,9 *	11,9±3,8
III	11,5±2,8 *	11,5±2,8
Энглобулиновый лизис, мин		
I	250±51,1 *	231±54,4
II	274±52,9 *	249±55,0
III	270±51,1	272±42,2
Плазминоген, %		
I	108±29,3 *	133,7±17,8
II	112±27,5 *	136±23,0
III	116±31,9 *	139±31,1
Скрининг в системе протеина C		
I	1,28±0,4	1,19±0,4
II	1,40±0,4	1,26±0,4
III	1,40±0,4	1,40±0,4
Резистентность фактора Va к активированному протеину C		
I	1,15±0,5	1,19±0,4
II	1,07±0,3	1,00±0,2
III	0,99±0,2	1,07±0,3

II, IX, X, XII и их активности, общие коагуляционные тесты оставались в пределах нормальных величин для небеременных женщин [11].

Таким образом, артериальная гипертензия у беременных характеризуется протромботическим состоянием гемостаза, начиная с I триместра беременности. Наиболее показательными тестами, отражающими тромботические сдвиги у этих пациенток, явились АДФ- и коллагениндуцированная агрегация тромбоцитов в I триместре, а также уровень фибриногена,

РФМК, D-димера, плазминогена, энглобулиновый и XIIa-зависимый фибринолиз во все trimestры беременности.

В дальнейшем необходима разработка вопросов гемостазиологического контроля, выделение наиболее информативных тестов, ассоциированных с осложненным течением беременности, и проведение исследований по оценке эффективности различных антитромботических препаратов у беременных с артериальной гипертензией.

Литература

1. Баркаган, З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. — 3-е изд. — М.: Ньюдиамед, 2008.
2. Макацария, А. Д. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике: молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений: рук-во для врачей / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиньшина. — М.: Мед. информ. аэ-во, 2007.
3. Репина, М. А. Преэклампсия и материнская смертность / М. А. Репина. — СПб., 2005.
4. Сидельникова, В. М. Механизмы адаптации и дизадаптации гемостаза при беременности / В. М. Сидельникова, Р. Г. Шмаков. — М.: Триада-Х, 2004.
5. Сидорова, И. С. Течение и ведение беременности по триместрам / И. С. Сидорова, И. О. Макаров. — М., 2007.
6. Ткачева, О. Н. Артериальная гипертензия у беременных. Антагонисты кальция / О. Н. Ткачева, Н. К. Рунихина. — М.: МЕДПРАКТИКА, 2010.
7. Чулков, В. С. Клиническое течение беременности, состояние гемостаза и функция эндотелия у пациенток с артериальной гипертензией и факторами риска тромботических осложнений / В. С. Чулков, С. П. Сеницын, Н. К. Вереина // Рос. вест. акуш.-гинеко. — 2010. — № 10 (3). — С. 9–12.
8. Onishi, H. Fibrin monomer complex in normal pregnant women: a potential thrombotic marker in pregnancy / H. Onishi [et al] // *Annals Of Clinical Biochemistry*. — 2007. — № 44 (Pt. 5). — P. 449–454.
9. O'Riordan, M. N. Haemostasis in normal and abnormal pregnancy. *Best Practice & Research / M. N. O'Riordan // Clinical Obstetrics & Gynaecology*. — 2003. — № 17 (3). — P. 385–396.
10. Sudrová, M. Thrombophilia in pregnancy-physiology and pathophysiology of hemocoagulation changes during normal and pathological gravidity / M. Sudrová, J. Kvasnicka, P. Linhartová // *J. Mazoch Casopis Lékařů Českých [serial online]*. — 2007. — № 146 (11). — P. 853–857.
11. Szecsi, P. B. Haemostatic reference intervals in pregnancy / P. B. Szecsi [et al] // *Thromb Haemost.* — 2010. — № 103 (4). — P. 718–727.
12. Uchikova, E. H. Changes in the subsystems of haemostasis during normal pregnancy / E. H. Uchikova [et al] // *Akush. Ginekol (Sofia)*. — 2007. — № 46 (1). — P. 3–7.