ISSN 1727-4338

Клінічна та експериментальна ПАТОЛОГІЯ

Т.XI, №1(39), 2012

УДК 618.3:618.39]:616.15

А.М. Бербець

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

СТАН СИСТЕМ ГЕМОСТАЗУ ТА ФІБРИНОЛІЗУ В ЖІНОК ІЗ ЗАГРОЗОЮ НЕВИНОШУВАННЯ В РАННІ ТЕРМІНИ ГЕСТАЦІЇ

Ключові слова: *загроза невиношування, трофобласт, гемостаз, фібриноліз, протеоліз.*

Резюме. *Обстежено 30 жінок із неускладненим перебігом вагітності та 49 жінок з ознаками загрози невиношування в I триместрі. Вивчалися показни-ки гемостазу, фібринолітичної та протеолітичної систем крові. Дійшли висновку, що при загрозі викидня в I триместрі виникає підвищення загального коагуляційного потенціалу крові на тлі певного зниження фібринолітичної активності та активності протизгортаючої системи крові.*

Вступ

Серед найважливіших проблем сучасного акушерства одне з перших місць посідає про-блема невиношування вагітності. Частота невино-шування становить у середньому від 10-12 % до 20-35 % від загальної кількості вагітностей. В Україні питома вага невиношування, в загальній кількості вагітностей, становить 15-23 % усіх встановлених випадків вагітності [4], і не має тенденції до зниження. Основною ланкою в процесі гестації є імунна та судинна адаптація до вагітності. У процесі розвитку фізіологічної вагітності відбувається зміна спіральних артерій: настає поступова заміна ендотелію судин клітинами трофобласта, а також заміна гладеньком'язових клітин матриксом, клітинами трофобласта та фібрином [2, 6]. Недостатня інвазія трофобласта в ділянці плацен-тарного ложа веде до оклюзії спіральних та матко-во-плацентарних артерій, що зумовлює перери-вання вагітності у вигляді викидня, або розвиток дисфункції плаценти в пізніших термінах гестації. При ускладненні перебігу вагітності загрозою невиношування гіпоксія та затримка розвитку плода трапляються, відповідно, з частотою 18,1 % і 14,5 %, у стані асфіксії народжується 17,5 % немовлят [8].

Мета дослідження

Вивчити значення показників гемостазу, фібринолітичної та протеолітичної систем крові в жінок, вагітність яких була обтяжена загрозою викидня в I триместрі.

Матеріал і методи

Було проведено обстеження 49 вагітних із ознаками загрози переривання вагітності в I триместрі. Контрольну групу складали 30 жінок, у яких вагітність перебігала фізіологічно. Жінки, які страждали важкою екстрагенітальною патологією, мали верифіковану істміко-цервікальну недостатність, ізосенсибілізацію за АВ0 і Rh системами крові, інфекції статевого тракту, а також жінки із клінічною картиною ендокринних розладів (гіперандрогенія, інфантилізм, ожиріння) були виключені з числа обстежуваних. Формування груп проводилось наступним чином. Для включення в дослідну групу відбиралися жінки з чіткою клінікою загрози переривання вагітності в I триместрі, яка включала наступні групи ознак: болі внизу живота, кров'янисті виділення зі статевих шляхів мажучого характеру, УЗ-ознаки загрози переривання вагітності (сегментарні скорочення матки). Дослідження системи гемостазу, фібринолітичної та протеолітичної активності плазми крові здійснювали за допомогою реактивів фірми «Simko LTD» (м. Львів). Кров для досліджень набирали двічі: в 6-8 і на 12-13 тижнів вагітності.

Обговорення результатів дослідження

Загальний коагуляційний потенціал крові визначали за часом рекальцифікації (ЧР), протромбіновим (ПТЧ) і тромбіновим часом (ТЧ), а також за активністю антитромбіну-III (АТ-III) (табл. 1).

Отримані дані свідчать, що ЧР, який характеризує внутрішній шлях згортання крові, ПТЧ, що відображає активність III та VII факторів зсідання крові, та ТЧ, діагностична цінність якого полягає у визначенні стану фібриногенезу, вірогідно не відрізнялись у вагітних із невиношуванням та в контрольній групі в термін 6-8-ми тижнів гестації ($p>0,05$). Це ж стосується і головного компоненту протизгортаючої системи – АТ-III.

Аналогічні дані для вагітних жінок із невиношуванням в кінці першого триместру (12 – 13 тижнів гестації) наведені в таблиці 2.

Перш за все, звертає на себе увагу вірогідне, порівняно з контролем, укорочення ЧР у вагітних із клінікою загрози переривання вагітності в I триместрі при $p<0,05$. Показники ПТЧ у жінок, які лікувались із приводу загрози викидня в

© *А.М. Бербець, 2012*

Таблиця 1

Характеристика загального коагуляційного потенціалу у вагітних із невиношуванням на 6-8-му тижнях гестації (M±m)

Показники, що вивчалися	Вагітні з невиношуванням, n=49	Вагітні контрольної групи, n=30
ЧР, сек	93,47±1,26	95,03±1,44
ПТЧ, сек	18,98±0,36	19,50±0,45
ТЧ, сек.	17,13±0,32	16,30±0,38
АТ- III, %	86,23±2,65	85,47±2,74

Примітка. * - p<0,05 у порівнянні з контролем

Таблиця 2

Характеристика загального коагуляційного потенціалу у вагітних із невиношуванням у терміні 12-13-ти тижнів (M±m)

Показники, що вивчалися	Вагітні з невиношуванням, n=49	Вагітні контрольної групи, n=30
ЧР, сек.	95,47±1,37*	99,50±1,03
ПТЧ, сек.	18,87±0,36*	21,47±0,44
ТЧ, сек.	17,85±0,40	17,37±0,36
АТ- III, %	86,79±2,96	90,60±1,60

Примітка. * - p<0,05 у порівнянні з контролем

Таблиця 3

Характеристика первинного гемостазу у вагітних із невиношуванням у терміні 6-8-ми тижнів вагітності (M±m)

Показники, що вивчалися	Вагітні з невиношуванням, n=49	Вагітні контрольної групи, n=30
К-ть тромбоцитів, тис/мл	299,12±3,16*	268,87±3,00
Адгезивні тромбоцити, %	43,51±0,43*	40,60±0,47
Індекс спонтанної агрегації тромбоцитів, %	4,95±0,20*	3,03±0,17

Примітка. * - p<0,05 у порівнянні з контролем

Таблиця 4

Характеристика первинного гемостазу у вагітних із невиношуванням у терміні 12-13-ти тижнів вагітності (M±m)

Показники, що вивчалися	Вагітні з невиношуванням, n=49	Вагітні контрольної групи, n=30
К-ть тромбоцитів, тис/мл	287,50±2,44*	277,40±2,13
Адгезивні тромбоцити, %	43,25±0,43	42,32±0,43
Індекс спонтанної агрегації тромбоцитів, %	4,08±0,17 *	3,19±0,11

Примітка. * - p<0,05 у порівнянні з контролем

Таблиця 5

Характеристика фібринолітичної системи крові у вагітних із невиношуванням у терміні 6-8-му тижнів гестації (M±m)

Показники, що вивчалися	Вагітні з невиношуванням, n=49	Вагітні контрольної групи, n=30
Сумарна фібринолітична активність, E_{440}/мл/год	1,32±0,06	1,27±0,04
Неферментативна фібринолітична активність, E_{440}/мл/год	0,57±0,03	0,58+0,02
Ферментативна фібринолітична активність, E_{440}/мл/год	0,73+0,03	0,69+0,02
Хагеман-залежний фібриноліз, хв	32,33+0,72*	26,37+0,59
Потенційна активність плазміногену, хв	16,45±0,15	17,22±0,13
Активність XIII фактору, %	68,77±2,09	71,57±1,93
Вміст фібриногену, г/л	2,92+0,13	2,69±0,10

Примітка. * - p<0,05 у порівнянні з контролем

Таблиця 6

Характеристика фібринолітичної системи крові у вагітних із невиношуванням у терміні 12-13-ти тижнів гестації (M±m)

Показники, що вивчалися	Вагітні з невиношуванням, n=49	Вагітні контрольної групи, n=30
Сумарна фібринолітична активність, E_{440}/мл/год	1,20+0,05	1,27+0,07
Неферментативна фібринолітична активність, E_{440}/мл/год	0,55+0,02	0,56±0,03
Ферментативна фібринолітична активність, E_{440}/мл/год	0,65±0,03	0,72±0,03
Хагеман-залежний фібриноліз, хв	31,68+0,68*	26,17±0,70
Потенційна активність плазміногену, хв	16,83+0,13	17,52+0,14
Активність XIII фактору, %	65,37±1,61	81,37±1,93
Вміст фібриногену, г/л	2,93±0,13	2,80±0,12

Примітка. * - p<0,05 у порівнянні з контролем

Таблиця 7

Характеристика протеолітичної активності плазми крові у вагітних із невиношуванням у терміні 6-8-ми тижнів гестації (M±m)

Показники, що вивчалися	Вагітні з невиношуванням, n=49	Вагітні контрольної групи, n=30
Лізис азоказеїну, Е 440/мл/год	3,50±0,13	3,44+0,13
Лізис азоальбуміну, Е 440/мл/год	4,16±0,07*	3,54+0,13
Лізис азоколу, Е 440/мл/год	0,80±0,05	0,53±0,03

Примітка. * - p<0,05 у порівнянні з контролем

Таблиця 8

Характеристика протеолітичної активності плазми крові у вагітних із невиношуванням у терміні 12-13-ти тижнів гестації (M±m)

Показники, що вивчалися	Вагітні з невиношуванням, n=49	Вагітні контрольної групи, n=30
Лізис азоказеїну, Е 440/мл/год	3,42+0,10	3,50+0,11
Лізис азоальбуміну, Е 440/мл/год	3,85±0,09	3,91±0,08
Лізис азоколу, Е 440/мл/год	0,69±0,04	0,70±0,06

Примітка. * - p<0,05 у порівнянні з контролем

терміні 12-13-ти тижнів, також вірогідно нижчі порівняно зі здоровими вагітними (p<0,05). Це свідчить про активацію зовнішнього шляху згортання крові при загрозі переривання вагітності. У той же час, нами не виявлено вірогідної різниці в показниках ТЧ між основною та контрольною групами в 12-13-му тижнів гестації. Показник активності антитромбіну III, при загрозі викидня в терміні 12-13-ти тижнів, вірогідно не відрізнявся від аналогічного показника контрольної групи.

Активація загального коагуляційного потенціалу досить часто супроводжується активацією первинного гемостазу. Нижче наведені дані про стан тромбоцитарно-судинної ланки гемостазу у вагітних із ознаками загрози викидня в терміні 6-8-ми тижнів (табл. 3).

Таким чином, при ознаках невиношування, в крові вагітних вірогідно, порівняно з контролем, збільшується кількість тромбоцитів на 1 мл крові. Крім того, зростає відсоток адгезивних тромбоцитів та індекс спонтанної агрегації тромбоцитів (p<0,05).

Результати обстеження даної ланки гемостазу у вагітних жінок із загрозою викидня в терміні 12-13-ти тижнів нами представлені в таблиці 4.

Як і в терміні 6–8 тижнів гестації, у крові жінок із ознаками невиношування зберігається вірогідна тенденція до активації первинного гемостазу. Кількість тромбоцитів на 1 мл крові залишається вірогідно вищою, ніж у здорових вагітних. При цьому є помітним підвищений адгезивний потенціал мембран тромбоцитів, що, зокрема, проявляється в зростанні індексу спонтанної агрегації тромбоцитів (p<0,05). Це, можливо, пов'язано із наявністю в крові вагітних дослідної групи певної кількості тканинного тромбопластину, який утворюється при частковому, навіть мікроскопічному, відшаруванні плідного яйця. Як ми вважаємо, посилення тромоцитарно-судинного гемостазу може викликати погіршення реологічної ситуації в ділянці трофобласту.

Результати дослідження деяких показників активності фібринолітичної системи крові жінок із загрозою викидня в терміні 6-8 тижнів вагітності викладені в таблиці 5.

Із таблиці 5 видно, що при загрозі викидня в терміні 6–8 тижнів вагітності відбувається вірогідне уповільнення Хагеман-залежного фібринолізу на тлі нормальної потенційної активності плазміногену ($p<0,05$). Це свідчить про достатнє насичення плазми крові основним фібринолітичним агентом – плазміногеном. Однак, за рахунок того, що знижена активність фактора Хагемана, який є головним плазмовим активатором плазміногену, загальна фібринолітична активність крові може дещо знижуватись.

Дані про стан фібринолітичної системи у вагітних із клінікою невиношування у терміні 12-13-ти тижнів гестації представлені в таблиці 6.

Нами не виявлено вірогідної різниці між дослідною та контрольною групами в сумарній (ферментативній та неферментативній) фібринолітичній активності плазми. Хагеман-залежний фібриноліз при загрозі переривання вагітності в кінці I триместру залишався уповільненим (порівняно із здоровими вагітними), як і на 6-8-му тижнях гестації, при $p<0,05$. Таким чином, можна зазначити, що фібринолітична активність сироватки крові при загрозі переривання вагітності дещо знижується протягом першого триместру. Це відбувається за рахунок зниження впливу плазмових активаторів фібринолізу (зокрема, фактору Хагемана) на тлі нормальної активності плазміногену. Як наслідок, фібринолітична система не реагує належним чином на підвищення загального коагуляційного потенціалу крові у вагітних із ознаками невиношування.

Нам не вдалося виявити суттєвої різниці станів протеолітичної системи між дослідною та контрольною групами. Лише інтенсивність лізису азоальбуміну в групі жінок із невиношуванням в терміні 6-8-ми тижнів гестації була вірогідно вищою порівняно з контролем ($p<0,05$) (табл. 7,8).

Висновок

Зміни в системі зсідання крові при загрозі переривання вагітності стосуються, в першу чергу, тромбоцитарно-судинного гемостазу, що, в свою чергу, викликає підвищення загального коагуляційного потенціалу крові на тлі певного зниження фібринолітичної активності та активності протизгортаючої системи, а також нормальних показників системи протеолізу, що потребує патогенетично обґрунтованої корекції.

Перспективи подальших досліджень

Буде продовжено вивчення показників гемостазу, фібринолітичної та протеолітичної систем крові в жінок з обтяженою вагітністю.

Література. 1.*Бербець А.М.* Перебіг вагітності і пологів у жінок із комплексним лікуванням децидуально-трофобластичних порушень при невиношу-ванні в ранні терміни гестації / А.М.Бербець // Клін. та эксперим. патол. - 2005. - Т. 4, № 1. - С. 9-15. 2.*Гудивок І.І.* Комплексна терапія вагітних зі звичними мимовільними викиднями / І.І.Гудивок, І.П.Поліщук // Здоровье женщины. -2006.- № 3 (27). - С. 37-38. 3.*Доброхотова Ю.Э.* Роль гемостазиологических нарушений в генезе невынашивания беременности/ Доброхотова Ю.Э., Сухих Г.Т., Очан Т.Б. и др. // Росс. вестн. акушера-гинеколога. – 2004. – №3. – С.11 – 15. 4.*Жук С.И.* Невынашивание беременности: но-вый взгляд на старую проблему / С.И.Жук, Я.В.Калинка, В.М.Сидельникова // Здоров'я України.- 2007. - № 5/1. - С. 3-5. 5.*Клінічний протокол* з акушерської допомоги «Невиношування вагітності». Наказ МОЗ України №624 від 03.11.2008. - Офіц.вид. - К.: М-во охорони здоров'я України, 2008. - 41 с. (Нормативний документ МОЗ України. Клінічний протокол). 6.*Милованов А.П.* Патология системы "Мать- плацента-плод" / А.П.Милованов. - М.: Медицина, 1999. - 450 с. 7.*Сидельникова В.М.* Гормональные аспекты невынашивания беременности / В.М.Сидельникова // Мед. аспекты здоровья женщины. -2007. - № 4. - С. 19-22. 8.*Krabbendam I.* Pregnancy outcome in patients with a history of recurrent spontaneous miscar-riages and documented thrombophilias / I.Krabbendam, G.A.Dekker // Obstet. Gynecol. Surv. - 2004. - Vol. 59, № 9. - P. 651-652.

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ФИБРИНОЛИЗА У ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ НЕВЫНАШИВАНИЯ В РАННИХ СРОКАХ ГЕСТАЦИИ

А.Н.Бербец

Резюме. Обследовано 30 женщин с неосложненным течением беременности и 49 женщин с признаками невы-нашивания в I триместре. Изучались показатели гемостаза, фибринолитической и протеолитической систем крови. Сделан вывод, что при угрозе выкидыша в первом триместре .возникает повышение общего коагуляционного потенциала крови на фоне некоторого снижения фибринолитической активности и активности противосвертывающей системы крови.

Ключевые слова: угроза невынашивания, трофобласт, гемостаз, фибринолиз, протеолиз.

UDC 618.3:618.39]:616.15

STATE OF HEMOSTASIS AND FIBRINOLYSIS SYSTEMS OF IN WOMEN WITH THE THREAT OF MISCARRIAGE AT EARLY TERMS OF GESTATION

A. Berbets

Purpose. To study traces the significance of the hemostatic indices and indices of fibrinolysis and proteolysis of the blood in pregnant women with the signs of miscarriage in the 1st trimester.

Design/approach. 30 women with an uncomplicated course of pregnancy (control group) and 49 women with the signs of miscarriage in the 1st trimester (basic group) were examined. The changes of the hemostatic indices and indices of fibrinolysis and proteolysis of the blood were compared between the groups. The primary data were used in the study.

Findings. The increase of general coagulation potential of the blood occurs in women with the threat of miscarriage in the 1st trimester of pregnancy against a background of some decrease of the activity of fibrinolytic and anti-coagulation systems of the blood.

Originality/value. This study researches the changes in the blood coagulation and proteolysis systems in pregnant women in the context of threat of miscarriage in the 1st pregnancy trimester.

Key words: threat of miscarriage, trophoblast, hemostasis, fibrinolysis, proteolysis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Clin. and experim. pathol.- 2011.- Vol.10, №2 (36).-P.10-13.

Надійшла до редакції 24.05.2011
Рецензент – проф. О. В. Кравченко
© А.М. Бербець, 2012