

УДК 616.151.5.072.7:618.33-007.29-003

С. Р. Галич, О. О. Тарабрін, Д. М. Щурко

СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ВАГІТНИХ З ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ РОЗВИТКУ ПЛОДА В ПОЄДНАННІ З ПЛАЦЕНТАРНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ

Одеський національний медичний університет

Summary. S. R. Galich, O. A. Tarabrin, D. N. Schurko **HEMOSTATIC SYSTEM IN PREGNANT WOMEN WITH CONGENITAL MALFORMATIONS OF THE FETUS IN CONJUNCTION WITH PLACENTAL DYSFUNCTION.** Introduction. Pregnancy is accompanied by a complex set of changes in the hemostatic system. With increasing gestational age, and increased coagulation capability. Study of regulation of blood aggregation (RASK) is characterized by high biological variability. The use of graphic registration process whole blood clotting allows accurately diagnose disorders of RASK. **SUBJECTS AND METHODS.** The functional activity of the system was carried out by the low-frequency PAKK pezoelektricheskoy thromboelastography (NPTEG). The study was conducted in two groups. 1 and Group (41 pregnant) - Women with congenital malformations of the fetus in conjunction with PD (OG). 2 and the group (10 pregnant women) - women rodivshi healthy children (CG). Results and its discussion. An analysis of the indicators characterizing the I phase of coagulation (vessel hundred-platelet) showed a significant increase in the initial index ($66,72 \pm 11,28$, $P < 0.001$), and the intensity of the contact phase of coagulation ($137,03 \pm 8,07$, $p < 0.001$) reduction in its time ($1,01 \pm 0,4$, $p < 0.001$). The indicators characterizing the intensity of thrombosis and fibrin polymerization process (II phase III ua coagulation) also had significant differences. A decline in blood clotting time ($3,41 \pm 0,41$, $p < 0.01$) increase in coagulation drive ($5,93 \pm 3,11$, $p < 0.01$) decrease in the amplitude of the polymerization sgustva ($501 \pm 6,62$, $p < 0.001$), increasing the intensity of clot polymerization ($23,83 \pm 0,44$, $p < 0.001$), reduced the formation of platelet-fibrin clot structure ($20,88 \pm 0,81$, $p < 0.001$), the maximum schplotnosti sgustva ($460 \text{ 01} \pm 6,02$, $p < 0.001$) and total intensity povyshalosol coagulation ($37,37 \pm 2,4$, $p < 0.05$). Increase the intensity of refraction and clot lysis ($15,48 \pm 0,34$, $p < 0.001$), indicating the activation of fibrinolysis. Podtverdzhdeniem hypercoagulable a pathological study of the placenta in pregnant women with congenital malformations of the fetus, and the fetus of PD, which was characteristic mezhvorsinkovy thrombosis and necrosis. Vivody. When fetal congenital malformations in conjunction with PD have been violations in all parts of PAKK, indicating that in the vessels of cash hypercoagulable hundred-platelet and plasma components. Improving indicators of fibrinolysis may Bat subcompensation associated with decompensation or PD. On Phony disorders of hemostasis in vascular trombotsitarom and plasma links of pathological changes take place in the placenta, the characteristics of which have space mezhvosinkovogo thrombosis and necrosis.

Keywords: congenital malformations, placental dysfunction, regulation of blood aggregation.

Реферат. С. Р. Галич, О. А. Тарабрін, Д. Н. Щурко **СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА В СОЧЕТАНИИ С ПЛАЦЕНТАРНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ.** Введение. Беременность сопровождается сложным комплексом изменений в системе гемостаза. По мере увеличения срока беременности, повышается и коагуляционный потенциал. Исследование регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) характеризуется высокой биологической вариабельностью. Использование методов графической регистрации процессов свертывания цельной крови позволяет достаточно точно диагностировать

нарушения системы РАСК. **Объект и методы исследования.** Функциональную активность системы РАСК проводили методом низкочастотной пьезоэлектрической тромбоэластографии (НПТЭГ). Исследование проводили в 2 группах. 1-а группа (41 беременная) – женщины с ВПР плода в сочетании с ПД (ОГ). 2-а группа (10 беременных) – женщины, родивши здоровых детей (КГ). **Результаты и их обсуждение.** Анализ показателей, характеризующих I фазу коагуляции (сосуды сто-тромбоцитарную) показал достоверное повышение начального показателя ($66,72 \pm 11,28$, $p < 0,001$) и интенсивности контактной фазы коагуляции ($137,03 \pm 8,07$, $p < 0,001$) и снижением ее времени ($1,01 \pm 0,4$, $p < 0,001$). Показатели, характеризующие интенсивность тромбообразования и процесс полимеризации фибрина (II и III фазы коагуляции) также имели достоверные отличия. Наблюдали сокращение времени свертывания крови ($3,41 \pm 0,41$, $p < 0,01$) повышение коагуляционного драйва ($5,93 \pm 3,11$, $p < 0,01$), снижение амплитуды полимеризации сгустка ($501 \pm 6,62$, $p < 0,001$), повышение интенсивности полимеризации сгустка ($23,83 \pm 0,44$, $p < 0,001$), сокращалось время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка ($20,88 \pm 0,81$, $p < 0,001$), максимальной щлотности сгустка ($460,01 \pm 6,02$, $p < 0,001$) и повышалась интенсивность общей свертываемости крови ($37,37 \pm 2,4$, $p < 0,05$). Увеличение интенсивности рефракции и лизиса сгустка ($15,48 \pm 0,34$, $p < 0,001$) свидетельствует об активации фибринолиза. Подтверждением гиперкоагуляции является патоморфологические исследования плаценты у беременных с ВПР плода и ПД, для которых был характерен межворсинковый тромбозом и некроз. **Выводы.** При ВПР плода в сочетании с ПД имеют место нарушения во всех звеньях РАСК, что свидетельствует о наличии гиперкоагуляции в сосудах сто-тромбоцитарном и плазменном звене. Повышение показателей фибринолиза может быть связано с субкомпенсацией или декомпенсацией ПД. На фоне нарушений гемостаза в сосудисто-тромбоцитарном и плазменном звеньях имеют место патологические изменения в плаценте, характерными признаками которых есть тромбоз межворсинкового пространства и некроз.

Ключевые слова: врожденные пороки развития, плацентарная дисфункция, регуляция агрегатного состояния крови.

Реферат. С. Р. Галич, О. О. Тарабрін, Д. М. Щурко **СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ВАГІТНИХ З ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ РОЗВИТКУ ПЛОДА В ПОЄДНАННІ З ПЛАЦЕНТАРНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ.** **Введення.** Вагітність супроводжується складним комплексом ендокринних змін, які створюють зміни в системі гемостазу. По мірі збільшення терміну вагітності коагуляційний потенціал змінюється в сторону його підвищення. Дослідження стану регуляції агрегатного стану крові (РАСК) є складним і характеризується високою біологічною варіабельністю. Застосування методів графічної реєстрації процесу згортання цільної крові дозволяє виробити комплексну оцінку стану системи РАСК, дає можливість досить методично та досить точно діагностувати порушення в цій системі. **Об'єкти та методи дослідження.** Функциональну активність системи РАСК проводили методом низкочастотної п'єзоелектричної тромбоэластографії (НПТЕГ). Дослідження проводили в 2 групах. 1-а група (41 вагітна) – вагітні з ВПР плода в поєднанні з ПД (ОГ). 2-а група (10 вагітних) – вагітні, які народили здорових дітей (КГ). **Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз показників, що характеризують I фазу коагуляції (судино-тромбоцитарну) показав достовірне підвищення початкового показника ($66,72 \pm 11,28$, $p < 0,001$) та інтенсивності контактної фази коагуляції ($137,03 \pm 8,07$, $p < 0,001$) і зниження часу контактної фази коагуляції ($1,01 \pm 0,4$, $p < 0,001$). Показники, які характеризують інтенсивність тромбоутворення та процес полімеризації фібрину (II та III фази коагуляції) також мали достовірні зміни. Так спостерігалось скорочення часу згортання крові ($3,41 \pm 0,41$, $p < 0,01$), підвищення коагуляційного драйву ($5,93 \pm 3,11$, $p < 0,01$), зниження амплітуди полімеризації згустку ($501 \pm 6,62$, $p < 0,001$), підвищення інтенсивності полімеризації згустку ($23,83 \pm 0,44$, $p < 0,001$), скорочувався час формування фібрин-тромбоцитарної структури згустку ($20,88 \pm 0,81$, $p < 0,001$), максимальної щільності згустку ($460,01 \pm 6,02$, $p < 0,001$) та підвищувалась інтенсивність загального згортання крові ($37,37 \pm 2,4$, $p < 0,05$). Збільшення інтенсивності рефракції та лізису згустку ($15,48 \pm 0,34$, $p < 0,001$) свідчить про активацію фібринолізу. Підтвердженням гіперкоагуляції є патоморфологічні дослідження плаценти у вагітних з ВПР плода та ПД, які характеризувалися міжворсинковим тромбозом та некрозом. **Висновки.** При ВПР плода в поєднанні з ПД

спостерігаються порушення у всіх ланках РАСК, що свідчить про гіперкоагуляцію в судино-тромбоцитарній та плазмовій ланках. Підвищення показників фібринолізу може бути пов'язане з субкомпенсацією чи декомпенсацією ПД. На фоні порушень гемостазу в судино-тромбоцитарній та плазмовій ланках спостерігається патологічні зміни в плаценті, характерними ознаками яких є тромбоз міжвосинкового простору та некроз.

Ключові слова: вроджені вади розвитку, плацентарна дисфункція, регуляція агрегатного стану крові.

Актуальність теми. При неускладненій вагітності в організмі жінки відбувається цілий ряд адаптаційно-приспосувальних процесів, які направлені на забезпечення адекватного росту та розвитку плода. Вагітність супроводжується складним комплексом нейроендокринних змін, які створюють умови для формування певних особливостей кровоплину в мікроциркуляційному руслі, а також зміни в системі гемостазу. Зміни в системі гемостазу є фізіологічними і пов'язані з появою матково-плацентарного кола кровообігу. По мірі збільшення терміну вагітності коагуляційний потенціал змінюється в сторону його підвищення, тобто підвищенням швидкості згортання крові [3]. Цей процес зумовлений різними факторами і представляє собою пристосувальну реакцію організму вагітної на компенсацію затрат розвитку плода та можливої крововтрати в пологах [5, 6].

Дослідження системи гемостазу при фізіологічній вагітності характеризуються підвищенням спонтанної індукованої агрегаційної активності тромбоцитів, зростанням рівня фібриногену, зростанням рівня розчинних фібрин-мономерних комплексів, D-дімеру, подовшення тромбінового часу та сповільнення фібринолізу [2].

Дослідження стану регуляції агрегатного стану крові (РАСК) є складним. Це пов'язано з тим, що ця система характеризується високою біологічною варіабельністю та нестабільністю чинників, складністю обчислення параметрів каскаду взаємопов'язаних реакцій, недостатністю методичної та інструментальної уніфікації [1, 4]. Застосування методів графічної реєстрації процесу згортання цільної крові дозволяє виробити комплексну оцінку стану системи РАСК, дає можливість досить нескладно методично та досить точно діагностувати порушення в цій системі.

Нейтральний гемостатичний потенціал встановлюється як при найнижчих показниках чинників системи РАСК, так і при максимально високих. Важливо мати уяву не про рівень показників чинників системи РАСК, а про їх функціональну взаємодію в забезпеченні нормального гемостатичного потенціалу в судинному руслі. Це дозволяє оцінити компенсаторні можливості системи згортання крові та фібринолізу, що і характеризує функціональну активність системи РАСК, її можливість адекватно реагувати змінами гемостатичного потенціалу на той чи інший чинник збудження.

Об'єкти та методи дослідження. Функціональну активність системи РАСК проводили методом низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії (НПТЕГ). На відміну від загальноприйнятих методів, метод НПТЕГ дозволяє вивчення судинно-тромбоцитарного та коагуляційного компонентів гемостазу і фібринолізу в їх функціональному взаємозв'язку, а також в динаміці та реальному часі.

З огляду на те, що одним із основних чинників антенатальної загибелі плода при ВВР є ПД, дослідження проводили в 2 групах. 1-а група (41 вагітна) – вагітні з ВВР плода в поєднанні з ПД. 2-а група (10 вагітних) – вагітні, які народили здорових дітей.

При НПТЕГ досліджувалися наступні показники: початковий показник (A0), амплітуда контактної фази коагуляції (A1), час контактної фази коагуляції (T1), інтенсивність контактної фази коагуляції (ІКК), константа тромбінової активності (КТА), час згортання крові (T3), інтенсивність коагуляційного драйву (ІКД), амплітуда полімеризації згустку (A4), час полімеризації згустку (T4), інтенсивність полімеризації згустку (ІПЗ), час формування фібрин-тромбоцитарної структури згустку (T5), максимальна щільність згустку (МА), інтенсивність тотального згортання крові (ІТЗ), інтенсивність рефракції та лізису згустку (ІРЛЗ).

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз показників НПТЕГ показав, що середні показники у вагітних, що народили здорових дітей, визначаються зростанням потенціалу згортання крові за рахунок коагуляційної ланки. Про це свідчить підвищення показників КТА, ІКД, МА та скорочення інтервалу T3.

При поєднанні ВВР плода з ПД відзначається гіперкоагуляція, як і в контрольній

групі, але показники мають більш значне підвищення показників (табл. 1).

Аналіз показників, що характеризують I фазу коагуляції (судино-тромбоцитарну) показав достовірне підвищення А0 (66,72±11,28, p < 0,001) та ІКК (137,03±8,07, p < 0,001) і зниження Т1 (1,01±0,4, p < 0,001).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика показників НПЕГ при ВВР плода та ПД з контрольною групою (I фаза коагуляції)

Показники НПЕГ	КГ	ОГ
А0	166,13±13,95	66,72±11,28***
А1	187,29±9,86	218,62±8,35
Т1	1,41±0,03	1,01±0,4***
ІКК	18,45±9,98	137,03±8,07***

*** - p < 0,001

Показники, які характеризують інтенсивність тромбоутворення та процес полімеризації фібрину (II та III фази коагуляції) також мали достовірні зміни (табл. 2).

Таблиця 2.

Порівняльна характеристика показників НПЕГ при ВВР плода та ПД з контрольною групою (II та III фаза коагуляції)

Показники НПЕГ	КГ	ОГ
ІКК	18,45±9,98	137,03±8,07***
КТА	81,15±21,22	99,24±18,24
Т3	6,30±0,13	3,41±0,41**
ІКД	60,80±0,46	75,93±3,11**
А4	725±13,54	501±6,62***
Т4	16,05±0,32	16,01±0,38
ІПЗ	18,68±0,17	23,83±0,44***
Т5	31,48±1,86	20,88±0,81***
МА	648,1±10,24	460,01±6,02***
ІТЗ	26,31±0,32	37,37±2,4*
ІРЛЗ	1,90±0,04	15,48±0,34***

* - p < 0,05

** - p < 0,01

*** - p < 0,001

В ОГ спостерігалось скорочення часу згортання крові (Т3 - 3,41±0,41, p < 0,01), підвищення коагуляційного драйву (ІКД - 75,93±3,11, p < 0,01), зниження амплітуди полімеризації згустку (А4 - 501±6,62, p < 0,001), підвищення інтенсивності полімеризації згустку (ІПЗ - 23,83±0,44, p < 0,001), скорочувався час формування фібрин-тромбоцитарної структури згустку (Т5 - 20,88±0,81, p < 0,001) та максимальної щільності згустку (МА - 460,01±6,02, p < 0,001) та підвищувалась інтенсивність загального згортання крові (ІТЗ - 37,37±2,4, p < 0,05). Збільшення інтенсивності рефракції та лізису згустку (ІРЛЗ - 15,48±0,34, p < 0,001) свідчить про активацію фібринолізу.

Підтвердженням гіперкоагуляції є патоморфологічні дослідження плаценти у вагітних з ВВР плода та ПД. Гістологічними методами в плаценті виявлений колапс міжворсинкового простору, реактивна гіперемія щільних судин, деструкція епітеліального покриву ворсин на фоні незрілості ворсинкового дерева. Хоріальна пластинка з фіброзом та набряком. Судини декілька потовщені та з ознаками склерозу. Якірні ворсинки потовщені, їх строма з набряком, а судини в них з деформацією та склерозом. Термінальні судини розташовані хаотично, їх просвіт розширений. Характерним є тромби в міжворсинковому просторі різної давнини. Строма ворсин з виразною гіперплазією. Некроз подекуди має то тальний характер. Незрілі ворсинки без синцитіокапілярних мембран і синцитіальних бруньок.

Висновки

1. При ВВР плода в поєднанні з ПД спостерігаються порушення у всіх ланках РАСК, що свідчить про гіперкоагуляцію в судино-тромбоцитарній та плазмовій ланках.

Підвищення показників фібринолізу може бути пов'язане з субкомпенсацією чи декомпенсацією ПД.

2. На фоні порушень гемостазу в судино-тромбоцитарній та плазмовій ланках спостерігається патологічні зміни в плаценті, характерними ознаками яких є тромбоз міжвсінкового простору та некроз.

Література:

1. Баркаган З. С. Патогенез, диагностика и принципы терапии ДВС-синдрома / З. С. Баркаган // *Materia*. – 2007. – № 1 (13). – С. 5–14.

2. Вереина Н. К. Динамика показателей гемостаза при физиологически протекающей беременности. /Н.К. Вереина, С.П. Синицин, В. С. Чулков // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2012. – № 2. - С. 43-45.

3. Динамика изменений показателей гемостаза при комбинированной тромбопрофилактике у беременных с тяжелым гестозом. / В. Н. Запорожан, И. И. Тютрин, Н. М. Шписман [и др.] // *Здоровье женщины*. – 2013. - № 4 (80). – С. 59-62.

4. Использование бемипарина в комплексной профилактике и коррекции нарушений гемокоагуляции у больных раком тела матки на этапах хирургического лечения / О. А. Тарабрин, А. В. Туренко, С. С. Щербаков [и др.]. // *Здоровье женщины*. – 2010. - № 3. – С. 52-55.

5. Пантелеев М. А. Свертывание крови: методы исследования и механизмы регуляции / М. А. Пантелеев // *Клиническая онкогематология*. – 2008. – Т. 1, № 2. – С. 174–181.

6. Пат. 60932 Україна, (2011). Спосіб оцінки ступеня тромбонебезпечності пацієнта / О. О. Тарабрин, І. І. Тютрин, О. І. Стеценко [і ін.], заявник та патентовласник Одес. нац. мед. ун-т. - №60932 ; заявл. 14.03.11 ; опубл. 25.06.11, Бюл. № 12.

7. Яшук А. Г. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при беременности: признаки нормы и патологии. / А. Г. Яшук, А. Г. Масленников, И. Р. Тимершина // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2010. - № 4. – С. 17-19.

8. Hemoviskoelastography – e new methods of monitoring hemostasis / О. Tarabrin, V. Dibinina, A. Turenko [et al.].// *EJE*. - 2011. - Vol. 28, Suppl. 48. – P. 85-86.

9. Tarabrin O. Low frequency hemoviscoelastography – new method diagnostics coagulation discorders after surgery : 19-yh ESICM Annual Congress, 24-27 September, 2008, Barselona.

References:

1. Barkagan Z. S. Pathogenesis, diagnosis and principles of therapy of disseminated intravascular coagulation syndrome // *Materia*. – 2007. – № 1(13). – P. 5–14 (Rus.).

2. Vereyena N. K., et al. Dynamics of hemostasis indexes at physiological pregnancy // *Clinical laboratory diagnosis*. – 2012. – №2. - P. 43-45 (Rus.).

3. Dynamics of hemostasis indexes changes at combined prophylaxis of thrombosis in pregnant women with severe hestosis / V. N. Zaporozhan, et al. // *Health of a woman*. – 2013. - № 4 (80). – P. 59-62 (Rus.).

4. Use of bempiparen in complex prophylaxis and correction of hemostais correction in complex prophylaxis and correction of disturbances of hemocoagulation in uterus cancer patients at the stage of surgery / О. А. Tarabrin, et al. // *Health of a woman*. – 2010. - № 3. – P. 52-55 (Rus.).

5. Panteleyev M. A. Blood coagulation: methods of research and mechanisms of regulation // *Clinical Oncogematology*. – 2008. – Vol. 1, № 2. – P. 174–181 (Rus.).

6. Pat. of Ukraine N 60932, (2011) Mmethod of estimation of a patient's thrombodanger / О. А. Tarabrin, et al.

7. Yashchuk A. G. State of vascular thrombocytic hemostasis at pregnancy; signs of norm and pathology // *Rus. Herald of obstetrician and gynecologist* – 2010. - № 4. – P. 17-19 (Rus.).

8. Hemoviskoelastography – e new metods of monitoring hemostasis / О. Tarabrin, V. Dibinina, A. Turenko [et al.]. – *EJE*. - 2011. - Vol. 28, Suppl. 48. – P. 85-86.

9. Tarabrin O. Low frequency hemoviscoelastography – new method diagnostics coagulation discorders after surgery : 19-yh ESICM Annual Congress, 24-27 September, 2008, Barselona.

Работа поступила в редакцию 01.10.2015 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования