

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ГЕМОСТАЗА И ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Столяров Г.С.¹, Минаева О.В.¹, Фомина Г.В.¹, Тюрина Е.П.¹, Амри М.С.¹,
Косенко Ю.Ю.¹, Захаров А.А.¹, Фомина И.С.¹, Экомаскин С.В.¹, Белозёрова К.С.¹,
Косова А.В.¹, Ляличкина Н.А.²

¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: galinavipsf@yandex.ru;

²ГБУЗ РМ «Мордовский клинический перинатальный центр», Саранск, e-mail: Cord-an@yandex.ru

Были обследованы 107 женщин в сроки 28–38 недель беременности, у 97 из которых гестационный процесс осложнился преэклампсией (ПЭ). При изучении центральной гемодинамики установлено, что показатель конечного диастолического объема (КДО) во всех группах практически не отличался, что указывает на необходимость учета массы тела у беременных с преэклампсией. Снижение сердечного индекса (СИ) происходило синхронно увеличению тяжести преэклампсии, а повышение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) не зависело от ее степени тяжести. Показатели Hb, Ht в группах беременных с преэклампсией указывали на отсутствие должного для беременности прироста объема циркулирующей плазмы. Многократное повышение уровня общей щелочной фосфатазы крови в группах беременных с ПЭ указывало на характерное для этого гестационного осложнения повреждение плаценты. Время свертывания крови и активированное частичное тромбопластиновое время в группе тяжелой преэклампсии были несколько выше, чем в контроле, тогда как протромбиновый индекс (ПИ) и международное нормализованное отношение (МНО), напротив, указывали на рост коагуляционного потенциала. Аналогично себя вели показатели сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Несмотря на более высокие значения тромбоцитов у больных с ПЭ, время кровотечения у них было существенно выше. Единственным, на наш взгляд, логичным объяснением таких разнонаправленных сдвигов является наличие в крови при ПЭ неких коагуло- и тромбоцитдепрессивных веществ, при характерном для беременности избытке факторов гемостаза. Данные тромбоэластограммы также свидетельствовали о снижении коагуляционного потенциала (ИТП) по мере увеличения тяжести преэклампсии, в основном за счет роста хронометрических показателей (R, K, T), при относительной стабильности структурных (MA, E).

Ключевые слова: беременность, преэклампсия, центральная гемодинамика, гемостаз, коагуляция, тромбоэластография.

PARTICULARLY IN THE STATE OF HEMOSTASIS AND CENTRAL HEMODYNAMICS IN PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA

Stolyarov G.S.¹, Minaeva O.V.¹, Fominova G.V.¹, Tyurina E.P.¹, Amri, M.S.¹,
Kosenko Yu.Yu.¹, Zakharov A.A.¹, Fominov I.S.¹, Ekomaskin S.V.¹, Belozeroва, K.S.¹,
Kosova A.V.¹, Lyalichkina N.A.²

¹Ogarev Mordovia state University, Saransk, e-mail: galinavipsf@yandex.ru;

²Mordovian Republican clinical perinatal center, Saransk, e-mail: Cord-an@yandex.ru

107 women were examined in terms of 28-38 weeks of pregnancy, 97 of which were complicated by preeclampsia (PE). In the study of Central hemodynamics found that the BW index in all groups was virtually identical, indicating the need to take into account body weight in pregnant women with preeclampsia. The decrease of SI occurred simultaneously to the increase of preeclampsia, and the increase in systemic vascular resistance did not depend on its severity. Indicators of Hb, Ht in groups of pregnant women with preeclampsia indicated the absence of a proper increase in the volume of circulating plasma for pregnancy. Multiple increase in the level of total alkaline phosphatase in blood groups of pregnant women with PE indicated characteristic of this gestational complications damage to the placenta. the rate of blood clotting and activated partial thromboplastin time in the group of severe preeclampsia were slightly higher than in the control, whereas PI and INR, on the contrary, indicated an increase in coagulation potential. Similarly, the indicators of vascular-platelet hemostasis. Despite higher values of platelets in patients with PE, their bleeding time was significantly higher. The only, in our opinion, a logical explanation of such multidirectional shifts is the presence in the blood of certain coagulo- and thrombocytopenic substances in PE, with an excess of hemostasis factors characteristic of pregnancy. These thromboelastograms also showed a decrease in coagulation potential as the severity of preeclampsia increased, mainly due to the growth of chronometric indicators, with the relative stability of the structural parameters.

Keywords: pregnancy, preeclampsia, central hemodynamics hemostasis, coagulation, thromboelastography.

Проблема отеков, протеинурии и гипертензивных расстройств – одна из самых острых в акушерстве, которая, по данным ВОЗ, осложняет 2-8% всех беременностей [1]. Актуальность связана с их частой встречаемостью, а также с осложнениями для матери и плода. В структуре материнской смертности в мире преэклампсия (ПЭ) и эклампсия стабильно занимают II–III место [2], а в России неуклонно увеличиваются с 2005 года [3]. Акушерские кровотечения – наиболее частое осложнение преэклампсии и выступают одной из основных причин материнской смертности, составляя в ее структуре 20-25%. Более 2/3 массивных акушерских кровотечений возникают вследствие прогрессирования диссеминированного свертывания крови, т.е. являются коагулопатическими.

Цель работы: изучить состояние центральной гемодинамики, возможность и пути совершенствования клинико-лабораторного контроля системы коагуляции у беременных с преэклампсией.

Материал и методы исследования. В сроки беременности 28–38 недель были обследованы 20 здоровых беременных (контрольная группа) и 97 женщин, у которых беременность осложнилась преэклампсией. Женщины с осложненным течением гестационного процесса были разделены на две группы: с преэклампсией средней тяжести – умеренной преэклампсией (86 женщин – 88,6%) и с тяжелой преэклампсией (11 женщин – 11,3%). Степень тяжести преэклампсии оценивали в соответствии с клиническими рекомендациями (протоколом лечения) «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2016) [4]. Критериями включения являлись: добровольное информированное согласие беременной на участие в исследовании, одноплодная беременность сроком 28–38 недель, преэклампсия. Критериями исключения были многоплодная беременность, существовавшая до беременности артериальная гипертензия, гестационный пиелонефрит, хронический гломерулонефрит, гематологические заболевания, HELLP-синдром.

По возрасту, данным акушерско-гинекологического и соматического анамнезов обследуемые группы были сопоставимы.

Показатели общего анализа крови определяли с помощью аппарата ABX Pentra 60 (производитель HORIBA ABX, Франция). Время свертывания крови определяли непосредственно у постели больной. Показатели биохимического анализа крови определяли на автоматическом биохимическом анализаторе CA-400 (компания FURUNO ELECTRIC CO., LTD, Япония). Метод оценки внутрисосудистого тромбообразования - определение D-димера проводилось с помощью латекс-теста Dimertest (Agen, Australia). Показатели

свертывающей системы крови определяли с помощью аппарата «Анализатор показателей гемостаза АПГ-4-02-П» (ООО «ЭМКО»). Запись тромбоэластограммы проводилась на отечественном тромбоэластографе «ТРОМБ-2» с использованием богатой тромбоцитами рекальцифицированной цитратной плазмы. Плазму получали путем центрифугирования взятой из периферической вены цитратной крови (цитрат : кровь = 1 : 9) при 1000 об/мин в течение 7 минут. Эхокардиография с измерением сердечных объемов проводилась на аппарате HD-11 4D (Производитель Philips, Германия). Расчет показателей центральной гемодинамики (сердечный индекс, общее периферическое сопротивление крови) проводился по результатам эхокардиографии с использованием программы HEART 1. Вычисление всех статистических параметров проводилось в программном пакете Statistica 6.0. Различие результатов считалось достоверным при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Для характеристики и сравнения изучаемых групп беременных наиболее информативно и целесообразно изучение показателей центральной гемодинамики [5], что отражено в таблице 1. Средние значения неинвазивных измерений артериального давления показали достоверные отличия от показателей контрольной группы здоровых беременных, хотя между самими группами преэклампсии отличия были не столь существенными. Закономерно более высокими значения АД были в группе тяжелой преэклампсии ($АД_{ср} = 104 \pm 3,9$ мм рт. ст.).

Таблица 1

Изменение показателей центральной гемодинамики при преэклампсии ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	Преэклампсия средней тяжести	Тяжелая преэклампсия
	n=20	n=86	n=11
АД _{сис.} , мм рт. ст.	105±2,1	129±1,9 $p < 0,05$	140±6,3 $p < 0,05$ $p' > 0,05$
АД _{диаст.} , мм рт. ст.	65±2,2	81,16±1,2 $p < 0,05$	86±2,8 $p < 0,05$ $p' > 0,05$
АД _{ср.} , мм рт. ст.	78±2,1	97±1,4 $p < 0,05$	104±3,9 $p < 0,05$ $p' > 0,05$
ЧСС, уд. в мин.	82±3,3	86±1,6 $p > 0,05$	75±1,7 $p > 0,05$ $p' < 0,05$

КДО, см ³	118±3,0	123±2,1 p >0,05	119±2,3 p >0,05 p' >0,05
ОПСС, дин·с·см ⁵	855±42	1083±46 p <0,05	1235±78 p < 0,05 p' >0,05
СИ, л·мин·м ²	4,33±0,22	3,88±0,11 p >0,05	3,45±0,21 p <0,05 p' >0,05
ФВ, %	70±0,9	68±0,9 p >0,05	71±1,1 p >0,05 p' <0,05

Примечание: p - достоверность по отношению к контрольной группе;
p' - достоверность показателей ПЭ тяжелой степени по отношению к ПЭ средней тяжести.

Средние значения КДО во всех группах практически не отличались (118, 123 и 119 мл соответственно), что, безусловно, не является признаком отсутствия волеических изменений в исследуемых группах, а скорее указывает на необходимость внутригруппового дифференцирования беременных по массе тела. То же самое можно сказать и о фракции выброса (ФВ), зависящей от конечно-диастолического объема (ФВ = УО/КДО). Подтверждением вышесказанного является динамика сердечного индекса (СИ) – величины, от массы тела, как известно, не зависящей, но, так же как и КДО, характеризующей волемию и сердечный выброс. Так, с увеличением тяжести преэклампсии наблюдалось закономерное снижение СИ с 4,33 в контроле, до 3,88 и 3,45 л·мин·м² в группах с ПЭ соответственно.

Другим фактором, определяющим сердечный выброс и, следовательно, значения АД, является сосудистый тонус, состояние которого характеризуется величиной общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС). В сравнении с контролем средние значения ОПСС достоверно были выше в группах с ПЭ, хотя достоверности межгруппового различия у больных с ПЭ средней и тяжелой степени получено не было.

Межгрупповые различия клинико-биохимических показателей крови и мочи были не столь показательными, но в целом отражали патофизиологию ПЭ (табл. 2). Так, средние значения Hb, Ht, эритроцитов, мочевины, креатинина несколько увеличивались в зависимости от тяжести преэклампсии, что указывает на отсутствие должного для беременности прироста объема циркулирующей плазмы.

Таблица 2

Клинические и биохимические показатели крови при нормальной и осложненной

преэклампсии беременности (M±m)

Показатель	Контроль	Преэклампсия средней тяжести	Тяжелая преэклампсия
	n=20	n=86	n=11
Эритроциты, 10 ¹² /г	3,4±0,08	3,8±0,04 p<0,05	4,02±0,1 p<0,05 p'<0,05
Гемоглобин, г/л	101,8±2,2	113,05±1,37 p<0,05	120±4,28 p<0,05 p'>0,05
Гематокрит, %	32,1±0,76	32,91±0,45 p>0,05	34±1,12 p>0,05 p'>0,05
Лейкоциты, 10 ⁹ /г	8,84±0,54	10,13±0,27 p<0,05	9,62±0,91 p>0,05 p'>0,05
Общий белок, г/л	70,3±0,81	69,8±1,02 p>0,05	73,8±3,09 p>0,05 p'>0,05
Мочевина, ммоль/л	3,09±0,24	2,99±0,09 p>0,05	4,42±0,35 p<0,05 p'<0,05
Креатинин, мкмоль/л	80,4±1,83	76,1±1,49 p>0,05	88,7±4,26 p>0,05 p'<0,05
Билирубин, мкмоль/л	8,0±0,68	6,9±0,47 p>0,05	5,9±1,69 p>0,05 p'>0,05
АСТ, Е/л	17,3±1,7	23,9±1,9 p<0,05	21,6±1,8 p>0,05 p'>0,05
АЛТ, Е/л	14,2±1,9	24,1±3,2 p<0,05	18,3±2,3 p>0,05 p'>0,05

ЩФ, Е/л	59±7,8	281±15,3 p <0,001	337±18,7 p <0,001 p' <0,05
Протеинурия, мг/л	346±37,6	1028±195 p <0,001	4155±242 p <0,01 p' >0,05

Примечание: p - достоверность по отношению к контрольной группе;
p' - достоверность показателей ПЭ тяжелой степени по отношению к ПЭ средней и тяжести.

Интерес представляет многократное повышение уровня общей щелочной фосфатазы крови в группах беременных с ПЭ, что, вероятнее всего, указывает на характерное для этого гестационного осложнения повреждение плаценты. Так, в группах пациенток с умеренной и тяжелой формами преэклампсии уровень ЩФ был в 4,5 (281 Е/л) и почти в 6 раз (337 Е/л) выше значений контрольной группы (59 Е/л).

Уровень трансаминаз в группах с ПЭ от нормальных значений не отличался, а средние значения общего билирубина крови были даже ниже, чем в контроле. В действительности ни в одной группе обследованных нами женщин не было ни одного случая клинически выраженной печеночной дисфункции.

В отличие от показателей состояния печени, функциональные изменения почек были существенными, что подтверждалось лабораторно. Так, помимо упомянутого выше повышения в крови концентрации мочевины и креатинина, в группах с ПЭ отмечалась значительная протеинурия. Уровень белка в моче, как известно, является одним из основных диагностических и прогностических показателей тяжести ПЭ. Если в контроле протеинурия имела физиологические для беременности значения (346 мг/л), то в группах с умеренной и тяжелой преэклампсией средние значения значительно превышали норму (1028 и 4155 мг/л соответственно).

Таким образом, приведенные клинические и лабораторные изменения выявили существенные межгрупповые различия, достаточные для дальнейшего сравнительного анализа выраженности коагулопатических проявлений в зависимости от наличия и тяжести течения ПЭ.

Для оценки системы гемостаза помимо стандартного лабораторного исследования показателей коагулограммы дополнительно проводилось определение в крови Д-димера и производилась запись тромбоэластограммы. Полученные данные, приведенные в таблице 3, вызвали у нас интерес по причине того, что средние групповые значения стандартно проводимых в клинике тестов не позволяли сделать однозначного вывода относительно направленности гемостазиологических сдвигов.

Так, например, скорость свертывания крови и активированное частичное тромбопластиновое время в группе тяжелой преэклампсии были несколько выше, чем в контроле, тогда как ПИ и МНО, напротив, указывали на рост коагуляционного потенциала. Аналогично себя вели показатели сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Несмотря на более высокие значения тромбоцитов у больных с ПЭ, время кровоточивости у них было существенно выше. Единственным, на наш взгляд, логичным объяснением таких разнонаправленных сдвигов является наличие в крови при ПЭ неких коагуло- и тромбоцитдепрессивных веществ, при характерном для беременности избытке факторов гемостаза. Больше всего на роль таких веществ подходят промежуточные метаболиты, образующиеся при распаде молекул фибрина – продукты деградации фибрина/фибриногена (ПДФ) и растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК). В исследуемых группах мы изучили уровень Д-димера, являющегося, как известно, разновидностью ПДФ и свидетелем внутрисосудистого фибринообразования. Было выявлено достоверное увеличение Д-димера до 0,42 мкг/мл в группе умеренной преэклампсии и до 1,36 мкг/мл в группе тяжелой преэклампсии, что в 2 и 6 раз превышает контрольное значение (0,21 мкг/мл).

Таблица 3

Показатели системы гемостаза при нормальной и осложненной преэклампсией беременности (M±m)

Показатель	Контроль	Преэклампсия средней тяжести	Тяжелая преэклампсия
	n=20	n=86	n=11
Свертываемость, мин	5,9±0,3	5,6±0,34 p >0,05	7,6±0,7 p <0,05 p' <0,05
Кровоточивость, сек	57±5,3	83±4,8 p <0,05	80±8,7 p <0,05 p' > 0,05
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	226±4,9	252±7,1 p <0,05	257±13,3 p <0,05 p' >0,05
ПИ, %	89±1,9	93±1,5 p >0,05	102±2,5 p <0,05 p' <0,05
МНО, Ед	1,16±0,03	1,12±0,03 p >0,05	0,91±0,02 p <0,05

			$p' < 0,05$
АЧТВ, сек.	$31 \pm 0,9$	$33 \pm 0,7$ $p < 0,05$	$36 \pm 2,2$ $p < 0,05$ $p' > 0,05$
Д-димер, мкг/мл	$0,21 \pm 0,07$	$0,42 \pm 0,04$ $p < 0,05$	$1,36 \pm 0,18$ $p < 0,05$ $p' < 0,05$
R (ТЭГ), мм	$83 \pm 2,1$	$117 \pm 1,9$ $p < 0,001$	$134 \pm 1,5$ $p < 0,001$ $p' < 0,001$
K (ТЭГ), мм	$51 \pm 0,8$	$72 \pm 1,3$ $p < 0,001$	$88 \pm 1,0$ $p < 0,001$ $p' < 0,001$
T (ТЭГ), мм	$172 \pm 3,4$	$242 \pm 2,1$ $p < 0,001$	$327 \pm 2,6$ $p < 0,001$ $p' < 0,001$
МА (ТЭГ), мм	$48 \pm 1,8$	$44 \pm 2,7$ $p > 0,05$	$43 \pm 2,2$ $p > 0,05$ $p' > 0,05$
E (ТЭГ), усл. ед.	$5,0 \pm 0,08$	$4,6 \pm 0,20$ $p < 0,05$	$4,5 \pm 0,12$ $p < 0,001$ $p' > 0,05$
ИТП (ТЭГ), усл. ед.	$0,98 \pm 0,09$	$0,74 \pm 0,10$ $p > 0,05$	$0,51 \pm 0,05$ $p < 0,001$ $p' < 0,05$

Примечание: p - достоверность по отношению к контрольной группе;
 p' - достоверность показателей ПЭ тяжелой степени по отношению к ПЭ средней тяжести.

Данные тромбоэластограммы также свидетельствовали о снижении коагуляционного потенциала по мере увеличения тяжести преэклампсии, в основном за счет роста хронометрических показателей, при относительной стабильности структурных. Увеличение времени R , K и t приводило к почти двукратному повышению времени T с 172 до 327 мм. Столь значительное изменение тотального времени свертывания на фоне незначительного снижения E снижало индекс тромбодинамического потенциала плазмы при тяжелом гестозе с 0,98 до 0,51 усл. ед. и указывало на гипокоагуляционную направленность системы гемостаза при преэклампсии.

В целом полученные результаты подтверждают современные представления о таких ключевых патофизиологических моментах преэклампсии, как гиповолемическое состояние с падением венозного возврата и сердечного выброса, сосудистый спазм и коагулопатия, на которые должны быть направлены основные лечебно-диагностические усилия.

Выводы

1. В комплексной оценке тяжести преэклампсии наиболее информативным гемодинамическим показателем является снижение сердечного индекса.

2. При осложнении беременности преэклампсией исходное гиперкоагуляционное состояние изменяется в сторону гипокоагуляции.

3. При преэклампсии стандартные коагуляционные тесты малоинформативны. Для выявления коагуляционных сдвигов у беременных целесообразно использовать тромбоэластографию и количественное определение Д-димера.

Список литературы

1. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia. Show details. Geneva: World Health Organization; 2011. 38 p.
2. Andreucci C.B., Bussadori J.C., Pacagnella R.C., Chou D., Filippi V., Say L., Cecatti J.G., Brazilian COMMAG Study Group, von Dadelszen P., Magee L. A. & WHO Maternal Morbidity Working Group 23 Nov 2015 In : BMC Pregnancy and Childbirth. 15, 1, p. 307.
3. Росстат «Здравоохранение в России – 2017». Сборник с приложениями. - URL: <https://nangs.org/analytics/rosstat-zdravookhranenie-v-rossii-s-prilozheniyami-onlajn-pdf-rar>.
4. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения). - М., 2016. - 40 с.
5. Брагин Ю.А. Обоснование применения рефортана и стабизола в интенсивной терапии гестозов: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16. - Саранск, 2006. – 20 с.: ил.