

Особенности Системы Гемостаза У Беременных С Аутоиммунным Тиреоидитом

А.Ю. Щербаков, Т.А. Меликова*

Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Амосова, 58, г. Харьков 61176, Украина; *E-mail: mielikova.tanya88@mail.ru

Исследованы особенности системы гемостаза у 119 беременных с аутоиммунным тиреоидитом, с различной степенью нарушения функции щитовидной железы. Данные исследований указывают на то, что у беременных с патологией щитовидной железы происходит патологическая активация системы гемостаза, которая является одной из причин акушерских и перинатальных осложнений. Она проявляется у беременных с гипотиреозом в виде хронического синдрома ДВС крови, у беременных с гипертиреозом в виде субклинической формы синдрома ДВС крови. Для беременных с эутиреозом характерна структурная гипокоагуляция.

Ключевые слова: Гемостаз, беременность, факторы свертывания, коагуляция, аутоиммунный тиреоидит

ВВЕДЕНИЕ

Важную роль в поддержании нормальной деятельности фетоплацентарного комплекса играет система гемостаза. Изменения в системе гемостаза беременной в сторону гиперкоагуляции являются физиологическими и связаны с появлением маточно-плацентарного круга кровообращения (Щербаков и др., 2012).

Согласно современным представлениям, возникновение осложнений в маточно-плацентарном бассейне при беременности является частой причиной развития первичной плацентарной недостаточности, тяжелых форм позднего гестоза, привычного невынашивания беременности (Щербаков и др., 2012; Кузьмин, 2011).

Очевидно, что исследование характера нарушений гемостаза при беременности и разработка методов своевременной коррекции будет профилактикой многих акушерских заболеваний (Дубосарская 2008; Грищенко, Ткачев, 2003; Татарчук, Сольский, 2002).

В акушерстве нарушение свертывания крови тромбогеморрагического характера развивается при многих осложнениях гестационного процесса, в основе которых лежат процессы патологической активации внутрисосудистого свертывания крови, типичные проявления декомпенсации гемостазиологической функции крови могут реализовываться в родах. Тромботические проявления нарушений гемостазиологической функции, как правило, имеют незначительные доклинические признаки, а характер реологических нарушений не всегда однороден в связи с особенностями адаптивных изменений

в системе гемостаза, развивающихся на фоне прогрессирования беременности и влияющих на них осложнений гестации (Соловьев и др., 2012; Мамаев, 2014).

Гормональные и метаболические нарушения, которые развиваются у беременных с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), непосредственно влияют на состояние разных органов и систем, в том числе и на состояние системы гемостаза (Соловьев и др., 2012; Медяникова, 2014).

Цель работы: Изучить особенности системы гемостаза у беременных с АИТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 119 беременных женщин с патологией щитовидной железы (ЩЖ), из них I группу составили 46 женщин с диагнозом эутиреоз, как форма АИТ, во II группу вошли 39 беременных с диагнозом гипотиреоз, как исход АИТ, в III группе – 34 женщины с аутоиммунным гипертиреозом во время настоящей беременности. Контрольную группу составили 30 здоровых женщин.

Обследование беременных проводилось в соответствии с Приказом МОЗ Украины №977 от 27.12.2011 «Об утверждении клинических протоколов по акушерской и гинекологической помощи».

Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза оценивали по количеству тромбоцитов (Т), индексу спонтанной агрегации тромбоцитов (ИСАТ) и патологической активации тромбоцитов (ПАТ). Об общем коагуляционном потенциале крови свидетельствовали: время рекальци-

фикации плазмы (ВР), протромбиновое время (ПТВ), тромбиновое время (ТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), которые определяли с помощью наборов реактивов научно-производственной фирмы "Simko-LTD" (Львов). С помощью реактивов этой же фирмы проводилось определение фибринолитической активности плазмы крови, а именно: потенциальная активность плазмينا (ПАП), ферментативная фибринолитическая активность (ФФА), Хагеман-зависимый фибринолиз (ХЗФ), исследовали концентрацию фибриногена (ФГ). Анализировали концентрацию растворимых комплексов мономеров фибрина (РКФМ) и уровень продукта деградации фибрина (ПДФФ). Определение антитромбина III (АТ-III) в плазме проводили путем инкубации разведенной цитратной плазмы со стандартным количеством тромбина (часть тромбина при этом связывалась с АТ-III), затем во время свертывания фибриногена определяли остаточную активность тромбина (Назаренко, 2011).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в созданной базе на основе компьютерной программы SPSS (v. 13.0) StandardVersion и Statisticv.6.0 (Stat.Soft.Inc., США). Статистическую значимость изменений в клинических исследованиях определяли с помощью параметрических критериев Стьюдента и Фишера. Проводили расчеты средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m) по общепринятым формулам. Критерием достоверности считали P, равную или большую 95%, риск ошибки меньше 5%, а в долях единицы 0,05 и меньше ($P < 0,05$) (Минцер, 2010).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из задач данного исследования было выявление общих закономерностей функционирования системы гемостаза у беременных с АИТ.

Характеристика общего коагуляционного потенциала крови у обследованных беременных с АИТ в первом триместре приведена в таблице 1.

ВР, которое характеризует внутренний путь свертывания крови, имело слабую тенденцию к снижению у беременных с гипотиреозом и гипертиреозом и повышалось у беременных с эутиреозом в сравнении с контрольной группой. Практически не изменялось у этих беременных ПТВ, которое отражает активность факторов внешнего пути свертывания крови. ТВ – показатель, позволяющий оценить конечный этап процесса свертывания крови, он находился в пределах нормы у всей основной группы. АЧТВ – параметр, который показывает время необходимое для полного свертывания крови и образования кровяного сгустка, уменьшалось у беременных II и III групп, а в I группе оставалось в норме в сравнении с контрольной.

При исследовании главного компонента противосвертывающей системы – АТ-III, мы наблюдали достоверное его снижение во II и III группах и повышение у пациенток I группы. Анализ полученных данных показал, что у беременных с эутиреозом наблюдалось незначительное снижение общего коагуляционного потенциала, а у беременных с гипотиреозом и аутоиммунным гипертиреозом он был немного повышен.

Характеристика общего коагуляционного потенциала у обследованных беременных во II триместре приведена в таблице 2. Как видно из данных таблицы 2, ВР у беременных с АИТ во II триместре имело продолжение тенденции укорочения времени, за исключением первой группы. ТВ – достоверно снижалось в сравнении с контролем у пациенток II и III групп и оставалось в норме беременных I группы. ПТВ сокращалось во всей группе обследуемых. АЧТВ было достоверно укорочено у беременных II и III групп и увеличено у пациенток I группы в сравнении с контролем.

Таблица 1. Характеристика общего коагуляционного потенциала у обследованных беременных в I триместре

Группы обследованных	ВР, сек	ПТВ, сек	ТВ, сек	АЧТВ, сек	АТ-III, %
I группа (n=46)	95,85±3,50	23,05±1,16	16,72±1,10*	20,94±1,52	84,93±2,14
II группа (n=39)	90,82±1,15	22,40±1,20	16,36±1,20*	18,10±1,84*	75,12±2,20
III группа (n=34)	89,15±1,66	22,80±1,16	15,45±1,33*	16,86±1,53*	73,25±2,15*
IV группа (n=30)	92,75±3,74	22,10±0,75	14,85±0,80	21,76±2,43	80,74±2,63

Примечание: * - $P < 0,05$ в сравнении со здоровыми беременными.

Таблица 2. Характеристика общего коагуляционного потенциала у обследованных беременных во II триместре

Группы обследованных женщин	ВР, сек	ПТВ, сек	ТВ, сек	АЧТВ, сек	АТ-III, %
I группа, (n=46)	93,25±2,05	19,61±0,53	15,02±1,38	44,21±1,70*	79,53±0,10
II группа, (n=39)	86,43±3,01	18,94±1,45	13,45±0,65	30,04±1,17*	72,18±1,36*
III группа, (n=34)	87,76±2,85	17,04±1,80*	12,84±0,50*	32,21±1,63*	71,12±1,80*
IV группа, (n=30)	91,80±1,60	22,14±2,04	15,65±1,20	39,52±1,50	78,25±2,01

Примечание: * - $P < 0,05$ в сравнении со здоровыми беременными

Таблица 3. Характеристика общего коагуляционного потенциала у обследованных беременных в III триместре

Группы обследованных женщин	ВР, сек	ПТВ, сек	ТВ, сек	АЧТВ, сек	АТ-III, %
I группа, (n=46)	90,43±3,60*	17,01±1,53	12,14±0,95*	38,50±1,70*	77,63±2,50
II группа, (n=39)	78,1±3,15*	18,05±1,37	11,47±0,93*	27,83±1,63	68,34±2,70*
III группа, (n=34)	81,26±3,90*	18,60±1,44	15,48±0,74	30,07±0,42	65,73±2,50*
IV группа, (n=30)	88,20±4,20	18,75±1,65	17,43±1,04	32,80±1,76	76,35±2,05

Примечание: * - P<0,05 в сравнении со здоровыми беременными

Таблица 4. Характеристика фибриналитической системы.

Группы обследованных	Триместры беременности	ПАП, мин	ФФА, Е440/мл/час	АП, %	ФГ, г/л	ХЗФ, мин
I группа, (n=46)	I	18,01±1,05	5,82±0,43	89,55±3,01*	2,68±0,14	22,17±1,12
	II	18,90±1,12	4,74±0,27*	88,86±3,12*	2,85±0,15	22,49±1,11
	III	21,39±1,20	3,90±0,39*	99,46±4,05*	3,01±0,08	24,75±1,15
II группа, (n=39)	I	17,91±1,04	8,14±0,62*	104,35±2,98*	3,88±0,32*	19,26±1,05
	II	17,46±1,06	9,03±0,70	114,66±3,15*	4,11±0,25*	18,97±1,07*
	III	20,83±1,01	8,56±0,25	117,27±4,01*	3,98±0,22*	14,73±1,04*
III группа, (n=34)	I	20,02±1,41*	7,01±1,12	118,95±2,99*	3,91±0,14*	18,51±1,03*
	II	20,06±1,45	7,75±0,75	111,06±2,78	3,70±0,13	19,80±1,01*
	III	21,95±1,33	7,98±0,44	115,39±2,80*	3,89±0,11*	22,94±1,04
IV группа, (n=30)	I	18,02±1,03	6,98±0,75	98,45±2,03	2,78±0,19	21,38±1,07
	II	18,94±1,12	7,81±0,67	108,96±2,02	3,25±0,24	22,14±1,42
	III	22,79±1,06	7,58±0,83	109,63±2,21	2,87±0,35	23,90±1,34

Примечание: * - P<0,05 в сравнении с контрольной группой.

Исследование АТ-III показало достоверное его снижение у пациенток II и III групп и норму у беременных I группы в отношении к контрольной группе.

Полученные данные свидетельствуют о явном повышении коагуляционного потенциала у беременных II и III групп с АИТ во II триместре. У беременных с эутериозом отмечено некоторое снижение коагуляционного потенциала.

Аналогичные данные для беременных с патологией ЩЖ в III триместре приведены в таблице 3. Как видно из данных таблицы 3, обращает на себя внимание достоверное, в сравнении со здоровыми беременными, снижение ВР у пациенток II и III групп и повышение ВР у пациенток I группы. ПТВ у обследованных беременных в сравнении с контрольной группой оставалось практически в тех же пределах, что и во II триместре. Более выраженная активация фибриногенеза наблюдалась у беременных во II и III группах, о чем свидетельствует укорочение ТВ в 1,4-1,5 раз в сравнении с контрольной группой. Показатели АЧТВ постепенно уменьшались у беременных II и III групп и повышались у пациенток I группы в сравнении с контрольной.

Аналогичные изменения происходили и с активностью АТ-III, снижение показателей которого отмечено у пациенток II и III групп и нормальный уровень у пациенток I группы.

Выявленные изменения общего коагуляционного потенциала у беременных с АИТ позволяют допустить, что в третьем триместре у обследованных беременных с гипотиреозом (II

группа) и гипертиреозом (III группа) развивается гиперкоагуляция, которая связана с повышением общей активности свертывания крови. Главное звено нарушений в системе регуляции агрегатного состояния крови в третьем триместре у беременных I группы, где мы наблюдаем гипокоагуляцию, может относиться к изменению противосвертывающей системы.

При исследовании сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза выявили, что во всех триместрах гестационного периода наблюдалось нарастание ICAT у беременных в III группе: в первом триместре – 16,93±0,95ед., во втором – 18,42±1,94 ед., в третьем – 20,10±3,94ед. У беременных I группы этот показатель снижался в первом и втором триместрах 12,75±0,96ед. и 13,92±1,36ед. соответственно; в третьем триместре равнялся 11,03±1,36ед. У женщин с гипотиреозом данные незначительно отличались от контрольной группы: I триместр 13,45±0,78 ед., во втором 14,25±1,87 ед., в III – 14,65±0,96 ед.; в IV группе – 15,01±0,98 ед.; 15,90±1,35 ед. и 15,76±0,82 ед., соответственно.

Нами также была выявлена значительная патологическая активация тромбоцитов (ПАТ) у беременных II и III групп и снижение активности у пациенток I группы в сравнении с контрольной.

Результаты анализа показателей фибринолитической системы крови у обследованных женщин следующие: у беременных II и III групп, отмечалось увеличение ФГ в плазме крови во всех триместрах (P<0,05) в сравнении с контролем. У пациенток I группы отмечено

снижение концентрации ФГ в первом и втором триместре и повышение - в третьем триместре беременности, в сравнении с контрольной группой ($P < 0,05$).

ПАП у всех обследованных беременных практически не отличался от соответствующего показателя контрольной группы.

Постепенное угнетение ХЗФ достигало степени достоверности только у беременных II и III групп. В I группе ХЗФ был немного выше в сравнении с аналогичными показателями контрольной группы. По мере прогрессирования беременности ФФА у пациенток II и III групп превышал данные контроля в 1,5-2 раза ($P < 0,05$), у беременных I группы было зарегистрировано снижение ФФА.

Как видно из данных табл. 4, в I триместре беременности антиплазмин (АП) увеличивался у беременных II группы на 15,9%, в III группе – на 12,5% и в I группе этот показатель снижался на 10,15% в сравнении с контролем ($P < 0,05$). Во II триместре АП повышался во II группе на 20,1%, в III группе – на 10,7% и снижался на 20,1% в I группе в сравнении с контролем ($P < 0,05$). В III триместре также наблюдалось повышение АП во II и III группах и снижение в I группе, как за счет быстродействующих антиплазминов, так и за счет медленнодействующих. Полученные результаты исследования антиплазминового потенциала крови свидетельствуют об активации антиплазминовой системы у беременных II и III групп и угнетении – в I группе.

Можно сделать вывод, что первопричина роста потенциала гемокоагуляции с развитием хронического синдрома внутрисосудистого свертывания крови у беременных II и III групп в трех триместрах беременности связана с нарушениями в системе сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

У беременных I группы отмечалась незначительная хронометрическая гипокоагуляция, которая сочеталась со структурной гипокоагуляцией, что, возможно, было вызвано активацией противовоспалительных механизмов, а также активацией тканевого неферментного фибринолиза и ослаблением тромбоцитарного гемостаза, что согласуется с данными литературы (Маринкин, 2011).

При исследовании внутрисосудистой гемокоагуляции у обследованных беременных были получены следующие результаты: во всех триместрах у беременных II и III групп концентрация в крови РКФМ повышалась в сравнении с контрольной группой: в первом триместре $16,45 \pm 1,33$ мкг/мл – во II группе, $16,80 \pm 1,75$ мкг/мл – в III группе и $14,85 \pm 0,16$ мкг/мл – в

контрольной. Во втором триместре $35,04 \pm 2,63$ мкг/мл – во II группе, $35,19 \pm 2,82$ мкг/мл – в III группе, $28,37 \pm 1,65$ мкг/мл – в контрольной. В третьем триместре $32,21 \pm 1,79$ мкг/мл – во II группе, $34,23 \pm 1,96$ мкг/мл – в III группе и $28,95 \pm 1,54$ мкг/мл – в контрольной ($P < 0,05$). У беременных с эутиреозом весомо не изменялась. Уровень ПДФФ в крови обследованных беременных II и III групп увеличивался на 12,4% и 11,7% в I триместре, на 12,9% и 15,5% во II и III триместрах, а в I группе значимых отличий не обнаружено ПДФФ ($P < 0,05$).

Результаты проведенного исследования позволяют сделать выводы, что у всех беременных с патологией щитовидной железы, особенно с субклиническим течением, отмечаются изменения в системе гемостаза. Гиперактивность тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза, несвойственных сроку гестации, рассматривают как фон для развития ДВС синдрома.

В целом, для беременных с аутоиммунным гипотиреозом и гипертиреозом характерна хронометрическая и структурная гиперкоагуляция, которая не проявляется при физиологической беременности соответствующих сроков гестации. Она проявляется у беременных с гипотиреозом в виде хронического синдрома ДВС крови, у беременных с гипертиреозом в виде субклинической формы синдрома ДВС крови. Для беременных с эутиреозом характерна структурная гипокоагуляция. Основным звеном при этом у беременных II и III групп, особенно во II триместре беременности, является активация тромбоцитарно-сосудистого гемостаза с последующим вовлечением в процесс коагуляционного гемостаза. В III триместре у беременных II и III групп преобладают нарушения в системе вторичного гемостаза с активацией фибринолиза. Для беременных I группы характерна гипокоагуляция потребления, вызванная активацией противосвертывающих механизмов и ослаблением тромбоцитарного компонента гемостаза.

ЛИТЕРАТУРА

- Грищенко О.В., Ткачов О.С. (2002) Нові можливості фармакологічної корекції порушень кровообігу у фетоплацентарній системі. *Торнадо* (Харків): 42 с.
- Дубосарская З.М., Дубосарская Ю.А. (2008) Репродуктивная эндокринология. Учебно-методическое пособие. (перинатологи, акушеры и гинекологи, аспиранты). Лира-ЛТД: 115 с.
- Кузьмин В.Н. (2011) Фетоплацентарная недостаточность: проблема современного акушерства. *Лечащий врач*, вып. 3: 50–54.

- Мамаев А.Н.** (2014) Практическая гемостазиология. «Практическая Медицина», руководство для врачей: 233 с.
- Маринкин И.О., Белоусова, Т.В., Плюшкин В.А.** (2011) Роль нарушений в системе гемостаза и полиморфизма генов в патологии гестационного процесса и перинатального периода. *Вестн. Новосибир. гос. ун-та. Биология, клин мед*, **9(4)**: 106–110.
- Медяникова И.В.** (2014) Гемостазиологический контроль при беременности. *Клиницист*, **вып.1**: 47–52.
- Минцер А.П.** (2010) Статистические методы исследования в клинической медицине. *Практическая медицина*, **вып.3**: 41–45.
- Назаренко Г.И.** (2011) Лабораторные методы исследования в клинической медицине. К., Медицина: 238 с.
- Соловьев В.Г., Бышевский А.Ш., Карпова И.А.** (2012) Влияние эстрогенов и прогестagens на биохимический компонент гемостаза, тромбоциты, непрерывное внутрисудистое свертывание крови и толерантность к тромбину: коррекция их эффектов антиоксидантами. *Биомедицинская химия*, **вып. 4**: 429–437.
- Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П.** (2003) Эндокринологическая гинекология. Клинические очерки. К.: Заповіт, **Том 1**: 300 с.
- Щербаков А.Ю., Тихая И.А., Щербаков В.Ю.** (2012) Плацентарная дисфункция на фоне эндокринной патологии. *Межд. медицинский журнал*, **3(67)**: 88-95.

Hamilə Qadınlarda Autoimmun Tireoidit Və Hemostaz Sisteminin Xüsusiyyətləri

A.Y. Şerbakov, T.A. Məlikova

Xarkov Tibb Akademiyasının Doktorant Təhsili , Ukrayna

Hemostaz sisteminin xüsusiyyətlərini araşdırmaq üçün, autoimmun tireoidit ilə qalxanvari vəzinin müxtəlif dərəcədə pozulması səbəbindən 119 hamilə qadın müayinə olunub. Bunlar onu göstərir ki, qalxanvari vəzinin patologiyası ilə hamilə qadınlarda hemostatik sisteminin patoloji aktivasiyası baş verir, hansı ki, mamalıq və perinatal ağırlaşmaların səbəblərindən biridir. Bu hipotireoz ilə xəstə olan hamilə qadınlarda xroniki Dissemin damardaxili laxtalanma (DDL) qan sindromu, hipertireoidizm ilə xəstə olan hamilə qadınlarda isə subklinik Dissemin damardaxili laxtalanma (DDL) qan sindromu şəkilində özünü büruzə verir. Euthyroid hamilə qadınlar üçün struktur hipokoagulyasiya xarakterdir.

Açar sözlər: Hemostaz, hamiləlik, laxtalanma faktorları, koagulyasiya, autoimmun tireoidit

Features Of The Hemostatic System In Pregnant Women With Autoimmune Thyroiditis

A.Yu. Shcherbakov, T.A. Mielikova

Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

The features of the hemostatic system in 119 pregnant women with autoimmune thyroiditis, with varying degrees of thyroid dysfunction, were studied. Data from the studies indicate that in pregnant women with thyroid pathology, pathological activation of the hemostatic system occurs, which is one of the causes of obstetric and perinatal complications. In pregnant women with hypothyroidism, these changes manifest themselves in chronic DIC syndrome of the blood, in pregnant women with hyperthyroidism in subclinical DIC form of the blood. For pregnant women with euthyroidism, structural hypo-coagulation is definitive.

Keywords: Hemostasis, pregnancy, coagulation factors, coagulation, autoimmune thyroiditis