



КОРРЕЛЯЦИОННАЯ СВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА И ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА ЖЕНЩИН ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

С.Б.Рузимова^{1,2}, С.А. Матякубова^{1,2}

¹Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии, Ургенч, Узбекистан

²Хорезмский областной перинатальный центр, Ургенч, Узбекистан

✓ Резюме

В данной статье описаны показатели гемостаза и уровня прокальцитонина в крови у женщин с неразвивающейся беременностью. Автором было установлено тенденция к повышению концентрации фибриногена у беременных с НБ на фоне снижения тромбоцитов. Показатели прокальцитонина у беременных с НБ превышали референтные значения, у беременных с нормально протекающей беременностью средние показатели пролактина составили – $0,23 \pm 0,03$ нг/мл ($P < 0,05$). А также выявлена корреляционная взаимосвязь между показателями гемоглобина, прокальцитонина и Д-димера.

Ключевые слова: Неразвивающаяся беременность, гемостаз, фибриноген, прокальцитонин, Д-димер.

RIVOJLANMAGAN HOMILADORLIK BO`LGAN AYOLLARDA GEMOSTAZ VA YALLIG`LANISH REAKSIYASINING KO`RSATCHILARINI KORRELATSION BOG`LIQLIGI

S.B.Ruzimova^{1,2}, S.A.Matyakubova^{1,2}

¹Toshkent tibbiyot akademiyasi Urganch filiali, Urganch shaxar, O`zbekiston.

²Xorazm viloyat perinatal markazi, Urganch shaxar, O`zbekiston.

✓ Rezyume

Ushbu maqolada homiladorlik rivojlanmagan ayollarning qonida gemostaz ko'rsatkichlari va prokalsitonin darajasi tasvirlangan. Muallif trombositlar kamayishi fonida RH bo'lgan homilador ayollarda fibrinogen kontsentratsiyasining ortishi tendentsiyasini aniqladi. RH bo'lgan homilador ayollarda prokalsitonin ko'rsatkichlari mos yozuvlar qiymatlaridan oshib ketdi, normal homilador ayollarda prokalsitoninning o'rtacha ko'rsatkichlari $0,23 \pm 0,03$ ng / ml ($P < 0,05$) edi. Shuningdek, gemogloblin, prokalsitonin va D-dimer indeksleri o'rtasidagi korrelyatsiya aloqasi aniqlandi.

Kalit so`zlar: rivojlanmagan homiladorlik, gemostaz, fibrinogen, prokalsitonin, D-dimer.

CORRELATION RELATIONSHIP INDICATORS OF HEMOSTASIS AND INFLAMMATORY REACTION OF THE ORGANISM OF WOMEN WITH NON-DEVELOPING PREGNANCY

S.B.Ruzimova^{1,2}, S.A.Matyakubova^{1,2}

¹Urgench branch of the Tashkent Medical Academy, Urgench city, Uzbekistan.

²Khorezm Regional Perinatal Center, Urgench city, Uzbekistan.

✓ Resume

This article describes the indicators of hemostasis and the level of procalcitonin in the blood of women with non-developing pregnancy. The author found a trend towards an increase in the concentration of fibrinogen in pregnant women with NP against the background of a decrease in platelets. Procalcitonin values in pregnant women with NP exceeded the reference values, in pregnant women with normal pregnancy, the average procalcitonin values were 0.23 ± 0.03 ng/ml ($P < 0.05$). And also revealed a correlation relationship between the indices of hemoglobin, procalcitonin and D - dimer.

Key words: non-developing pregnancy, hemostasis, fibrinogen, procalcitonin, D – dimer.

Актуальность

Одной из актуальных проблем в акушерской практике как в клиническом аспекте, так и в социальном является неразвивающаяся беременность (НБ). В последнее десятилетие по данным многих авторов отмечается тенденция к увеличению данной патологии, так в структуре репродуктивных проблем данная патология встречается среди от 10 до 20% [1, 2]. В последнее время гипотетическими причинами прерывания беременности названы гипергомоцистеинемия, гиперпролактинемия, инсулинорезистентность, ожирение, неудовлетворительные показатели спермограммы. Однако в 50% случаев этиология остается неустановленной [5]. В каждом втором случае к повторным потерям беременности приводят отсутствие реабилитации и прегравидарной подготовки [13].

По данным многочисленных научных исследований «... задержка погибшего плода в матке отрицательно сказывается на последующей репродуктивной функции женщины, угрожает не только ее здоровью, но и ее жизни за счет нарушений в системе гемостаза, которые проявляются коагулопатией потребления и геморрагическими осложнениями» [7, 9, 15].

В научной литературе некоторые авторы обращают внимание на тот факт, что в развитии кровопотери неоспоримую роль играет длительность внутриутробной задержки плодного яйца [10]. Многие исследователи в своих работах установили, что «...предполагаемым механизмом возникновения синдрома ДВС при НБ является поступление в кровоток матери в результате несостоятельности маточно-плацентарного барьера тромбопластических субстанций плодного яйца. В результате происходит сдвиг свертывающих свойств крови беременной в сторону гиперкоагуляции (хроническая форма синдрома ДВС), а в случае большого и продолжительного поступления гемокоагуляционных субстанций могут развиваться подострая и острая формы ДВС-синдрома» [3, 10, 14, 15].

К медико-биологическим факторам неразвивающейся беременности относят генетические, эндокринные, иммунологические (ауто- и аллоиммунные), инфекционные, тромбофилические, анатомические изменения матки [6].

По данным L.R. Brancazio с группой авторов в процессе внутрисосудистого свертывания вырабатываются продукты, которые обладают антикоагулянтной и антиагрегантной активностью, такие как растворимые комплексы мономеров фибрина (РКМФ) и продукты деградации фибрина и фибриногена (ПДФФ). Высокая их выработка способствует блокировке коагуляции [12, 14]. По данным А.Д. Макацария «...помимо прямого влияния на свертывание крови, циркуляция повышенной концентраций РКМФ и ПДФФ приводит к ингибированию сократительной деятельности гладкой мускулатуры, что может быть причиной гипотонии матки, рефрактерной к воздействию эндо- и экзогенных окситотических веществ» [7].

Исследования во всем мире показали, что бактериально-вирусная колонизация эндометрия встречается достоверно чаще у женщин с привычным невынашиванием, чем у женщин с нормальным акушерским анамнезом. По мнению исследователей, «...препятствием к созданию локальной иммуносупрессии в пре-имплантационный период, необходимой для формирования защитного барьера и предотвращения отторжения наполовину чужеродного плода, является привлечение в очаг хронического воспаления персистирующими в эндометрии микроорганизмами мононуклеарных фагоцитов, естественных киллеров, Т-хелперов, синтезирующих разные цитокины» [1, 8, 11].

Бактериальное инфицирование полости матки микрофлорой из влагалища и цервикального канала вызывает экссудативное воспаление в гравидарном эндометрии. Гематогенный путь инфицирования гравидарного эндометрия с участием условно-патогенной флоры индуцирует псевдо-риваскулярную реакцию иммунокомпетентных клеток (лимфоцитов, макрофагов, плазмоцитов) в сочетании с фибриноидным набуханием стенки сосудов. В результате этого универсального воспалительного процесса в зоне плацентарного ложа формируются множественные очаги продуктивного воспаления. При прогрессировании инфекционно-воспалительного процесса происходит поражение ворсин хориона, что, в свою очередь, способствует гибели эмбриона [4].

Бактериальные тела и эндотоксины, провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли, интерлейкины-1, -2, -6) способствуют выработке ПКТ в человеческих мононуклеарах, в то время как невоспалительные цитокины (интерлейкин-4, -10) не влияют на продукцию ПКТ [9,10]. Выделение ПКТ происходит при системной реакции организма на воспалительный процесс. Увеличение концентрации, которого может служить диагностическим критерием развития системной воспалительной реакции.

Последние исследования указывают на общность механизмов развития гестоза и сепсиса и подтверждают ключевую роль системного воспаления в развитии данного осложнения беременности.

Так, по данным Махацарш А.Д. (2006), в течение первого триместра физиологической беременности при гестозе и при сепсисе наблюдаются сходные изменения активности лейкоцитов в периферической крови, что свидетельствует о развитии системного воспалительного ответа [7].

Таким образом, выяснение причин развития НБ является практически значимым аспектом в акушерстве, а знания патогенетических механизмов будут способствовать модифицированию методов профилактики и лечения данной патологии.

Цель исследования: оценить состояние гемостаза и уровня прокальцитонина при неразвивающейся беременности.

Материал и методы

В основу исследования положены данные обследования 72 женщин с неразвивающейся беременностью в первом триместре. Контрольную группу составили 30 беременных с нормально протекающей беременностью без осложнений в первом триместре.

НБ среди всех беременных отмечалась в первом триместре беременности (от 6 до 12 недель гестации).

84,9% беременных были повторно беременные, первая беременность отмечалась в 15,1%.

Проведен анализ данных клинико-анамнестического и лабораторно-инструментальных методов обследования женщин с НБ в первом триместре.

Диагноз НБ устанавливался на основании при трансвагинальном ультразвуковом исследовании. Во всех случаях у женщин с НБ проведено диагностическое выскабливание слизистой полости матки с последующим гистологическим исследованием abortивного материала.

D-димер определяли с помощью тест набора количественного экспресс анализа основанной на технологии иммунофлуоресцентного анализа с анализатором Fineware™ FIA. Используется метод сэндвич-иммунодетекции.

Уровень прокальцитонина изучали с помощью тест набора количественного экспресс анализа основанной на технологии иммунофлуоресцентного анализа с анализатором Fineware™ FIA. Используется метод сэндвич-иммунодетекции.

Статистическая обработка полученных данных включала расчет средних и стандартных отклонений, сравнение средних с помощью тестов Стьюдента для связанных и не связанных выборок.

Результат и обсуждение

На основании оценки клинических симптомов, установлено, что 15 женщин (20,5%) предъявляли жалобы на боли внизу живота, 13 пациенток (17,8%) на кровянистые выделения из половых путей, у 27 (37,0%) женщин отсутствовали жалобы.

Кровотечения были зарегистрированы у 5 женщин (6,8%) с НБ.

Анализ менструальной функции показал, что средний возраст менархе составил $13,6 \pm 0,9$ лет, продолжительность менструального цикла – $25,9 \pm 1,3$ дней, длительность менструации – $3,9 \pm 0,06$ дней. В анамнезе у 3 женщины (4,1%) отмечены нарушения менструального цикла. Возраст начала половой жизни составил в среднем $19,7 \pm 1,8$ лет.

Нами установлено, что частота встречаемости неразвивающейся беременности у большинства пациенток (30,3%) имела место в сроке беременности 7-8 недель, что соответствует периоду органогенеза (рис. 1). Установление НБ в среднем отмечалось на $8,91 \pm 0,09$ гестационной неделе, диссоциация развития плода в среднем составила $2,83 \pm 0,06$ гестационной недели.

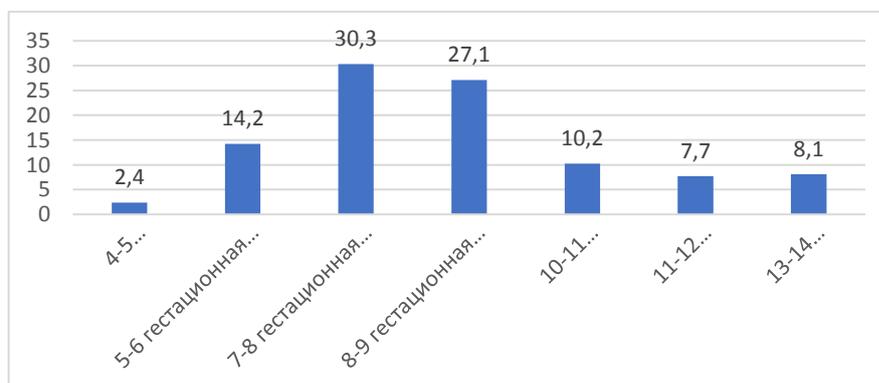


Рис. 1. Развитие НБ в гестационные сроки (%)

По данным ультразвукового исследования - у 59 (80,0%) выявлено отсутствие сердцебиения плода (эмбриона), у 14 (19,2%) - анэмбриония.

Анализ посевов из цервикального канала показал, что у 43 женщин (58,9%) была выделена условно-патогенная флора. Из них *Escherichia coli* у 38 (52,1%), *Enterococcus faecalis* у 26 (35,6%), *Staphylococcus hemolyticus* у 8 (11,0%), а также другая бактериальная флора.

При поступлении уровень гемоглобина (Hb) (рис. 2) в основной группе контроля был достоверно ниже в сравнении с контрольным показателем ($109,7 \pm 1,42$ г/л).

При анализе показателей коагулограммы системы гемостаза у больных с НБ было обнаружено незначительное колебание концентрации фибриногена от 2,2 до 4,1 г/л, средняя величина этого показателя не отличалась от нормы ($P > 0,5$).

При исследовании количество тромбоцитов у среди беременных основной группы было несколько сниженным и в среднем соответствовало: в основной группе - $210,7 \pm 3,16 \cdot 10^9$ /л, в контрольной группе - $211,7 \pm 2,95 \cdot 10^9$ /л, что не носило достоверный характер.

При изучении одного из специфических маркеров хронического ДВС-синдрома - D-димера нами было обнаружено достоверное различие его усредненных значений в группах обследуемых женщин ($P > 0,05$). Высокие концентрации D-димера – $1,31 \pm 0,31$ мкг/мл (превышающие нормативные показатели 0-0,55 мкг/мл) у женщин с НБ, по нашему мнению связаны с активацией фибринолитической активности при НБ.

Показатели лейкоцитов в периферической крови у беременных при НБ в среднем составляет $8,58 \pm 0,28 \cdot 10^9$ /л, что не превышало нормативных значений у беременных в первом триместре беременности.

Показатели прокальцитонина у беременных с НБ превышали референтные значения (0,05-0,1 нг/мл), что свидетельствует развитии локального воспаления, так в основной группе данный показатели в среднем составил $0,33 \pm 0,03$ нг/мл, у беременных с нормально протекающей беременностью средние показатели прокальцитонина составили – $0,23 \pm 0,03$ нг/мл ($P < 0,05$).

Нами была установлена корреляционная взаимосвязь между показателями гемоглобина, прокальцитонина и D-димера (рис. 2). Средняя обратная взаимосвязь была установлена с показателями прокальцитонина и D-димерам ($r = -0,341$; $P < 0,05$), также установлена прямая корреляционная взаимосвязь между показателями гемоглобина и прокальцитонином ($r = 0,413$; $P < 0,05$). Данные показатели свидетельствует об активации нарушений в системе гемостаза при НБ на фоне развития локального воспаления о котором свидетельствуют высокие показатели прокальцитонина.

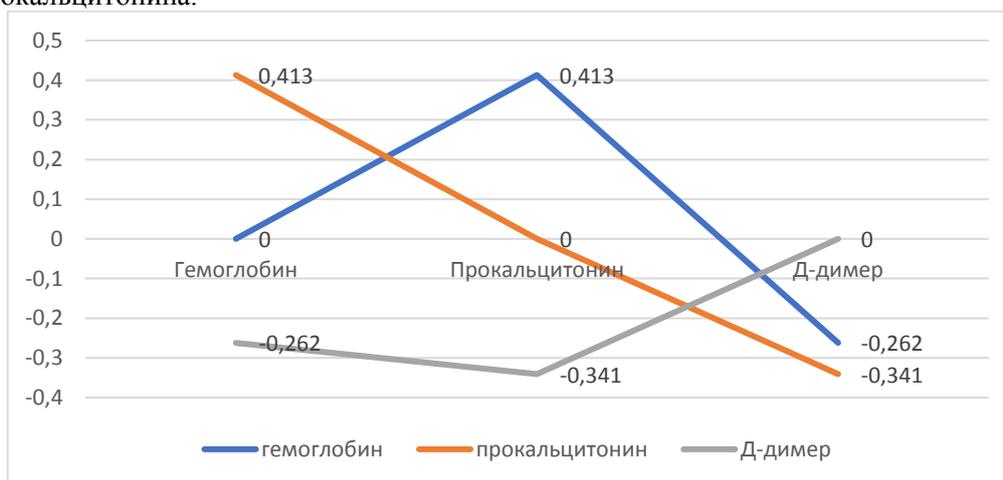


Рис. 2. Корреляционный анализ лабораторных данных при НБ

Интересно, что и при нормально протекающей беременности также наблюдаются признаки системной воспалительной реакции (превышение референтных значений в 1,5 раза; $0,23 \pm 0,03$ нг/мл). У здоровых беременных выявляется активация комплемента. Возможно, это является следствием увеличения синтеза факторов комплемента как части нормальной острофазовой реакции на беременность.

Выводы:

1. Установлена тенденция к повышению концентрации фибриногена у беременных с НБ на фоне снижения тромбоцитов;
2. Высокие концентрации D-димера – $1,31 \pm 0,31$ мкг/мл (превышающие нормативные показатели 0–0,55 мкг/мл) у женщин с НБ, по нашему мнению, связаны с активацией фибринолитической активности при НБ.
3. Показатели прокальцитонина у беременных с НБ превышали референтные значения (0,05–0,1 нг/мл), что свидетельствует о развитии локального воспаления, так в основной группе данный показатель в среднем составил $0,33 \pm 0,03$ нг/мл, у беременных с нормально протекающей беременностью средние показатели прокальцитонина составили – $0,23 \pm 0,03$ нг/мл ($P < 0,05$).
4. Нами была установлена корреляционная взаимосвязь между показателями гемоглобина, прокальцитонина и D-димера. Средняя обратная взаимосвязь была установлена с показателями прокальцитонина и D-димером ($r = -0,341$; $P < 0,05$), также установлена прямая корреляционная взаимосвязь между показателями гемоглобина и прокальцитонином ($r = 0,413$; $P < 0,05$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Агаджанова А.А. Современные методы терапии больных с привычным невынашиванием беременности. // Рус. мед. журн. 2003; 1: 3–6.
2. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – / Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1088 с. – (Серия «Национальные руководства»).
3. Александрова, Т.Н. Хронический эндометрит как звено репродуктивных потерь: новые аспекты патогенеза (обзор литературы) / Т.Н. Александрова, С.Ю. Юрьев // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2020. – Т. 83, № 4. – С. 70–74.
4. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патоморфологическая диагностика ранних самопроизвольных выкидышей (учебное пособие). СПб.: Грааль, 1999.
5. Керимова С.П., Манухин И.Б., Крапошина Т.П. Иммунный гомеостаз у больных с неразвивающейся беременностью // *Современная наука. Актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. – Москва. – 2019г., №9 с. 139–143
6. Манухин И.Б., Крапошина Т.П., Керимова С.П. Эндотоксинемия и антиэндотоксиновый иммунитет у пациенток с неразвивающейся беременностью в I триместре // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – Москва. – 2019г., Т19. №3, с.17–21
7. Махацария АД. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве / АД. Махацария, В.О. Бицадзе, С.В. Акиныиш. – М.: МЙА, 2006. – 16 с.
8. Можейко, Л. Ф. Невынашивание беременности: учебно-методическое пособие / Л. Ф. Можейко, Е. Н. Кириллова, Р. Л. Коршикова. – Минск: БГМУ, 2013. – 28 с.
9. Радзинский ВЕ. и др. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. / М.: StatusPraesens, 2016.
10. Радзинский, В. Е. Неразвивающаяся беременность / В. Е. Радзинский, В. И. Димитрова, И. Ю. Майскова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 200 с.
11. Рогожина И.Е. Особенности структурно-функциональных механизмов иммунитета и системы гемостаза при неразвивающейся беременности // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 10-2. – С. 375–379
12. Kutteh, W.H. Novel Strategies for the Management of Recurrent Pregnancy Loss / W.H. Kutteh // *Semin Reprod. Med.* – 2015. – Vol. 33, № 3. – P. 161–168.
13. Moustafa S, Joseph DN, Taylor RN, Whirledge S. New models of lipopolysaccharide-induced implantation loss reveal insights into the inflammatory response. // *Am J Reprod Immunol*. 2019 Feb;81(2):e13082. doi: 10.1111/aji.13082. Epub 2019 Jan 28.
14. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous heparin during early third trimester of pregnancy / L.R. Brancazio, K.A. Roperti, R. Stierer et al. // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 1995. – Vol. 173, №6. – P. 1240–1245.
15. Recurrent pregnancy loss / ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group. – Belgium: ESHRE, Recurrent pregnancy loss / ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group. – Version 2. – Belgium: ESHRE, 2019. – 154 p.

Поступила 09.07.2022