УДК 618.2:612.1:618.3–06

ЗАВИСИМОСТЬ ФАКТОРОВ ГЕМОСТАЗА ОТ СТЕРЕОИЗОМЕРИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ «МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД» У БЕРЕМЕННЫХ С НАРУШЕННЫМ МЕТАБОЛИЗМОМ.

Палиева Н.В.[1], Радзинский В.Е.[2], Боташева Т.Л.[1], Заводнов О.П.[1], Дударева М.В.[1]

[1]ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: nat-palieva@yandex.ru;
[2]ФГАОУ ВО МИ «Российский университет дружбы народов», Москва, e-mail: med.dekanat@pfur.ru

Проведено сравнительное изучение особенностей содержания ряда ингибиторов фибринолиза (ингибитор активатора плазминогена 1 типа и тромбинактивирующего ингибитора фибринолиза) у беременных с метаболическими нарушениями с позиций латеральной представленности маточно-плацентарного комплекса и особенности течения беременности и родов. Для анализа данных использовались процедуры описательной статистики, с помощью которых находились и оценивались значения медианы и интерквартильного размаха (25 %, 75 %). Уровень значимости устанавливался равным 0,05. Определено, что изменения характера обменных процессов при беременности в значительной степени влияют на состояние коагуляционного звена гемостаза, от которого зависит перфузия в плаценте. Было выявлено значимое повышение в 3 триместре уровня ингибитора активатора плазминогена 1 типа (в 1,3 раза (p=0,0254)) и тромбинактивирующего ингибитора фибринолиза (в 1,1 раза (p=0,0331)) преимущественно в группе с леворасположенной плацентой, что указывает на активацию прокоагуляционных факторов и дают основания относить женщин с метаболическими нарушениями к группе высокого риска по развитию осложнений беременности и родов.

Ключевые слова: метаболические нарушения, беременность, факторы гемостаза, ингибитор активатора плазминогена 1 типа, тромбин-активированный ингибитор фибринолиза, морфо-функциональная асимметрия маточно-плацентарного комплекса.

DEPENDENCE OF THE FACTORS OF HEMOSTASIS ON STEREOISOMERISM OF THE FUNCTIONAL SYSTEM “MOTHER-PLACENTA-FETUS” IN PREGNANT WOMEN WITH IMPAIRED METABOLISM

Palieva N.V.[1], Radzinsky V.E.[2], Botasheva T.L.[1], Zavodnov O.P.[1], Dudareva M.V.[1]

[1]FSBI “Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics” of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, e-mail: nat-palieva@yandex.ru;
[2]FSAEIHEMI “Peoples’ Friendship University of Russia”, Moscow, e-mail: med.dekanat@pfur.ru

A comparative study of the features of the content of a number of fibrinolysis inhibitors (plasminogen activator inhibitor type 1 and thrombin activatablefibrinolysis inhibitor) was conductedin pregnant women with metabolic disorders from the standpoint of lateral representation of utero-placental complex and peculiarities of the course of pregnancy and childbirth. Procedures of descriptive statistics were used for the data analysis, by means of which the values of the median and interquartile range (25 %, 75 %) were found and assessed. The level of significance was set at 0.05. It was determined that changes in the nature of metabolic processes during pregnancy largely affected the state of the coagulative link of hemostasison which the placenta perfusion depended. In trimester 3 it showed a significant increase in the level of plasminogen activator inhibitor type 1 (1.3-fold (p = 0.0254)) and thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (1.1 fold (p = 0.0331)) predominantly in the group with left-side placental location, which indicatesthe activation of procoagulation factors and gives reasons to refer women with metabolic disorders to the group of high risk for complications of pregnancy and childbirth.

Keywords: metabolic disorders, pregnancy, factors of hemostasis, plasminogen activator inhibitor type 1, thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, morpho-functional asymmetry of the uterine-placental complex.

Беременность рассматривают как тромбофилическое состояние, при котором активация внутрисосудистого тромбогенеза выражена вследствие перестройки свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем. Данные изменения носят компенсаторный характер и отражают эволюционное приспособление женского организма, необходимое для нормального формирования фетоплацентарного комплекса,

ограничения кровопотери в родах и связаны с морфофункциональными изменениями в спиральных артериях матки. Эти физиологические сдвиги активируют систему гемостаза и обусловливают изменения общей гемодинамики в организме беременной [7]. Если же беременность развивается на фоне «метаболического синдрома», при котором имеется повреждение эндотелия сосудов и, как итог, повышение его адгезивности, гестационные изменения гемостаза усугубляются и не срабатывают механизмы компенсации, что характеризуется активацией прокоагулянтных и депрессией антикоагулянтных механизмов. Ранее других повышается агрегация тромбоцитов и вместе с тем содержание тромбомодуляторов – продуктов тромбоцитарного происхождения, являющихся маркерами эндотелиальной дисфункции [5].

Наиболее известна взаимосвязь «метаболического синдрома» с недостаточностью фибринолиза, за счет повышения уровня ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), основанная на прямой корреляции инсулина и PAI-1 [2]. Последние данные указывают, что подавление фибринолиза в условиях гиперинсулинемии может быть связано также и с повышением другого ингибитора фибринолиза – TAFI (тромбин-активированного ингибитора фибринолиза), который синтезируется гепатоцитами и образует активную форму ($TAFI_a$ (карбоксипептидазы U)) после активации тромбином [4]. Нарушение гемостаза при «метаболическом синдроме» создает определенные трудности во время беременности, поскольку он играет важную роль в процессе имплантации плодного яйца, формировании плаценты и росте плода [6] и может способствовать формированию акушерских осложнений [9, 10].

Поэтому особый интерес с клинических позиций представляют результаты исследования функционального состояния гемостаза в зависимости от особенностей метаболизма и с учетом морфофункциональной асимметрии маточно-плацентарного комплекса.

Цель исследования: изучение особенностей содержания ряда факторов прокоагуляционного звена гемостаза (ингибитора активатора плазминогена 1 типа и тромбин-активированного ингибитора фибринолиза) у женщин с нормальным и нарушенным метаболизмом в динамике беременности в зависимости от морфо-функциональных асимметрий маточно-плацентарного комплекса.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленной задачи на первом этапе была проведена рандомизация с учетом характера метаболизма и сформированы 2 группы беременных: I группа (основная) – 468 с метаболическими нарушениями и II группа (контрольная) – 392 с нормальным метаболизмом. Затем в каждой из выделенных групп в зависимости от латерализации

плаценты сформированы подгруппы. В I группе: 178 беременных – с правосторонним; 161 – левосторонним; 129 – амбидекстральным расположением плаценты и во II группе: 146 беременных – с правосторонним; 130 – левосторонним и 116 – амбидекстральным расположением плаценты. Распределение выборки осуществлялось при помощи метода «Монета». В исследование были включены первобеременные женщины в возрасте от 18 до 28 лет с одноплодной беременностью.

Включение в группу «Метаболические нарушения» основались на критериях ВОЗ (1999) для «Метаболического синдрома»: основной – индекс резистентности HOMA (HOMA-IR) (≥2,77) + ≥2 из далее перечисленных: уровень глюкозы в плазме крови натощак ≥5,1 ммоль/л; дополнительные критерии: уровень триглицеридов ≥1,7 ммоль/л; уровень липопротеидов высокой плотности <1,0 ммоль/л; липопротеидов низкой плотности >3,0 ммоль/л; уровень экскреции альбумина с мочой >20 мкг/мин; АД>140/90 мм рт. ст., отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) >0,85 (определялось в I триместре беременности). Группу контроля составили соматически здоровые беременные без признаков «метаболического синдрома». Характер исследования – лонгитюдное, в динамике 1, 2 и 3 триместров.

По результатам двумерного ультразвукового сканирования определяли область преимущественного расположения (латерализацию) плаценты относительно сагиттальной оси матки («Toshiba (Eccocee) SSA-340» (Япония), 3,5 МГц, с цветным допплеровским картированием (регистрационное удостоверение ФС № 2005/1686)).

Определение содержания исследуемых факторов в сыворотке крови осуществляли методом иммуноферментного анализа на фотометре TECAN SUNRISE (Австрия) 1 раз в триместр: тромбин-активированный ингибитор фибринолиза тест-системами фирмы IMUCLONE (США), в % и ингибитор активатора плазминогена-1 наборами фирмы TECHNOCLONE (Австрия), в нг/мл.

Согласно юридическим аспектам проведения научных исследований (отраслевой стандарт ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ», от 29.12.1998 г.), все женщины подписывали информированное согласие на участие в исследовании, и было получено заключение «Этического комитета» на проведение дополнительных методов исследования.

Анализ данных проводился с использованием процедур описательной статистики, находились и оценивались значения медианы и интерквартильного размаха (25 %, 75 %). Статистическая значимость полученных результатов рассчитывалась при доверительной вероятности 95 %. Для сравнения межгрупповых различий использовался

непараметрический критерий Вилкоксона для независимых групп. Уровень значимости устанавливался равным 0,05 и менее.

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе исследования у беременных групп сравнения без учета параметра «латерализация плаценты» в течение беременности проведена оценка содержания изучаемых факторов гемостаза, в ходе которой не было установлено значимого изменения (p>0,05) в периферической крови уровня тромбин-активированного ингибитора фибринолиза как при внутригрупповом, так и при межгрупповом сравнении в 1 и 2 триместрах беременности. Однако в 3 триместре было определено статистически значимо (p=0,0328) более высокое его содержание у женщин с метаболическими нарушениями относительно группы с нормальным метаболизмом (Таблица 1).

Таблица 1

Содержание прокоагулянтных факторов в сыворотке крови у беременных с нормальным и нарушенным метаболизмом

Параметр	I группа (основная - МН) n-468	II группа (контрольная – НМ) n-392
	Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)
1 Триместр		
TAFI, %	102,27 (96,62-117,69)	102,34 (94,52-111,99)
PAI-1,нг/мл	129,74 (80,02-170,2)	143,2 (119,9-156,7)
2 Триместр		
TAFI, %	114,85 (101,03-126,84)	111,09 (98,41-128,01)
PAI-1,нг/мл	**125,64 (83,17-158,1)***	169,54 (110,76-187,73)
3 Триместр		
TAFI, %	**112,79 (97,93-124,8)***	104,23 (88,37-112,92)
PAI-1,нг/мл	**177,21 (128,5-179,38)***	132,26 (118,01-150,9)

Обозначения: МН – метаболические нарушения; НМ – нормальный метаболизм; TAFI – тромбин-активированный ингибитор фибринолиза; PAI_1 – ингибитор активатора плазминогена 1; Примечание: статистическая значимость (p<0,05) различий изучаемых факторов: * – между группами в пределах одного триместра; ** – внутри группы между 1 и 2 триместром; ● – внутри группы между 1 и 3 триместром; ■ – внутри группы между 2 и 3 триместром.

По уровню ингибитора активатора плазминогена-1 были установлены межгрупповые различия во 2 и 3 триместрах, внутригрупповые отличия установлены не были. Так у беременных основной группы его уровень вначале был ниже во 2 триместре на 26 % (p=0,0114), а затем в 3 триместре выше на 25 % (p=0,0254) по сравнению с его значениями у группы контроля (Таблица 2).

Таблица 2

Содержание прокоагулянтных факторов в сыворотке крови у беременных с нормальным и нарушенным метаболизмом с учетом латерализации плаценты

Параметр	I группа (основная - МН) n-468 Me (Q1-Q3)			II группа (контрольная – НМ) n-392 Me (Q1-Q3)		
	П	А	Л	П	А	Л
1 Триместр						
TAFI, %	97,96 (95,11-100,03)	104,72 (102,27-127,08)	96,83 (96,62-111,99)	109,84 (101,53-111,99)	98,6 (94,24-114,37)	100,55 (94,05-107,04)
PAI-1, нг/мл	116,25 (115,59-130,75)	132,99 (80,02-189,7)	166,79 (55,61-170,2)	128,9 (109,01-182,2)	148,45 (121,45-158,05)	147,4 (139,2-155,6)
2 Триместр						
TAFI, %	122,47 (105,64-130,43)	110,58 (100,22-125,86)	117,69 (100,17-131,51)	111,52 (82,17-127,79)	103,09 (79,45-110,19)	126,07 (111,07-149,14)
PAI-1, нг/мл	107,9 (63,46-158,1)	125,64 (91,62-156,28)	**140 (102,35-171,2)■/○**	**149,94 (111,49-197,38)○**	110,68 (73,24-133,18)	182,41 (170,03-200,5)
3 Триместр						
TAFI, %	111,79 (99,56-121,99)	**122,49 (98,07-127,47)■**	**126,29 (97,06-128,8)■**	102,63 (88,63-111,26)	104,84 (88,37-114,52)	105,63 (83,61-111,65)
PAI-1, нг/мл	153,4 (118,62-173,69)	**153,7 (127,1-175,07)■**	**165,69 (143,24-188,31)■**	130,9 (118,01-152,28)	132,26 (116,65-144,82)	133,18 (118,2-161,74)

Обозначения: МН – метаболические нарушения; НМ - нормальный метаболизм; П – правостороннее расположение плаценты, А – амбилатерально расположенная плацента, Л – левостороннее расположение плаценты, TAFI – тромбин-активированного ингибитора фибринолиза; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1. Примечание: статистическая значимость ($p<0,05$) различий изучаемых факторов: * – внутри группы в пределах одного триместра между П и Л; ** – внутри группы в пределах одного триместра между П и А; ● – внутри группы в пределах одного триместра между Л и А; ■ – между группами с одноименной плацентацией в пределах одного триместра; ▲ – внутри группы с одноименной плацентацией между 1 и 2 триместром; ♦ – внутри группы с одноименной плацентацией между 1 и 3 триместром; ○ – внутри группы с одноименной плацентацией между 2 и 3 триместром.

Таким образом, проведенное исследование подтвердило данные указывающие, что уровень таких важных ингибиторов фибринолиза, как PAI-1 и TAFI, статистически значимо выше при метаболических нарушениях [1, 3]. Интересным является и то, что во 2 триместре уровень PAI-1, напротив, статистически значимо выше у пациенток с нормальным метаболизмом. Возможно, это указывает на активацию прокоагулянтов в эти сроки за счет

увеличения провосполительных иммунокомпетентных факторов, синтез которых усиливается во 2 триместре за счет биологически активных веществ образуемых плацентой. И доказывает нарушение процессов плацентообразования у беременных на фоне метаболического синдрома, и, как следствие, имеется недостаточная продукция плацентой биологически активных иммунокомпетентных клеток.

Оценка изменений содержания изучаемых факторов в зависимости от латеральной асимметрии маточно-плацентарного комплекса также установила статистически значимые различия в уровнях и PAI-1 и TAFI.

Внутригрупповая оценка изучаемых ингибиторов фибринолиза установила, что у респонденток с НМ имеется повышение уровня PAI-1 на 13 % (p=0,0257) во 2 триместре относительно его содержания в 3 триместре.

При межгрупповом анализе во 2 триместре у беременных с МН и левосторонним расположением плаценты определен статистически значимо более низкий уровень PAI-1 на 23 % (p=0,0301) относительно группы сравнения. В то же время уже в 3 триместре у них было определено статистически значимо более высокое содержание TAFI и PAI-1 на 16 % и 20 % (p_1=0,0206 и p_2=0,0410), соответственно. Аналогичная «картина» в содержании этих факторов имеется и у беременных с МН и амбилатеральным расположением плаценты в 3 триместре на уровне тенденции на 16,8 % (p=0,0284) и 16,2 % (p=0,0338).

Таким образом, из проведенного фрагмента исследования видно, что начиная со второго триместра имеется нарастание прокоагуляционого звена гемостаза, вплоть до родов более выраженное у женщин с метаболическими нарушениями и левосторонней и амбидекстральной асимметрией маточно-плацентарного комплекса.

Ретроспективный межгрупповой анализ клинического течения беременности показал, что частота осложнения беременности в группе исследуемых с метаболическими нарушениями регистрировались в большем проценте случаев (в среднем в 3,5 раза чаще, чем у беременных с нормальным метаболизмом). При этом внутригрупповое сравнение в зависимости от фактора латерализации плаценты установил значимо более высокий процент осложнений в группе с левосторонним расположением плаценты. Так, для первого триместра беременности были характерны явления угрожающего аборта (в 1,2 раза чаще (p=0,0833)) и токсикоза (в 1,5 раза чаще (p=0,1240)) по сравнению с нормальным метаболизмом. Во втором триместре преобладала плацентарная недостаточность (на 8,5 %, чем при правостороннем расположении плаценты, и 0,2 %, чем при амбилатеральном), а также явления угрозы прерывания беременности (на 2,8 % и 1,2 %, чем при правосторонней и амбилатеральной локализации плаценты, соответственно) и преэклампсия (на 100 % и 67 % относительно правосторонней и амбилатеральной локализации плаценты, соответственно). В

третьем триместре тенденция сохранялась, но на первое место вышли преждевременные роды (на 1,7 % и 5,4 % чаще, чем при амбилатеральном и правостороннем расположении плаценты, соответственно).

Анализ течения родов показал, что метаболические нарушения неблагоприятно отражаются на течении беременности и родов, что является причиной значительного увеличения частоты оперативных вмешательств: наибольшее количество операций путем кесарева сечения было выполнено у женщин с нарушением метаболизма при левостороннем расположении плаценты (17,4 %). В зависимости от характера стереоизомерии маточно-плацентарного комплекса при метаболических нарушениях отмечалась большая частота осложнений родового акта и послеродового периода в случае левоориентированной функциональной системы «мать-плацента-плод» (в 1,8 раза по сравнению с нормальным метаболизмом).

Заключение

Таким образом, полученные данные доказывают значимое снижение фибринолитической активности и преобладание прокоагуляционного потенциала у беременных с метаболическими нарушениями к родам преимущественно в подгруппах с лево- и амбилатерализованной плацентой. Согласно анализу течения беременности и родов с позиций морфо-функциональной асимметрии маточно-плацентарно-плодового комплекса есть основания относить женщин с метаболическими нарушениями к группе высокого риска по развитию осложнений беременности и родов, а также дистресса плода, и требуется тщательное их обследование на догестационном этапе и ранних сроках беременности. Очевидна необходимость пересмотра существующих подходов к профилактике гестационных осложнений в этой группе пациенток.

Список литературы

1. Долгов В.В. Клиническая лабораторная диагностика : нац. рук.: в 2 т. Т. / Научно-практ. о-ва спец. лабораторной мед.; Ассоц. мед. о-в по качеству; ред.: В.В. Долгов, В.В. Меньшиков. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2013. – 808 с.
2. Дубоссарская З.М. Теория и практика эндокринной гинекологии / З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская. – Днепропетровск: Лира, 2010. – 460 с.
3. Негруша Н.А. Сравнительная оценка некоторых клинико-лабораторных показателей у женщин с физиологическим течением беременности и при беременности, осложненной метаболическим синдромом / Н.А. Негруша, А.В. Гордиенко, А.А. Шмидт, Н.И. Гуляев, Т.В.

Смирнова, Д.Ю. Зенин // Профилактическая и клинич. медицина. – 2010. – № 3–4. – С. 122-126.

4. Anfossi G. Platelet dysfunction in central obesity / G. Anfossi, I. Russo, M. & Trovati // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. – 2009. – Vol. 19. – P. 440-419.

5. Hong E.G. Interleukin-10 prevents diet-induced insulin resistance by attenuating macrophage and cytokine response in skeletal muscle / E.G. Hong, H.J. Ko, Y.R. Cho // Diabetes. – 2009. – Vol. 58, № 11. – P. 2525–2535.

6. Lakshmy R. Metabolic syndrome: Role of maternal undernutrition and fetal programming / Lakshmy, R. // Rev Endocr Metab Disord. – 2013. – Sep. 14, № 3. – P. 229-40.

7. Lumeng C.N. Inflammatory links between obesity and metabolic disease / C.N. Lumeng // J. Clin. Invest. – 2011. – Vol. 121, № 6. – P. 2111-2117.

8. Wallace J.M. Serial measurement of uterine blood flow from mid to late gestation in growth restricted pregnancies induced by overnourishing adolescent sheep dams / J. M. Wallace, J. S. Milne, M. Matsuzaki, R. P. Aitken // Placenta. – 2008. – Vol. 9, № 8. – P. 718-724.

9. Walsh J.M. The association between TNF-a and insulin resistance in euglycemic women / J. M. Walsh, C.A. McGowan, J.A. Byrne, A. Rath, F.M. McAuliffe // Cytokine. – 2013. – Vol. 64, № 1. – P. 208-12.