

выявил следующие закономерности: в основной группе имели две и более внешкольных нагрузок 62,50% девочек-подростков В контрольной группе этот показатель составил 31,25%. Регулярно низкую продолжительность ночного отдыха (8 часов в сутки и менее) отмечали 56,25% девочек с нарушением становления репродуктивной функции и 12,50% — контрольной группы, $p < 0,001$. Вредными привычками страдали (курение) 8,75% и 6,25% в основной и контрольной группах соответственно, $p > 0,05$.

Выводы

Таким образом, проведенные исследования достоверно подтверждают предположения, что причине нарушению становления репродуктивной функции у девочек подростков предшествуют патология перинатального периода и формирование здоровья в периоде препубертата.

Выявленные факторы необходимо учитывать при выделении группы риска и коррекции терапии при нарушениях становления репродуктивной функции.

Литература

1. Андреева М. В. Состояние здоровья девочек-подростков, проживающих в условиях экологического неблагополучия. М. В. Андреева, А. Ф. Жаркий, О. В. Сивачаева. Актуальные вопросы акуш. и гин. 2002; 1: 122-123.
2. Кокolina В. Ф. Детская гинекология: руководство для врачей М: Медицина; 2001.
3. Allen N.B. Prenatal and perinatal influences on risk for psychopathology childhood and adolescence N. B. Allen, P. Lewinsohn, J. R. Seeley Dev. Psychopathol. 1998; 3: 513.
4. Гуркин Ю. А. Концепция «перинатального следа» в детской гинекологии. Ю. А. Гуркин Современные профилактические, диагностические и терапевтические технологии в клинике детской гинекологии: сб. науч. тр. IV Всерос. конф. по детской и подр. гин. М: Медицина; 2000.
5. Саркисов Д. С. Некоторые особенности развития медико-биологических наук в последние столетия. Бюлл. экспер. биол. 2001; 131 (1): 5-10.
6. Колесникова Л. И., Данусевич И. Н., Сутурнина Л. В. Роль гормональных и метаболических нарушений в развитии поликистоза яичников у девушек с гипоталамическим синдромом пубертатного периода. Иркутск: 2002;
7. Elford K.J. The forgotten female: Pediatric and adolescent gynecological concerns and reprod. consequences K.J. Elford, J. E. Spence J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2002; 15 (2): 65-77.
8. Долгушина В. Ф. Патология щитовидной железы у девочек и подростков с нарушением менструальной функции В. Ф. Долгушина, Л. И. Федорова, С. В. Субботина Гиптиена, экология и репродуктивное здоровье подростков: тез. докл. междуна. науч.-пр. конф. СПб: 1999; 194-195.

Роль синдрома эндогенной интоксикации в патогенезе тромбофилий

Н.В. Путилова, Н.В. Башмакова, Л.А. Пестряева
ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург.

The role of syndrome of endogenous intoxication in pathogenesis of thrombophilia

N. V. Putilova, N. V. Bashmakova, L. A. Pestrjaeva
Federal Agency of High-Tech Medicine, Ural Research Institute of Maternity and Infancy Welfare, Ekaterinburg, Russia

Резюме

С целью изучения роли синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) в цепи патофизиологических превращений развития тромбофилических состояний при беременности у пациенток с предрасполагающими дефектами гемостаза была обследована 101 пациентка во 2 и 3 триместре беременности.

Набор материала производился методом сплошного когортного исследования с приоритетным обследованием на наличие генетических дефектов гемостаза в сочетании с волчаночным антикоагулянтом (ВА), как основным маркером тромбофилической настроенности организма. Все пациентки были разделены на 2 группы: основную, включающую 71 беременную группы высокого риска на развитие перинатальных осложнений гестации и контрольную, состоящую из 30 здоровых беременных женщин. В результате проведенного исследования отмечено достоверное повышение содержания молекул низкой и средней массы (МНМ и МСМ) в плазме крови и значимое увеличение Δ осмоляльности у ВА-позитивных пациенток, что свидетельствует о субкомпенсированной фазе СЭИ. Дальнейшие исследования показали, что СЭИ приводит к развитию эндотелиальной дисфункции сопровождающейся увеличением количества циркулирующих эндотелиоцитов и нарушением адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов.

Возможно, все эти лабораторные показатели могут быть использованы для скрининговой диагностики тромбофилии и в комплексной оценке степени тяжести данной патологии, что будет способствовать выбору наиболее оптимальных методов терапии.

Ключевые слова: тромбофилии, волчаночный антикоагулянт, синдром эндогенной интоксикации, эндотелиальная дисфункция.

Н. В. Путилова — к. м. н., с. н. с., вед. научный сотрудник отделения антенатальной охраны плода;

Н. В. Башмакова — д. м. н., профессор, Заслуженный врач РФ, зам. директора по НИР;

Л. А. Пестряева — к. б. н., рук. научного отделения биохимических методов исследования.

Resume

The main purpose of the work is research of the role of syndrome of endogenous intoxication in the chain of pathophysiological transformations in the development of thrombophilic conditions. 101 patients with antecedent defects of hemostasia in 2 and 3 trimester of pregnancy were inspected.

The set of materials was made by the methods of complete cohort study with priority-driven checkup on the presence of genetic defects of hemostasia in combination with lupous anticoagulant, as the main mark of thrombophilic condition of organism. All patients were divided into 2 groups: main group (71 expectant mothers with high level of risk in development of perinatal complications in gestational process) and control group (30 healthy patients). As a result of research the following regularity was noted: significant increase of the content of molecules with high and low mass in plasma, significant increase of osmolyalnost for expectant mothers with lupous anticoagulant. It confirms the fact of subcompensated phase of syndrome of endogenous intoxication. The following research showed, that syndrome of endogenous intoxication resulted in the development of capillary fragility dysfunction with the increase of the number of circular endotelocits and transgression of adhesive and aggregative activity of thrombocyts.

All these laboratory indexes can be used for screening diagnostics of thrombophilia for complex appraisal of the degree of the weight of this pathology. It will contribute to the choice of optimal methods of therapy.

Key words: thrombophilia, lupous anticoagulant, syndrome of endogenous intoxication, capillary fragility dysfunction.

Введение

В современный период времени тромбозы занимают лидирующее положение в структуре летальных исходов в мире. Велика актуальность тромботических осложнений и в акушерской практике.

Беременность, являясь фактором риска тромбозов, увеличивает опасность тромбоэмболических осложнений в 10 раз по сравнению с той же возрастной группой вне беременности [1, 2, 3].

В России смертность от тромбоэмболических осложнений колеблется от 1,5 до 2,7 на 10000 родов и в структуре материнской смертности составляет от 2,8 до 18,3%. Риск тромбозов после гинекологических операций достигает 18-22%. Он весьма высок при гормональной терапии и контрацепции, при злокачественных новообразованиях и септических состояниях [4, 5].

Исследование патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования тромботических состояний, остается одной из актуальных проблем современной медицины.

За последнее время взгляды на патогенез тромботических состояний претерпели значительные изменения. Это связано с открытием новых форм генетически обусловленных и приобретенных дефектов гемостаза, predisполагающих к тромбозам.

Благодаря этим открытиям выяснилась роль тромбофилии не только в структуре тромбозов и тромбоэмболических осложнений, но и в патогенезе ряда заболеваний и патологических состояний, среди которых одно из первых мест занимают акушерские осложнения: привычная потеря плода, гестозы, фетоплацентарная недостаточность, HELLP-синдром и др.

Манифестация тромбоэмболических осложнений не редко происходит именно во время беременности, т.к. тенденция к стазу крови в сочетании с физиологической гиперкоагуляцией во время беременности создают дополнительные благоприятные условия для развития тромбоза, особенно на фоне predisпоствующих

щей генетической, приобретенной или комбинированной тромбофилии [1, 4, 6].

Несмотря на большой интерес к проблеме патогенеза и профилактики тромбофилий, в акушерской практике в этом вопросе остается еще много неопределенного: недостаточно изучен механизм развития тромбофилий на протяжении беременности у пациенток с predisпоствующими дефектами гемостаза, не установлены ранние маркеры надвигающейся катастрофы.

Принимаемая во внимание приоритетную роль антифосфолипидного синдрома (АФС) в структуре тромбофилических состояний, представляется целесообразным рассмотреть эту патологию как модель формирования тромботических осложнений гестации.

Занимаясь изучением АФС в течение 10 лет, мы пришли к выводу, что ВА является не только серологическим маркером этой патологии, но и имеет большое прогностическое значение в диагностике тромбофилий в целом.

По всей вероятности, наличие ВА характеризует суммарные коагулопатические изменения у пациенток с тромбофилией, свидетельствующие о повышении общего свертывающего потенциала крови с характерными нарушениями во всех звеньях системы гемостаза.

Генетически детерминированная или приобретенная патология иммунитета приводит к образованию циркулирующих иммунных комплексов, повреждающих клеточные мембраны с образованием первичных токсинов, провоцирующих выброс провоспалительных цитокинов и, как следствие, генерализацию патологического апоптоза с развитием системного эндотелиоза [7, 8, 9].

В результате повреждения эндотелия развивается каскад патологических процессов, прогрессирует тканевая гипоксия, возникают глубокие нарушения в системе гемостаза, что в совокупности приводит к необратимым нарушениям функций всех органов и тканей [8, 10].

Таким образом, целью нашего исследования явилось изучение роли синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) в цепи патофизиологических превращений развития тромбофилических состояний при беременности у пациенток с предсуществующими дефектами гемостаза.

Материал и методы исследования

Дизайн исследования

Категория: в исследование были включены женщины репродуктивного возраста ($n=101$) с привычным невынашиванием беременности, перинатальными потерями, гестозами средней и тяжелой степени, первичной суб- и декомпенсированной фетоплацентарной недостаточностью, отслойкой плаценты, экстрагенитальными тромбофилическими осложнениями.

Способ набора материала: сплошное когортное исследование.

Критерии исключения:

- пациентки с врожденными пороками развития женских половых органов;
- пациентки с тяжелыми повреждениями костно-суставного аппарата.

Все пациентки обследованы на наличие генетических дефектов гемостаза в сочетании с ВА, как основным маркером тромбофилической настроенности организма.

Для достижения поставленной цели были сформированы две группы исследования:

Основная группа ($n=71$) — беременные группы высокого риска во 2 и 3 триместре беременности, имеющие в анамнезе эпизоды тромбофилического процесса: привычное невынашивание (от 5 до 7 репродуктивных потерь), тяжелые проявления первичной фетоплацентарной недостаточности, антенатальную гибель плода, отслойку плаценты, тромбозы различной локализации.

У пациенток этой группы в сочетании с ВА в 19 случаях (26,8%) диагностирована гипергомоцистеинемия, в 7 (9,8%) — мутация Лейдена, в 5 (7%) — мутация протромбина, в остальных случаях других генетических дефектов гемостаза обнаружено не было (рис. 1).

Контрольную группу ($n=30$) составили здоровые беременные женщины во 2 и 3 триместре беременности, без патологии системы гемостаза.

В качестве лабораторных критериев СЭИ исследованы безбелковые экстракты плазмы крови и эритроцитов для определения молекул низкой и средней массы (МНМ и МСМ), по методу Малаховой М. Я. в модификации Пестряевой Л. А., на спектрофотометре DU-7500 фирмы «Beckman» (США).

Количество эндотелиоцитов определяли по методике Петрищева Н.Н. (2001 г.), адгезивную активность тромбоцитов — по методике Федо-

рова З. Д. (1985), агрегационную функцию тромбоцитов исследовали на агрегометре «Solar» (Белоруссия). В качестве индуктора агрегации использовали ристомицин («Технология-стандарт», Барнаул).

Статистическая обработка материала проведена с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel.

Результаты исследования и обсуждение

В соответствии с классификацией по лабораторной диагностике СЭИ на основании показателей оптической плотности ТХУ-экстрактов плазмы крови и эритроцитов выделяют следующие фазы в развитии эндотоксикоза: компенсированная, субкомпенсированная, декомпенсированная [7, 8].

В первой, начальной фазе интоксикации, увеличиваются показатели оптической плотности ТХУ-экстрактов эритроцитов при практически неизменных показателях плазмы (компенсаторная фаза). Такого типа показатели

Рисунок 1. Прогностическая значимость ВА в структуре наследственных дефектов гемостаза

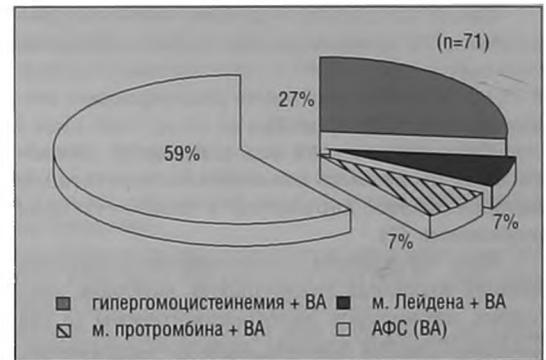


Рисунок 2. Проявления СЭИ у пациенток с ВА

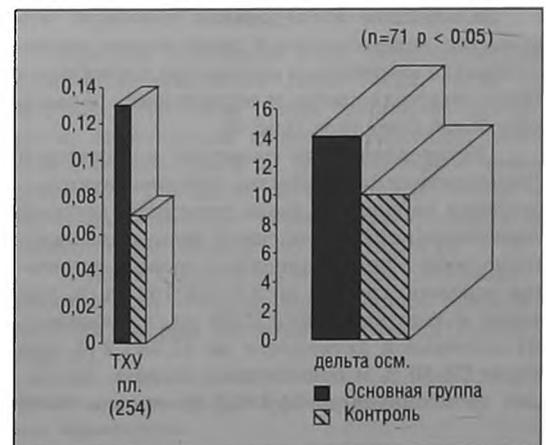


Рисунок 3. Проявления дисфункции эндотелия у пациенток с тромбофилией



оптической плотности были получены в группе контроля у здоровых беременных женщин

У пациенток основной группы отмечено достоверное повышение содержания МНМ и МСМ в плазме крови, характеризующееся увеличением оптической плотности ТХУ-экстрактов плазмы при длине волны (λ) 254 нм до $0,13 \pm 0,03$, против $0,07 \pm 0,01$ в контроле ($p < 0,05$), что в соответствии с классификацией СЭИ свидетельствует о субкомпенсированной фазе последнего (рис. 2).

Кроме того, было отмечено значимое увеличение Δ осмоляльности у этой категории больных — до $14,2 \pm 2,1$ против контрольных $8,0 \pm 1,2$ ($p < 0,05$), что также подтверждает выраженность СЭИ (рис. 2).

Методологической основой оценки тяжести СЭИ послужила возможность констатации метаболических нарушений в количественном выражении [7].

При проведении статистического анализа данных выявлена совокупность наиболее значимых параметров эндотоксикограммы (λ 254 ТХУ-экстрактов плазмы, дельта осмоляльности, билирубин общий и прямой, уровень сахара), определяющая уровень ВА с эффективностью 82% при $p < 0,05$.

Дальнейшие исследования показали, что развитие эндотелиальной дисфункции сопровождается изменением количества циркулирующих эндотелиоцитов и нарушением первичного звена гемостаза (рис. 3).

Установлено, что развитию клинической симптоматики тромбофилии предшествуют нарушения первичного звена гемостаза, которые сопровождаются повышением количества эндотелиоцитов в периферической крови у пациенток основной группы до $9,0 \pm 1,5 \cdot 10^4$ ед./л, при норме в контроле $2,9 \pm 0,9 \cdot 10^4$ ед./л, снижением адгезивной активности до $21,5 \pm 1,2$ % при норме 28-40 % и повышением степени агрегации тромбоцитов до $94,9 \pm 2,7$ % против 65-80

% в контрольной группе, при $p < 0,05$ во всех исследованиях (рис. 3).

Агрегационная способность тромбоцитов изучалась по 3 характеристикам агрегатограммы: степени агрегации, времени агрегации и скорости агрегации в первые 30 секунд после добавления индуктора ристомидина.

Таким образом, проведенные исследования позволяют предположить, что отправной точкой патогенеза тромбофилий является СЭИ, прогрессирование которого вызывает поражение эндотелия сосудов с нарушением его тромбо-резистентных свойств, играющих ключевую роль в регуляции гемостаза.

В конечном итоге у беременных с тромбофилией развивается полиорганная и полисистемная недостаточность во многом определяющим тягостям состояния матери и плода.

Выявление объективных лабораторных критериев СЭИ и ранних признаков системного эндотелиоза, особенно на доклиническом этапе, у беременных с предсуществующими дефектами гемостаза может служить важным диагностическим и прогностическим критерием в комплексной оценке состояния матери и плода, способствовать выбору наиболее оптимальной противотромботической терапии с включением патогенетически обоснованных простых и безопасных эфферентных методов.

Литература

1. Макацария А. Д., Бицадзе В. О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. Москва, 2001.
2. Amengual O. Advances in antiphospholipid (Hughes) syndrome. O. Amengual, T. Atsumi, M. A. Khamashta. Ann. Acad. Med. Singapore. 1998; 27: 1: 61-66.
3. Girolami A. Thromboembolic disease developing during oral contraceptive therapy in young females with antiphospholipid antibodies. A. Girolami, E. Zanon, S. Zanardi. Blood Coagul. Fibrinolysis. 1996; 7: 4: 497-50.
4. Макацария А. Д. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиншина. М.: МИА, 2006. 470 с.
5. Макацария А. Д. Вопросы патогенеза тромбофилии и тромбозов у больных с антифосфолипидным синдромом. А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе. Акуш. и гн. 1999; 2: 13-18.
6. Celli C. M. Origin and pathogenesis of antiphospholipid antibodies. C.M.Celli, A.E.Gharavi. Brazz. J. Med. Biol. Res. 1998; 31: 6: 723-732.
7. Малахова М. Я., Оболенский С. В., Юркевич О. И. Эндогенная интоксикация при гестозах. Эфферентная терапия. 1996; 2: 1: 54-58.
8. Юркевич О. И. Эндогенная интоксикация при гестозе и дифференцированные методы эфферентной терапии: Автореф. дисс. канд. мед. наук, СПб., 1996.
9. Amengual O. Autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein in antiphospholipid syndrome. O. Amengual, T. Atsumi, M. A. Khamashta. Brit. J. Rheum. 1997; 36: 9: 964-968.
10. Pouta A., Vuolteenaho O., Laatikainen T. The association of plasma endothelin with clinical parameter in preeclampsia. Fin. Hypertens. pregnancy. 1998; 17: 2: 135-145.