

УДК 618.3:616.379-008.6-005.3

© А. Г. Березницкая, К. В. Воронин, 2012.

## СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

**А. Г. Березницкая, К. В. Воронин***Кафедра акушерства и гинекологии (зав. – профессор В. А. Потапов), Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепропетровск.***HEMOSTASIS CONDITION IN PREGNANT WOMEN WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1  
G. G. Bereznytskaya, K. V. Voronin**

### SUMMARY

Pregnancy in women with diabetes mellitus type 1 is generally accompanied with a number of hemostasis disturbances (78,2%) characterized by a higher hypercoagulability, reduced anticoagulant activity, and increase in degree and velocity of thrombocyte aggregation, compared to healthy women. The hypercoagulability depends on the level of carbohydrate metabolism compensation. Monitoring of hemostasis conditions allows early detection of these disturbances and facilitates their timely correction.

**СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ВАГІТНИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1 ТИПУ  
Г. Г. Березницька, К. В. Воронін**

### РЕЗЮМЕ

Вагітність у жінок з цукровим діабетом 1 типу у більшості випадків (78,2%) супроводжується порушеннями гемостазу, які характеризуються більшою гіперкоагуляцією, зниженням активності антикоагулянтів, посиленням ступеня та швидкості агрегації тромбоцитів в порівнянні зі здоровими жінками. Гіперкоагуляція залежить від рівня компенсації вуглеводного обміну. Моніторинг стану системи гемостазу дає змогу раннього виявлення таких порушень, сприяє своєчасній корекції.

**Ключевые слова: беременность, сахарный диабет 1 типа, гемостаз.**

Заболеваемость сахарным диабетом (СД) имеет тенденцию к неуклонному росту во всех странах мира. Возрастает количество женщин, страдающих СД, планирующих беременность. Сочетание СД и беременности является одной из сложных проблем в акушерстве в связи с большим количеством неблагоприятных последствий как для беременной, так и для плода [2].

Сахарный диабет входит в VIII группу гематогенных тромбофилий, связанных с нарушениями различных компонентов системы гемостаза вследствие изменения обмена веществ и биохимического состава крови [4]. Установлено, что возникновение осложнений у беременных с СД 1 типа, все чаще связывают с гемостатическими и микроциркулярными нарушениями, возникающими вследствие локального образования микросгустков [3, 5]. Это приводит к развитию дистресса плода, тяжелым формам позднего гестоза, способствует прогрессированию сосудистых осложнений диабета, обуславливает высокую перинатальную заболеваемость и смертность, повышает риск инвалидизации женщин после родов [2].

Физиологическая беременность протекает с естественным увеличением свертывающего потен-

циала крови, однако нормальная свертываемость обеспечивается уравновешивающимися реакциями антитромбиновой системы. Микротромботические изменения могут развиваться как при патологическом превалировании коагуляционной активности, так и при ослаблении противосвертывающего влияния на фоне физиологического усиления свертываемости [8].

Исходя из этого, целью данного исследования было изучение состояния системы гемостаза у беременных и определение наиболее значимых для данной патологии критериев.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной цели были обследованы 62 беременные во втором триместре беременности. Исследуемую группу составили 32 беременные с СД 1 типа. Контрольную группу сформировали 30 практически здоровых беременных. Беременные с СД 1 типа обследовались в соответствии с клиническим протоколом МЗ Украины №582 от 15.12.2003 г. [7].

Определение количества форменных элементов крови проводилось на автоматическом анализаторе. Исследование протромбинового индекса (ПИ), тромбинового времени (ТВ), активного частично-

го тромбинового времени (АЧТВ), фибриногена, Д-димера, АТ III проводили с помощью наборов фирмы «Instrumentation Laboratory» на коагулометре «ACL-7000». Определение активности фактора Виллебранда, агрегацию тромбоцитов с индукторами – АДФ, адреналином проводили с помощью наборов фирмы «Технология-Стандарт» (г. Барнаул) на агрегометре «Solar» (Беларусь). Определение естественного лизиса сгустка и ретракции фибринового сгустка определяли по методу М.А. Котовщиковой и Б.И. Кузьминик [6]. Для диагностики внутрисосудистого свертывания определяли растворимые фибриномерные комплексы (РФМК) фенантролиновым тестом с помощью диагностикума «РФМК-тест» фирмы «Технология-Стандарт» (г. Барнаул). Нарушения углеводного и липидного обмена оценивали по содержанию гликолизированного гемоглобина (HbA1c) и холестерина (ХС) на автоматическом биохимическом анализаторе «ILAB 300 plus» с помощью наборов фирмы «Beckman Coulter» (США). Наличие микроальбуминурии (МАУ) выявляли по содержанию альбумина в моче количественным методом с использованием непрямого твердофазного иммуно-

ферментного анализа с использованием реагентов фирмы «Orgentec Diagnostica» (Германия).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследуемые группы статистически не различались по возрасту и паритету. Средний возраст пациенток с СД 1 типа составил  $23,0 \pm 4,6$  года, возраст дебюта диабета  $13,0 \pm 5,8$  лет. Уровень HbA1c до беременности составил  $8,6 \pm 1,4\%$ , на момент исследования во втором триместре беременности –  $7,1 \pm 1,5\%$  ( $p < 0,05$ ), эти данные подтверждают, что достижение целевых значений гликемии зависит от наличия мотивации у пациентки (нам данном этапе рождение здорового ребенка), а не от лабильности течения диабета. В 59,4% случаев диагностирована диабетическая нефропатия на стадии микроальбуминурии, в 9,4% случаев – на стадии протеинурии.

Анализ параметров гемостазиограмм у беременных с СД 1 типа позволил выявить разнонаправленные сдвиги в системе гемостаза.

Результаты исследования системы гемостаза у беременных с СД 1 типа и здоровых беременных представлены в таблице 1.

Таблица 1

#### Показатели системы гемостаза у беременных с СД и здоровых беременных (M±m)

Показатели системы гемостаза	Беременные с СД 1 типа	Контрольная группа
Протромбиновый индекс, %	$99,5 \pm 1,4$	$95,9 \pm 1,1$
АЧТВ, с	$32,0 \pm 0,5^*$	$34,0 \pm 0,7$
РФМК, мг/100мл	$13,1 \pm 0,7^*$	$6,8 \pm 0,6$
Фибриноген, г/л	$3,8 \pm 0,2^*$	$3,2 \pm 0,1$
Фибринолитическая активность, %	$10,3 \pm 1,0$	$11,0 \pm 1,0$
Активность антитромбина III, %	$91,0 \pm 6,8$	$108,0 \pm 7,1$
Д-димер, нг/мл	$550 \pm 45^*$	$275 \pm 21$
Количество тромбоцитов $\cdot 10^9$	$226 \pm 14$	$216 \pm 11$
Степень агрегации тромбоцитов при индукции АДФ, %	$76,7 \pm 3,6^*$	$59,2 \pm 2,2$
Степень агрегации тромбоцитов при индукции адреналином, %	$61,7 \pm 7,1^*$	$42,8 \pm 4,7$
Скорость агрегации тромбоцитов за 30 с, %/мин	$19,6 \pm 5,4^*$	$10,7 \pm 2,8$
Активность фактора Виллебранда, %	$168,0 \pm 12,6^*$	$136,4 \pm 12,0$

Примечание:  $p < 0,05$ ; \* – достоверные различия с показателями контрольной группы.

При исследовании тромбоцитарного звена гемостаза установлено усиление степени и скорости агрегации тромбоцитов, что подтверждает наличие дисфункции эндотелия. Активность фактора Виллебранда зависит от уровня HbA1c и длительности СД ( $r=0,4$ ,  $p < 0,05$ ). Полученные данные указывают на то, что компенсаторные механизмы, препятствующие развитию гиперкоагуляции, начинают угасать спустя

6 лет от начала заболевания. Полученные результаты согласуются с литературными данными, свидетельствующими о появлении первых признаков эндотелиальной дисфункции у больных СД 1 типа через 5-6 лет от начала заболевания [3]. Обращает внимание, что снижение количества тромбоцитов, наблюдаемое при HbA1c более 7,0%, сопровождается повышением агрегации тромбоцитов с АДФ и адреналином

( $p < 0,05$ ), что, вероятно, связано с гликозилированием белков тромбоцитарной мембраны, активацией метаболизма арахидоновой кислоты, приводящих к повышенной активности тромбоцитов [1].

Величина среднего показателя протромбинового комплекса приближена к верхней границе нормы. Эти данные согласовываются со средним показателем концентрации фибриногена плазмы крови, соответствующего нормальным значениям.

Природные механизмы регуляции свертывания крови контролирует уровень активности АТ III. Среднестатистическая величина активности АТ III в контрольной группе соответствовала верхней границе нормы, что свидетельствует физиологической гиперкоагуляции. Данный показатель в исследуемой группе был снижен ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контрольной группой, но находился в пределах референтных значений. Это объясняется нарушением синтеза АТ III в печени вследствие наличия обменного гепатоза.

Уровень D-димера у беременных с СД 1 типа был достоверно повышен по сравнению с показателями контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Статистический анализ наших данных позволил выявить положительную корреляционную связь между уровнем HbA1c и маркером внутрисосудистой активации гемостаза D-димером ( $r = 0,33$ ,  $p < 0,05$ ).

При изучении динамики нарушений в системе гемостаза у больных СД 1 типа в зависимости от продолжительности заболевания было выявлено достоверное повышение в крови уровня D-димера. Так, у пациенток с длительностью заболевания более 6 лет, по сравнению с группой до 6 лет, величина изучаемого показателя достоверно повышалась ( $477 \pm 23$  против  $279 \pm 14$ ,  $p < 0,05$ ).

Если содержание HbA1c было до 7,0%, количество измененных показателей гемостаза не превышало 5. На фоне содержания HbA1c (более 7,0%) изменялись не менее 8 показателей гемостаза.

Содержание РФМК и D-димера зависело от уровня ХС в сыворотке крови у беременных исследуемой группы. При повышении ХС выше 6,5 ммоль/л, увеличивалось количество РФМК и D-димера, превышавшая референтные значения ( $r = 0,35$  и  $p < 0,05$ ;  $r = 0,46$  и  $p < 0,05$  соответственно).

Сравнительный анализ изучаемых показателей гемостаза в зависимости от степени альбуминурии выявил достоверное увеличение содержания фибриногена, РФМК и D-димера, а также снижение количества тромбоцитов у беременных, в моче которых уровень альбумина превысил 160 мг/сутки.

#### ВЫВОДЫ

1. Степень риска гиперкоагуляции у беременных с СД 1 типа зависит от степени нарушения углевод-

ного обмена (HbA1c выше 7,0%), липидного обмена (ХС более 6,5 ммоль/л) и наличия альбуминурии (30-300 мг/сутки), что диктует необходимость проведения соответствующей терапии.

2. Состояние системы гемостаза у беременных с СД 1 типа в большей мере определяется выраженностью хронической гипергликемии, чем длительностью патологического процесса и содержанием ХС.

3. Профилактика и терапия нарушений в системе гемостаза при СД 1 типа должна проводиться на фоне строгого контроля гликемии и подбора адекватной инсулинотерапии.

4. При обследовании показателей системы гемостаза у беременных с СД 1 типа необходимо в первую очередь определять содержание фибриногена, РФМК, D-димера, активность антитромбина III, исследовать индуцированную агрегацию тромбоцитов в тестах с адреналином и АДФ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Айламязян Э. К. Состояние тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза у больных инсулинзависимым сахарным диабетом, имеющих сосудистые осложнения во время беременности / Э. К. Айламязян, Н. Н. Петрищев, Е. В. Мозговая // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 3. – С. 35–40.
2. Арбатская И. Ю. Сахарный диабет 1 типа и беременность / И. Ю. Арбатская // Фарматека. – 2002. – № 5. – С. 30–35.
3. Атаманов В. М. Нарушение системы гемостаза при сахарном диабете / В. М. Атаманов, Г. Я. Яковлева, И. В. Терещенко // Омский научный вестник. – 2003. – № 3. – С. 58–62.
4. Баркаган З. С. Классификация и методология распознавания тромбофилий / З. С. Баркаган // Патология гемокоагуляции. «Тромбозы, геморрагии. ДВС-синдромы. Современное состояние проблемы»: II научная сессия. – М., 1995. – С. 19–20.
5. Киричук В. Ф. Функции эндотелия сосудистой стенки / В. Ф. Киричук, А. П. Ребров, С. И. Россюшанская // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2005. – № 2. – С. 23–29.
6. Момот А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы лабораторной диагностики / А. П. Момот – СПб. : Формат, 2006. – 208 с.
7. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги : Наказ від 15.12.2003 р. / Міністерство охорони здоров'я України. – К., 2003. – № 582.
8. Сидельникова В. М. Эндокринология беременности в норме и при патологии / В. М. Сидельникова. – М. : МЕДпрессинформ, 2007. – 352 с.