

## КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

Проф. А. Ю. ЩЕРБАКОВ, Т. А. МЕЛИКОВА

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина*

**Проведено комплексное исследование системы гемостаза у беременных с аутоиммунным тиреоидитом. Установлена патологическая активация тромбоцитарного звена гемостаза, которая играет существенную роль в реализации механизмов патогенеза. Выявлены характерные гиперкоагуляция и гиперагрегация тромбоцитов у данной категории беременных, приводящие к высоким показателям материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.**

*Ключевые слова: беременность, аутоиммунный тиреоидит, гемостаз, гиперкоагуляция.*

Прогресс в современной перинатологии свидетельствует о необходимости решения новых проблем, связанных с гестационным процессом и антенатальной охраной плода [1]. Несмотря на ряд достижений акушерства и перинатологии, основным из которых является снижение показателей перинатальной заболеваемости и смертности, отмечена постоянная тенденция к увеличению числа врожденных заболеваний, детерминированных прежде всего у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, а также осложненным течением беременности [1, 2].

Важное место среди осложнений беременности занимают аутоиммунные заболевания щитовидной железы, которые сопровождаются хронической внутриутробной гипоксией плода, задержкой внутриутробного роста плода, анемией, заболеванием щитовидной железы, являясь одной из частых причин перинатальной заболеваемости и смертности [2, 3].

Сочетание неблагоприятных для беременности типов центральной материнской гемодинамики с другими факторами отражает не только расстройство перфузии и микроциркуляции, но и вызывает нарушения в системе свертывания крови, что создает условия для прогрессирования фетоплацентарной недостаточности [4, 5].

Большинство работ отечественных и зарубежных авторов посвящено разработке схем рациональной терапии, а не особенностям патогенеза и клинического течения аутоиммунного заболевания [6, 7]. При этом сведения о состоянии системы гемостаза у женщин с тиреопатиями немногочисленны и противоречивы. Между тем в последние годы в связи с ухудшением экологической обстановки специалисты отмечают значительный рост заболеваний щитовидной железы [5]. Своевременное выявление тиреоидной патологии у беременных, особенно ее субклинических форм, а также профилактика и лечение способствуют уменьшению частоты заболеваний у женщин и новорожденных.

В настоящее время проблеме изучения системы гемостаза уделяют большое внимание как важному звену в развитии тиреопатий, в частности диффузного эутиреоидного зоба [8]. Среди факторов, которые воздействуют на гемостаз, особое место занимают тиреоидные гормоны, которые способны влиять не только на функциональную активность тромбоцитов, но и регулировать интенсивность плазменного и тканевого фибринолиза [8].

Несмотря на значительные успехи, достигнутые за последние десятилетия в изучении проблемы тиреоидной патологии, данные о состоянии системы гемостаза при аутоиммунном тиреоидите (АИТ) противоречивы, что не позволяет составить четкое представление об изменениях, которые возникают в организме матери при этом осложнении гестационного процесса [9, 10].

Цель исследования — определить особенности изменений в системе гемостаза у беременных с аутоиммунной патологией щитовидной железы.

Для изучения выраженности гемостазиологических нарушений проведено клинико-лабораторное обследование 49 пациенток с АИТ, которые были разделены на группы. В I группу вошли 27 беременных с подтвержденным диагнозом эутиреоз как результат АИТ, во II — 13 женщин с диагнозом гипотиреоз как форма АИТ, в III — 9 обследованных с диагнозом аутоиммунный гипертиреоз при настоящей беременности, в IV (контрольную) — 20 здоровых беременных. Обследование беременных проводилось в соответствии с приказом МЗ Украины от 27.12.2011 г. № 977 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15.12.2003 року № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги»» [11].

Обследованные группы по частоте и характеру экстрагенитальной патологии были сопоставимы. В то же время 10% беременных контрольной группы в анамнезе отмечали наличие такой экстрагенитальной патологии, как хронический гастрит, хронический пиелонефрит, хронический тонзиллит.

Повторно поступали на лечение 3 (14,9%) женщины I группы, 4 (10,0%) – II и 6 (8,5%) – III.

Изучение системы гемостаза у обследуемых женщин мы проводили по следующим показателям: общий коагуляционный потенциал оценивали по времени рекальцификации (ВР), протромбиновому времени (ПТВ), тромбиновому времени (ТВ) и активированному частичному тромбопластиновому времени (АЧТВ), которые определяли с помощью набора реактивов фирмы Simko-Ltd (Львов, Украина).

Состояние тромбоцитарно-сосудистого гемостаза оценивали по индексу спонтанной адгезии тромбоцитов (ИСАТ). Для определения растворимых комплексов фибрин-мономеров (РКФМ) и продуктов деградации фибриноген-фибрина (ПДФФ), антиплазминового потенциала (АП) крови пользовались также инструкциями к соответствующим наборам фирмы Simko-Ltd. С помощью реактивов этой же фирмы проводили исследование фибринолитической активности плазмы крови: потенциальной активности плазминогена (ПАП) и концентрации фибриногена (ФГ). Определение антитромбина III (АТ-III) в плазме проводили по методу С. Д. Гольберга (1980).

Статистическую обработку материалов проводили методом математического анализа с помощью критериев Стьюдента и Фишера, расчета средней арифметической (М), ошибки средней арифметической (m) по общепринятым формулам. Критерием достоверности считали  $p < 0,05$ .

Результаты исследования показали тенденцию к относительному снижению тромбоцитов у беременных с АИТ в I и II группах, более выраженную – в III группе (таблица).

ВР, характеризующее внутренний путь свертывания крови, имело слабую тенденцию к уменьшению у беременных II и III групп, более выраженную в I группе, что согласуется с данными литературы. У обследованных практически не изменялось ПТВ, что отражает активность факторов внешнего пути свертывания крови. ТВ, диагности-

ческая ценность которого состоит в определении состояния фибриногенеза, достоверно увеличивалось у беременных II и III групп и сокращалось у женщин I группы.

При анализе хронометрических показателей коагуляционного звена гемостаза у беременных было отмечено, что АЧТВ достоверно укорочено у женщин II и III групп и увеличено у пациенток I группы по сравнению с контролем. Значимое повышение концентрации ФГ плазмы выявлено у беременных с гипотиреозом и аутоиммунным гипертиреозом ( $3,94 \pm 0,76$  и  $4,07 \pm 0,79$  г/л соответственно) и снижение данного показателя у женщин с эутиреозом ( $2,15 \pm 0,11$  г/л) по сравнению с контрольной группой –  $2,48 \pm 0,36$  г/л ( $p < 0,05$ ).

Показатели ИСАТ в I группе превышали таковые в контрольной группе в 1,7 раза, во II – в 2,0 раза, в III – в 2,2 раза, что свидетельствует об их значительной активности. Этот факт является отражением гиперкоагуляционных нарушений в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза у беременных с АИТ.

Результаты исследования АП крови свидетельствуют о его активации у беременных II и III групп и незначительном угнетении у женщин I группы, с аналогичным перевесом быстродействующих АП (БДАП) и медленнодействующих АП (МДАП).

Изучение показателей внутрисосудистой гипокоагуляции у обследованных беременных с АИТ свидетельствует о том, что концентрация в плазме крови РКФМ повышалась в I группе в 4,1 раза, во II – в 3,4 раза и в III – в 3,1 раза.

Исследование АТ-III показало достоверное снижение его агрегационной активности у обследованных трех клинических групп: в I –  $81,10 \pm 1,20\%$ ; во II –  $80,04 \pm 3,06\%$ ; в III –  $79,12 \pm 2,04\%$  по сравнению с контролем –  $84,15 \pm 3,05\%$ ,  $p < 0,05$ . Полученные данные свидетельствуют о повышении коагуляционного потенциала у беременных с АИТ.

Анализ критериев развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови у беременных с АИТ показал, что

Показатели системы гемостаза у обследованных женщин

Показатель	Группы обследованных			
	I, n = 27	II, n = 13	III, n = 9	IV (контроль), n = 20
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	187,4 $\pm$ 10,3*	190,1 $\pm$ 7,8**	178,0 $\pm$ 10,40	199,2 $\pm$ 6,40
ИСАТ, Ед	11,15 $\pm$ 1,28*	13,34 $\pm$ 1,73	15,07 $\pm$ 1,02**	6,21 $\pm$ ,82
ВР, с	92,03 $\pm$ 2,06	94,05 $\pm$ 2,01	95,04 $\pm$ 2,09	96,12 $\pm$ 2,15
ПТВ, с	19,32 $\pm$ 1,05	20,03 $\pm$ 0,33**	19,56 $\pm$ 0,90**	19,04 $\pm$ 1,06
ТВ, с	13,72 $\pm$ 1,05*	20,56 $\pm$ 0,80	25,31 $\pm$ 0,90	16,07 $\pm$ 0,19
АЧТВ, с	39,47 $\pm$ 1,05	29,39 $\pm$ 1,06**	25,43 $\pm$ 1,04**	35,04 $\pm$ 1,09
ФГ, г/л	2,15 $\pm$ 0,11	3,94 $\pm$ 0,76	4,07 $\pm$ 0,79	2,48 $\pm$ 0,36
РКФМ, мкг/мл	33,47 $\pm$ 1,28*	27,56 $\pm$ 1,64**	25,40 $\pm$ 1,64**	8,14 $\pm$ 1,02
ПДФФ мкг/мл	4,15 $\pm$ 0,10*	6,5 $\pm$ 0,12**	8,02 $\pm$ 1,1**	0,87 $\pm$ 0,12
АТ-III, %	81,10 $\pm$ 1,17	80,04 $\pm$ 3,06	79,12 $\pm$ 2,04	84,15 $\pm$ 3,05
АП, %	119,14 $\pm$ 1,03	127,50 $\pm$ 3,03	129,50 $\pm$ 3,02	118,42 $\pm$ 2,67
БДАП, %	95,31 $\pm$ 1,11	117,12 $\pm$ 2,07**	127,12 $\pm$ 2,07**	98,44 $\pm$ 1,73
МДАП, %	103,04 $\pm$ 2,40	122,43 $\pm$ 3,06**	124,10 $\pm$ 3,01**	107,32 $\pm$ 1,54

\*  $p < 0,05$  – по сравнению с контрольной группой; \*\*  $p < 0,05$  – по сравнению с I группой.

его субклінічна форма отмечена у вагітних з еутиреозом, а хронічна — у вагітних з гіпотиреозом і гіпертиреозом. У вагітних з АИТ определялась хронічна гіперкоагуляція, котра сочеталась со структурною гіпокоагуляцією, що, можливо, і вызвало активацію протисвертываючих механізмів, а також ослаблення тромбоцитарного гемостаза, що згодиться з даними літератури [4, 5]. Концентрація ПДФФ підвищилась у всіх обстежених вагітних з АИТ.

Полученные данні о порушеннях в системі гемостаза свідчать про підвищення частоти розвитку тяжких порушень в різних органах і системах у вагітних з АИТ, що потребує підвищеної акушерської настороженності при веденні таких пацієнток.

Результати проведеного дослідження дозволяють зробити висновки, що у вагітних з патологією щитовидної залози, особливо з субклінічним теченням, отмечаются зміни в системі гемостаза. Гіперактивність тромбоцитарного і плазменного звеньїв гемостаза, не характерних для вагітності, розглядають як фон для розвитку ДВС-синдрому.

#### Список літератури

1. *Запорожан В. М.* Акушерство та гінекологія: національне керівництво: у 4 т. / В. М. Запорожан, М. Л. Аряев, Д. О. Добрянський; за ред. В. М. Запорожана.— К.: Медицина, 2013.— Т. 2: Неонатологія: національний підручник.— 927 с.
2. Репродуктивна ендокринологія: керівництво / Г. М. Кроненберг, Ш. Мелмед, К. С. Полонски, П. Р. Ларсен; пер. с англ.; под ред. И. И. Дедовой, Г. А. Мельниченко.— М.: Рид Элсивер, 2011.— 410 с.
3. *Пашковська Н. В.* Захворювання щитоподібної залози і вагітність / Н. В. Пашковська // Міжнар. ендокринологічний журн.— 2012.— № 8 (48).— С. 78–82.
4. *Чернобров А. Д.* Динаміка захворюваності населення України на тиреоїдну патологію у 2000–2009 роках / А. Д. Чернобров // Ендокринологія.— 2010.— Т. 15, № 2.— С. 350–351.
5. Агрегационная активність тромбоцитів при гіпотиреозі і дифузному токсичному зобі / М. В. Чепис, Е. С. Ральченко, А. А. Клименова, И. В. Ральченко // Казанський медичний журн.— 2015.— Т. 96, № 5.— С. 742–744.
6. *Дедова И. И.* Эндокринология: национальное руководство / И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко.— М.: Мед. лит., 2016.— 1112 с.
7. *Степанова Р.* Беременность и аутоиммунная патология. Материнские и перинатальные исходы / Р. Степанова.— LAMBERT Academic Publishing, 2013.— 156 с.
8. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum // Thyroid.— 2011.— Vol. 21, № 10.— P. 1–46.
9. Material of 18<sup>th</sup> European Congress of Endocrinology; Munich, Germany, on 28–31 May 2016.— URL; <http://www.ece2016.org/>
10. *Lazarus J. H.* Thyroid function in pregnancy / J. H. Lazarus // British Medical Bulletin.— 2011.— № 97.— P. 137–148.
11. Наказ МОЗ України від 27.12.2011 р. № 977 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15.12.2003 № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги»» [Електронний ресурс].— Режим доступу: [www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20111227\\_977.htm](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20111227_977.htm)

### КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОРУШЕНЬ У СИСТЕМІ ГЕМОСТАЗУ У ВАГІТНИХ З АУТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ

А. Ю. ЩЕРБАКОВ, Т. А. МЄЛІКОВА

Проведено комплексне дослідження системи гемостазу у вагітних із аутоімунним тиреоїдитом. Установлено патологічну активацію тромбоцитарної ланки гемостазу, що відіграє суттєву роль у реалізації механізмів патогенезу. Виявлено характерні гіперкоагуляцію і гіперагрегацію тромбоцитів у зазначеній категорії вагітних, що призводять до високих показників материнської і перинатальної захворюваності та смертності.

*Ключові слова: вагітність, аутоімунний тиреоїдит, гемостаз, гіперкоагуляція.*

**CLINICO-PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF HEMOSTATIC DISORDERS  
IN PREGNANT WOMEN WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS**

A. Yu. SHCHERBAKOV, T. A. MIELIKOVA

**Complex investigation of the system of hemostasis was performed in pregnant women with auto-immune thyroiditis. Pathological activation of thrombocyte link of hemostasis playing an essential role in the pathogenetic mechanisms was established. Characteristic hypercoagulation and hyperaggregation of thrombocytes leading to high rates of maternal and perinatal morbidity and mortality were revealed in this category of pregnant women.**

---