

5. Игишева Л. Н., Цой Е. Г., Куренкова О. В., Артамонова Г. В. Современная организация медицинской помощи новорожденным с критическими врожденными пороками сердца на дооперационном этапе // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013. № 4. С. 56-61.
6. Квашевич В. А., Лоскутова С. А., Белоусова Т. В., Андрушина И. В. Врожденные пороки сердца: структура, особенности течения гемодинамически значимых пороков // Медицина и образование в Сибири. 2013. № 4. С. 34.
7. Павлова О. В., Ушакова С. А., Петрушина А. Д., Хаит О. В., Горбатилов К. В., Путилова Л. В. Ранние гемодинамические нарушения у детей с врожденными пороками сердца, установленными в периоде новорожденности // Медицинская наука и образование Урала. 2006. Т. 7. № 4. С. 148-151.
8. Сенаторова А. С., Гончарь М. А., Кондратова И. Ю., Пугачова Е. А., Шипко А. Ф. Оптимизация диагностики врожденных пороков сердца у новорожденных в раннем неонатальном периоде // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. 2014. Т. 6. № 3. С. 10-13.
9. Ушакова С. А., Жаркова И. Ю., Фомичёв М. В., Хаит О. В., Гусева Е. Н., Яркова И. А., Паршукова Л. Н., Жукова Е. Ю., Дедюкина Е. С., Егорова Л. А., Фомичёва И. Г., Егорова Е. С. Оценка диагностической значимости клинического обследования в сочетании с двухзонной пульсоксиметрией для выявления критических врожденных пороков сердца у новорожденных // Казанский медицинский журнал. 2015. Т. 96. № 4. С. 641-646.
10. Школьникова М. А., Бокерия Е. Л., Дегтярева Е. А., Ильин В. Н., Шарыкин А. С., Абдулатипова И. В. Неонатальный скрининг с целью раннего выявления врожденных пороков сердца. Методические рекомендации (№ 12). М.: Департамент здравоохранения города Москвы, 2012. 36 с.
11. Kemper A. R., Mahle W. T., Martin G. R., Cooley W. C. et al. Strategies for Implementing Screening for Critical Congenital Heart Disease // Pediatrics. 2011. Vol. 10. P. 1259-67.
12. Mellander M. Diagnosis and management of life-threatening cardiac malformations in the newborn // Seminars in Fetal & Neonatal Medicine. 2013. Vol. 18. P. 302-310.
13. Thangaratinam S., Brown K., Zamora J., Khan K. S., Ewer A. K. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects in asymptomatic newborn babies: a systematic review and meta-analysis // Lancet. 2012. Vol. 30. № 379 (9835). P. 2459-2464.
14. Zuppa A. A., Riccardi R., Caternazzi P., D, Andrea V., Cavani M., D, Antuono., Lafisco A., Romagnoli C. Clinical examination and pulse oximetry as screening for congenital heart disease in low-risk newborn // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2015. Vol. 28. P. 7-11.

Сведения об авторах

Жаркова Ирина Юрьевна – ассистент кафедры педиатрии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень; врач неонатолог ГБУЗ ТО «Перинатальный центр», г. Тюмень.

Ушакова Светлана Анатольевна – к. м. н., доцент кафедры педиатрии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень; главный внештатный детский кардиолог Департамента здравоохранения Тюменской области, г. Тюмень.

Петрушина Антонина Дмитриевна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень.

Хаит Ольга Владимировна – к. м. н., врач детский кардиолог ГБУЗ ТО «Перинатальный центр», г. Тюмень.

Гусева Евгения Николаевна – врач неонатолог и детский кардиолог ГБУЗ ТО «Перинатальный центр», г. Тюмень.

Яркова Ирина Анатольевна – заведующая отделением новорожденных № 2 ГБУЗ ТО «Перинатальный центр», г. Тюмень.

Паршукова Любовь Николаевна – заведующая отделением новорожденных № 1 ГБУЗ ТО «Перинатальный центр», г. Тюмень.

Жукова Евгения Юрьевна – заведующая отделением патологии новорожденных ГБУЗ ТО «Перинатальный центр», г. Тюмень.

Дедюкина Елена Сергеевна – ассистент кафедры педиатрии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень; главный специалист отдела организации медицинской помощи детям и службы родовспоможения Департамента здравоохранения Тюменской области, г. Тюмень.

СОСТОЯНИЕ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, ПОЛУЧАЮЩИХ ДИДРОГЕСТЕРОН С ЦЕЛЬЮ СОХРАНЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Карпова И. А., Арабаджи О. А., Сигильетова Т. С.

ГБОУ ВПО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

Безопасное материнство и охрана репродуктивного здоровья населения являются приоритетным направлением современной медицины во всем мире. До недавнего времени существовало общее мнение, что прогестагены все одинаковы и не играют большой роли в гормонотерапии, однако сегодня такая оценка прогестагенов представляется значительным упрощением и далека от истины. Вопрос о том, влияют ли гестагены на показатели гемостаза, до сих пор остается неясным.

Ключевые слова: беременность, дидрогестерон, гемостаз.

Актуальность. Проблема невынашивания и преждевременных родов вызывает большой интерес у акушеров-гинекологов, перинатологов и педиатров. Неудачи в пролонгировании беременности приводят не только к рождению недоношенных детей, их инвалидизации, перинатальным потерям, но и отрицательно сказываются на здоровье женского населения, способствуя развитию

гинекологических заболеваний, бесплодию и невынашиванию в дальнейшем [2, 5, 1 0]. Прогестерон играет очень важную роль при нормальной беременности, позволяя ей достичь своих физиологических сроков, способствуя полноценной секреторной трансформации эндометрия, необходимой для внедрения бластоцисты [3] и путем подавления сократительной активности матки. Мно-

гие зарубежные исследователи относят к препаратам, тормозящим сокращения матки, и прогестерон [9]. При достаточных уровнях в миометрии он блокирует простагландин F_{2α} и α-адренергическую стимуляцию, тем самым усиливая β-адренергический ответ и обеспечивает рост и развитие миометрия, его васкуляризацию и релаксацию путем нивелирования влияния окситоцина [8].

Прогестерон способствует пролонгированию беременности, влияя на состояние шейки матки, препятствуя преждевременному сглаживанию шейки матки, в большинстве случаев предшествующей преждевременным родам [11]. Использование чисто-прогестинных препаратов существенно расширяет возможности репродуктивного планирования женщин, имеющих ограничения или противопоказания к применению эстрогенов, а также применяются родильницами в послеродовом периоде во время лактации [4, 6, 7]. Как и другие прогестины, дидрогестерон сходен с эндогенным прогестероном по молекулярной структуре и фармакологическим свойствам и в отличие от многих других синтетических прогестеронов, дидрогестерон не обладает эстрогенным, анаболическим, кортикоподобным и другими гормональными эффектами.

Современный этап изучения влияния синтетических половых стероидных гормонов и их аналогов на организм женщины сфокусирован на двух основных аспектах – оценке их терапевтической эффективности и рисков осложнений при различных состояниях. Существует определенная зависимость между использованием гормональных препаратов и сопряженными с гемостатическими сдвигами осложнениями: повышенным риском венозных тромбозов и тромбоэмболий, инсульта головного мозга, инфаркта миокарда, цереброваскулярными расстройствами и др., механизмы которых окончательно не изучены, а имеющиеся в литературе результаты исследований по этой проблеме противоречивы. Совокупность этих данных побудила нас влияние гестагенов на гемостаз для ранней диагностики осложнений и предупреждения развития почочных эффектов.

Цель исследования. Оценить степень гемостазиологических сдвигов в крови у беременных женщин, получающих дидрогестерон с лечебной целью.

Материалы и методы. На базе акушерско-гинекологического отделения университетской многопрофильной клиники ТюмГМУ были обследованы 85 женщин во время беременности, из них 48 беременных женщин, не получающих дидрогестерон в I и II триместрах и 37 беременных женщин в I и II триместрах, получающих дидрогестерон с целью лечения угрозы прерывания беременности. Клинические и лабораторные исследования проводили в первом и втором триместрах. Клиническое обследование включало изучение жалоб, социальный статус, соматический и гинекологический анамнез, субъективная переносимость. Кроме того, у женщин определяли показатели свертывающей системы: активированное время рекальцификации (ABP); активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); протромбиновый индекс (ПТИ); концентрацию фибриногена (ФГ) на гемоконцентрации «TROMB-4», растворимые фибрин-моно-

мерные комплексы РФМК – количественным вариантом фенантролинового теста [1]; количество тромбоцитов (ТЦ); тромбоцитарные индексы – средний объем тромбоцитов (MPV), тромбоцитрит (PCT) и ширину распределения тромбоцитов по объему (PDW) на автоматическом гематологическом анализаторе; тромбоцитарные факторы P₃ (тромбоцитарный тромбопластин, который является матрицей для взаимодействия плазменных факторов гемокоагуляции, обеспечивая образование коагулоактивных комплексов) и P₄ (антигепариновый фактор, высвобождению которого из тромбоцитов способствует тромбин).

Результаты исследования. Возраст беременных женщин, получающих и не получающих дидрогестерон от 18-35 лет (средний возраст 26,0 ± 3,7 лет в контрольной группе и 26,0 ± 4,5 в группе, получающих дидрогестерон). Женщины соматически здоровые и не имеющие каких-либо экстрагенитальных заболеваний, являющихся противопоказанием для вынашивания беременности, составили 72,9% во всех группах. Чаще других заболеваний встречались инфицированность ЦМВ и ВПГ, а также заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит), вегето-сосудистая дистония по гипотоническому типу (в группе контроля) и гипотиреоз. Среди гинекологических заболеваний чаще других встречались эктопия шейки матки – 39,6% в контрольной группе, 51,4% в группе, получающих дидрогестерон. Также у беременных женщин, получающих дидрогестерон среди гинекологических заболеваний, преобладали такие как: внутренний эндометриоз, хронический метроэндометрит и миома тела матки. Препарат, содержащий 10 мг дидрогестерона, беременные женщины в I и II триместрах получали два раза в сутки (20 мг/сут) с целью купирования симптомов прерывания беременности до 20 недель беременности. Средний срок появления угрозы выкидыша 11 ± 4,1 недель беременности. У 85,6% женщин наблюдалась положительная динамика в лечении угрожающего выкидыша путем купирования болей внизу живота. У всех беременных женщин с угрозой прерывания беременности, беременности закончилась родами у 78,4% через естественные родовые пути и у 21,6% обследованных женщин путем кесарева сечения по относительным показаниям. При анализе переносимости дидрогестерона обращает на себя внимание то, что все беременные женщины (100%) в I и II триместрах отмечали хорошую субъективную переносимость принимаемого препарата в течение всего периода наблюдения. Наличие побочных эффектов на фоне приема дидрогестерона у беременных женщин не наблюдалось.

Оценивая количественные показатели состояния тромбоцитарного звена системы гемостаза, у контрольной группы беременных женщин в первом триместре выявили, что тромбоцитрит достоверно ниже на 25%. Далее при анализе показателей тромбоцитарного звена гемостаза у беременных женщин в первом триместре контрольной группы и получающих дидрогестерон, выявили, что увеличилось на 30,5% количество тромбоцитов и на 13,3% показатель тромбоцитрита. У беременных женщин в первом триместре, получающих дидрогестерон, достоверно изменились показатели тромбоцитарных факторов P₃ и P₄

от показателей контрольной группы беременных женщин в первом триместре на 154,9% и 776,6% соответственно.

У беременных женщин во втором триместре, получающих дидрогестерон, было отмечено достоверное снижение тромбокрита (РСТ) на 200%, а также на 20,3% уменьшение среднего объема тромбоцитов (MPV), чем в контрольной группе беременных женщин во втором триместре, возросла ширина распределения тромбоцитов по объему. Значительно вырос на фоне приема дидрогестерона и плазменный уровень тромбоцитарных факторов: P₃ и P₄ соответственно на 26,2% и на 625,5%.

В коагуляционном звене системы гемостаза в контрольной группе беременных женщин, уже в конце первого триместра достоверно увеличивается на 21,9% уровень фибриногена. Во время беременности, в сравнении со значениями показателей коагуляционного звена гемостаза у небеременных женщин, повышается протромбиновый индекс (ПТИ) на 3%, снижается международное нормализованное отношение (МНО) до 1,01 ± 0,07 против 1,10 ± 0,10, укорачивается протромбиновое время (ПТВ) на 6%, что свидетельствует об ускоренном потреблении протромбина. Такие же изменения гемостаза наблюдали и в группе беременных женщин, получающих в первом триместре дидрогестерон по 20 мг в сутки в связи с угрозой прерывания беременности. Исключением явился рост уровня растворимых фибрин – мономерных комплексов (РФМК) в 5 раз (на 400%) на фоне приема дидрогестерона. Это может рассматриваться как признак ускорения непрерывного внутрисосудистого свертывания крови, следовательно, и ускорения тромбиногенеза. Во втором триместре беременности уровень РФМК нарастает на 127%. Однако, на фоне продолжающегося во втором триместре приема дидрогестерона (20 мг/сут) концентрация РФМК достигает еще более высоких цифр.

Таким образом, можно констатировать, что на фоне длительного (до 20 недель) приема дидрогестерона в крови беременных женщин уровень одного из маркеров ускоренного тромбиногенеза (РФМК) повысился, что может указывать на ускорение непрерывного внутрисосудистого свертывания крови на фоне снижения антитромбинового потенциала (в конце I триместра). Это свидетельствует о напряжении в системе гемостаза, обуславливающим возможность развития ДВС-синдрома. Однако едва ли можно говорить уверенно о том, что оно состоялось, так как потребление тромбоцитов и фибриногена не произошло наоборот, интенсивность их возросла 14% у контрольной группы в первом триместре и фибриногена на 10% у контрольной группы во втором триместре. Следовательно, ускорение непрерывного внутрисосудистого свертывания крови компенсировано у беременных на фоне приема дидрогестерона, а фибринолиз к концу второго триместра активируется компенсаторно.

Выводы. Прием дидрогестерона во время беременности обеспечивает высокую эффективность лечения угрозы прерывания беременности и является хорошо переносимым препаратом с лечебными свойствами. На фоне приема дидрогестерона у беременных женщин в первом триместре достоверно изменяющихся показателей тромбоцитарного гемостаза не найдено, кроме

как достоверного увеличения тромбоцитарных факторов P₃ и P₄. Высвобождению фактора P₄ из тромбоцитов способствует тромбин и отчасти фактор Хагемана. Известно также, что снижение количества тромбоцитов, являющихся его источником, повышает чувствительность крови к гепарину. Изменения в биохимическом компоненте гемостаза у женщин, получающих дидрогестерон в I и II триместрах, сводятся к росту свертывающей активности крови, сопровождающегося повышением уровня одного из маркеров непрерывного внутрисосудистого свертывания крови – РФМК. Следовательно, перед назначением и на фоне приема дидрогестерона необходимо проводить оценку состояния тромбоцитарного и коагуляционного компонентов гемостаза. Наиболее информативными тестами оценки гемостаза являются определение маркеров тромбофилии – растворимым фибрин-мономерных комплексов и тромбоцитарных факторов P₃ и P₄.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бороян Р. Г. Клиническая фармакология для акушеров-гинекологов. М., 1997. 224 с.
2. Доброхотова Ю. Э. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2010. № 9 (4). С. 63-70.
3. Зайдиева З. С. // Российский Медицинский Журнал. 2005. Т. 13. № 17. С. 150-152.
4. Межевитинова Е. А. // Доктор. Ру, 2012. № 1. С. 27-33.
5. Сидельникова, В. М. Эндокринология беременности в норме и патологии. МЕДпресс-информ, 2009.
6. Хамошина М. Б. // Доктор. Ру. 2011. Т. 9. № 2. С. 14-19.
7. Шмелева В. М. Роль гипергомоцистемии в формировании протромботических нарушениях системы гемостаза: дис. ... докт. мед. наук: 14,01,21. Санкт-Петербург, 2010. С. 3-10.
8. Archer D. F., Thorneycroft I. H., Foegh M et al. Long-term safety of drospirenone-ethinylestradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial // Menopause. 2005. Vol. 12. P. 716-27.
9. Mackenzie R., Walker M., Armson A., Hannah. M. E. Progesterone for the preventions of preterm birth among woman at increased risk: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials // Am. J. Obstet. Gynecol. 2006. Vol. 195. P. 1234-1242.
10. Mulik V. Bethel J, Bhal K. A retrospective population-based study of primigravid women on the potential effect of threatened miscarriage on obstetric outcome // J. Obstet Gynaecol. 2004. Vol. 24. P. 249-253.
11. O'Brien J. M., Adair C. D., Lews D. F., Hall D. R., Fussey S. Progeswterone vaginal gel for the reductions of recurrent preterm birth: preliminary result from a randomized double-blind, placebo-controlled trial // Ultrasound Obstet Gynecol. 2007. Vol. 30. P. 687-696.

Сведения об авторах

Карпова Ирина Адамовна – к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, врач акушер гинеколог УМК ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень.

Арабаджи Оксана Анатольевна – к. м. н., врач акушер гинеколог УМК ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень.

Сигильева Татьяна Сергеевна – врач акушер-гинеколог УМК ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень.