

НЕПРЕРЫВНОЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

А. Ю. Рудзевич, Е. М. Шаповалова

ГОУ ВПО «Тюменская медицинская академия Росздрава»

В наблюдениях за 158 женщинами показано, что при беременности, сопровождаемой артериальной гипертензией, появившейся до беременности или во время нее, а также при развитии преэклампсии ускорены непрерывное внутрисосудистое свертывание крови (НВСК) и перекисное окисление липидов (ЛПО), а также снижен антиоксидантный потенциал (АОП) тромбоцитов. Назначение на фоне обычной терапии комплексного антиоксиданта селмевита (5 дней перед родами и 3 дня после родов), ограничивая активацию липидпероксидации, заметно сдерживает рост интенсивности внутрисосудистого свертывания крови, что снижает склонность к тромбообразованию.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, преэклампсия, гемостаз, антиоксиданты

CONTINUOUS INTRAVASCULAR BLOOD COAGULATION IN PREGNANT WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION

A. J. Rudzevich, E. M. Shapovalova

Observations of 158 women revealed that in pregnancy accompanied by chronic or inductive arterial hypertension or moderate preeclampsia, continuous intravascular blood coagulation and lipid peroxidation increase, and antioxidant platelet potential decreases. It is shown that the administration of complex antioxidant Selmevit (5 days before the delivery and 3 days after) limits lipid peroxidation activation and decreases intensive growth of intravascular blood coagulation thus reducing a tendency to thrombosis.

Key words: arterial hypertension, hemostasis, preeclampsia, antioxidants

Эпидемиологический анализ показал, что артериальная гипертензия (АГТ), особенно на фоне преэклампсии, увеличивает частоту кровотечений в родах, количество гемотрансфузий, развитие клинически явного синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома) [6]. Это определяет актуальность оценки у беременных с АГТ состояния гемостаза по уровню в плазме маркеров взаимодействия тромбин-фибриногена (ВТФ), характеризующего интенсивность непрерывного внутрисосудистого свертывания крови (НВСК) [2, 3]. Так как известно, что у беременных с преэклампсией, особенно при развитии эклампсии, растет уровень D-димеров и других маркеров ВТФ [3, 6].

Существенно и то, что при гиперкоагулемии любого происхождения активируется липидпероксидация (ЛПО) и снижается антиоксидантный потенциал (АОП), и это определяется у беременных с АГТ, особенно с преэклампсией [9, 10]. Антиоксиданты (в частности витамины) успешно используют для коррекции нарушений гемостаза при некоторых заболеваниях, в том числе, и при осложнениях беременности [2, 3].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить у беременных и рожениц изменения НВСК на фоне существовавшей или вызванной беременностью АГТ и при умеренной преэклампсии (УПЭ), оценить связь изменений НВСК с состоянием ЛПО и возможность коррекции этих изменений селмевитом.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Наблюдались здоровые беременные, родоразрешенные через естественные родовые пути (30), беременные с ранее существовавшей АГТ (31), беременные с АГТ, вызванной беременностью (28), беременные с умеренной УПЭ (24) (табл. 1). Верифицированы диагнозы согласно международной классификации болезней (МКБ-Х).

К беременным с ранее диагностированной АГТ относили женщин, у которых гипертензия наблюдалась до беременности или была выявлена до 20-й недели беременности (при двукратной регистрации артериального давления свыше 140/90 мм. рт. ст.). Не учитывали данные беременных с тяжелой АГТ (диастолическое артериальное давление — 110 мм. рт. ст. и выше) и беременных с высокой протеинурией (> 0,3 г/сут.). В число обследуемых с АГТ, вызванной беременностью, вошли женщины, у которых гипертензия развилась после 20 недель беременности.

В число обследуемых с УПЭ входили женщины с нетяжелой АГТ и протеинурией от 0,3 до 2 г/сут. В число обследуемых не включали женщин с эндокринными заболеваниями, симптоматической АГТ, тромбоцитопенией ($<100 \times 10^9/\text{л}$), высоким уровнем АСТ и АЛТ, с гипербилирубинемией, с внутриутробной задержкой роста плода, с двумя и более плодами, с хроническими заболеваниями (кроме женщин с эссенциальной гипертензией). Критерии исключения — тяжелая преэклампсия, рождение

ребенка в тяжелом состоянии или весом < 2500 г, кровопотеря в родах (> 1 л), развитие инфекционных осложнений с гипертермией и другими проявлениями метроэндометрита или раневой инфекции.

Таблица 1

Возрастные и анамнестические показатели у наблюдаемых беременных

Показатели	Здоровые беременные	С ранее существовавшей АГТ	Вызванная беременностью АГТ	УПЭ
Средний возраст, лет	26±3,3	27±3,6	26±3,0	27±2,7
Кол-во родов в анамнезе	1,6±0,2	1,7±0,4	1,5±0,2	1,6±0,2
Кол-во беременностей в анамнезе	3,1±0,4	3,4±0,6	2,9±0,5	3,0±0,6

При госпитализации проводили комплексное обследование: детальный анамнез, осмотр, объективное обследование органов и систем, консультации окулиста и терапевта. Для оценки состояния внутриутробного плода проводили доплерометрию маточного и пуповинного кровотока, ультразвуковую биометрию. По результатам обследования составляли план ведения беременности и родоразрешения.

Лабораторное обследование включало общий анализ крови и мочи, определение группы крови, резус-фактора, титра антител, протеинограмму, концентрацию мочевины, креатинина, остаточного азота, билирубина и сахара крови.

Отбор проб крови для оценки гемостаза и ЛПО проводили в 36-37 недель беременности и на 3-и сутки после родов. Учитывали объем кровопотери в родах, случаи массивной кровопотери (> 1 л), состояние новорожденного (по шкале Апгар на 5 мин). Роды во всех случаях были срочными, дети родились живыми, доношенными. Течение послеродового периода оценивали по частоте осложнений. Смертельных исходов и клинически значимых тромботических осложнений среди наблюдаемых женщин не было.

Часть беременных каждой группы принимала минерало-витаминный комплекс «Селмевит» (изготовитель — ОАО «УфаВИТА», г. Уфа; состав на одну таблетку: витамины А — 0,5, В₁ — 0,75, В₆ — 2,5, В₁₂ — 0,0003, С — 35,0, Е — 7,5, Р — 12,5, РР — 4,0, В₁₅ — 2,5, В_с — 0,5 мг; двухвалентное железо — 0,0025, двухвалентная медь — 0,0004, кальций — 0,025, кобальт — 0,0005, марганец — 0,000125, цинк — 0,002, магний — 0,025 г; селен — 25 мкг; пятивалентный фосфор — 0,03, метионин — 0,1, липоевая кислота — 0,001 г. Вводили по 1 таблетке 2 раза в день 5 дней до 1-го отбора проб крови и 3—4 дня после родов.

Наиболее активны как антиоксиданты из компонентов «Селмевита» витамины А, Е, В₆, Р и РР (ловушки активных форм кислорода), витамины С и Р

(мембранопротекторы), липоевая кислота (протектор HS-групп) и селен (кофактор антиоксидантных энзимов) [2, 3, 7].

Допускалось эпизодическое назначение нифедипина (10 мг) при АД выше 150/100—110 мм. рт. ст. у беременных с артериальной гипертензией, вызванной беременностью и УПЭ. Беременные с ранее существовавшей АГТ получали непрерывно в индивидуальной дозировке нифедипин (от 30 до 40 мг) или допегит (от 250 мг до 1 г).

Для оценки гемостаза пробы крови брали, следуя гемостазиологическим правилам [1]. Скорость НВСК оценивали по уровню продуктов ВТФ: продукты деградации фибрина (ПДФ), растворимые комплексы мономерного фибрина (РКМФ) — фенантролиновый тест [5], D-димеры — латексная агглютинация с моноклональными антителами (набор «D-dimer test», Roche, фирменная инструкция).

Скорость ЛПО в тромбоцитах оценивали по уровню диеновых конъюгатов (ДК) и продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК); АОП — по длительности периода индукции (ПИ) [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У женщин с АГТ, диагностированной до беременности, изучили уровень маркеров ВТФ и ЛПО до родов и после них. Часть женщин получала селмевит, как указано выше. Из данных табл. 2 следует, что у беременных с АГТ перед родами повышен уровень ВТФ и липидпероксидов (ДК и ТБК), укорочен ПИ, то есть ускорено ВТФ (а значит и НВСК), и ЛПО, снижен АОП. Введение селмевита ограничило эти сдвиги. У родильниц сдвиги маркеров и ЛПО несколько усилились. Назначения селмевита и в этом случае ограничило сдвиги.

Таким образом, АГТ, диагностированная еще до беременности, ускоряет ВТФ, активизирует ЛПО и снижает АОП. Изменения усиливаются после родов. Назначение селмевита эти сдвиги ограничивает.

У не получавших селмевит женщин с АГТ, вызванной беременностью, обнаружен рост уровня маркеров ВТФ, ускорение ЛПО и небольшое снижение АОП (укорочен ПИ) — изменения невелики, однако, отражают некоторое напряжение в системе гемостаза (табл. 3).

У получавших селмевит беременных с АГТ, вызванной беременностью, все показатели достоверно не отличались от найденных у здоровых беременных. Исключение — уровень D-димеров (он ниже, чем у не получавших селмевита, но выше, чем у здоровых женщин).

После родов у родильниц с АГТ, вызванной беременностью, еще заметнее ускорены ВТФ, ЛПО и снижен АОП. Назначение селмевита ограничило степень этих изменений.

Таблица 2

Содержание маркеров ВТФ, ЛПО и АОП у женщин с физиологически протекающей беременностью и беременных с ранее существовавшей АГТ, не получавших или получавших селмевит (перед родами и после родов)

Показатели	Здоровые беременные и родильницы (36-37 недель беременности)	Беременные (36-37 недель) и родильницы с АГТ, не получавшие селмевит	Беременные (36-37 недель) и родильницы с АГТ, получавшие селмевит
Перед родами			
ПДФ мкг/мл	5,4±0,4	13,9±1,1*	11,3±1,4**
РФМК, мкг/мл	38,1±2,4	53,3±2,0*	40,0±2,5*
Д-димеры, мкг/мл	1,12±0,07	1,52±0,04*	1,45±0,11**
ДК, А/мг ЛП	0,111±0,002	0,159±0,005*	0,120±0,002*
ТБК, ед./мг ЛП	0,80±0,02	1,52±0,04*	1,02±0,03*
ПИ, мин/мл	43,10±0,33	27,7±0,4*	39,9±0,3*
После родов			
ПДФ мкг/мл	9,4±1,7	14,9±1,0*	10,9±0,4**
РФМК, мкг/мл	49,2±3,1	52,7±1,1*	47,0±1,0**
Д-димеры, мкг/мл	1,36±0,09	2,03±0,06*	1,49±0,04**
ДК, А/мг ЛП	0,125±0,004	0,159±0,005*	0,139±0,004**
ТБК, ед./мг ЛП	0,96±0,05	1,59±0,05*	1,11±0,03**
ПИ, мин/мл	38,8±0,5	26,8±0,3*	37,9±0,8*

* — достоверные отличия от показателей у здоровых беременных или родильниц; ** — достоверные отличия от показателей у беременных или родильниц с АГТ, не получавших селмевит.

Таблица 3

Содержание маркеров ВТФ, состояние ЛПО и АОП у беременных и родильниц с физиологически протекающей беременностью, у беременных и родильниц с АГТ, вызванной беременностью

Показатели	Здоровые беременные (36-37 недель беременности)	Беременные с АГТ, вызванной беременностью (не получали селмевит)	Беременные с АГТ, вызванной беременностью (получали селмевит)
Перед родами			
ПДФ мкг/мл	5,4±0,4	6,8±1,2*	5,6±0,2*
РФМК, мкг/мл	38,1±2,4	39,9±1,1*	38,4±0,4*
Д-димеры, мкг/мл	1,12±0,07	1,27±0,12*	1,21±0,02**
ДК, А/мг ЛП	0,111±0,002	1,22±0,005*	0,114±0,006*
ТБК, ед./мг ЛП	0,80±0,02	0,91±0,04*	0,82±0,05*
ПИ, мин/мл	43,10±0,33	39,1±0,03*	43,41±0,27*
После родов			
ПДФ мкг/мл	9,4±1,7	14,8±1,8*	10,1±1,1*
РФМК, мкг/мл	49,2±3,1	52,7±3,0*	48,4±3,1*
Д-димеры, мкг/мл	1,36±0,09	1,57±0,11*	1,38±0,13*
ДК, А/мг ЛП	0,125±0,004	0,162±0,009*	0,134±0,006*
ТБК, ед./мг ЛП	0,96±0,05	1,55±0,05*	1,1±0,06*
ПИ, мин/мл	38,8±0,5	28,1±0,3*	34,3±0,4**

* — достоверные отличия от показателей у здоровых беременных и родильниц; ** — достоверные отличия от показателей у беременных и родильниц при вызванной беременностью АГТ, не получавших селмевит.

Из табл. 4 видно, что у женщин с УПЭ перед родами ускорены ВТФ (прирост уровня маркеров), ЛПО (прирост ДК и ТБК) и снижен АОП (укорочен ПИ). При назначении селмевита сдвиги ограничились.

Таблица 4

Содержание маркеров ВТФ, состояние ЛПО и АОП перед родами и после них у женщин с физиологически протекающей беременностью и беременных с умеренной преэклампсией (УПЭ)

Показатели	Здоровые беременные (36-37 недель)	Беременные с УПЭ (не получавшие селмевит)	Беременные с УПЭ (получавшие селмевит)
Перед родами			
ПДФ мкг/мл	5,4±0,4	8,2±2,5*	7,1±2,1**
РФМК, мкг/мл	38,1±2,4	51,4±3,1*	43,1±2,3**
Д-димеры, мкг/мл	1,12±0,07	1,71±0,21*	1,50±0,12**
ДК, А/мг ЛП	0,111±0,002	0,162±0,012*	0,129±0,012**
ТБК, ед./мг ЛП	0,80±0,02	1,49±0,05*	1,04±0,05**
ПИ, мин/мл	43,10±0,33	29,7±0,4*	37,2±0,4**
После родов			
ПДФ мкг/мл	9,4±1,7	24,2±2,5*	15,1±1,8**
РФМК, мкг/мл	49,2±3,1	54,2±3,2*	49,5±3,2*
Д-димеры, мкг/мл	1,36±0,09	1,97±0,2*	1,58±0,15**
ДК, А/мг ЛП	0,125±0,004	0,183±0,012*	0,142±0,007*
ТБК, ед./мг ЛП	0,96±0,05	1,72±0,07*	1,23±0,06**
ПИ, мин/мл	38,8±0,5	26,8±0,8*	31,4±0,41**

* — достоверные отличия в сравнении с показателями у здоровых беременных и родильниц; ** — достоверные отличия с показателями у женщин с УПЭ, получавших и не получавших селмевит.

У родильниц с УПЭ интенсивность ВТФ еще выше, как и скорость ЛПО, заметнее снижен АОП. Селмевит и у них ограничил эти сдвиги — снижен уровень маркеров ВТФ и липидпероксидов (ДК и ТБК), меньше степень укорочения ПИ.

Сопоставление изменений, выявленных во всех обследуемых группах, позволяет заметить, что интенсивность НВСК у них повышена (увеличен уровень маркеров ВТФ) пропорционально ускорению ЛПО в тромбоцитах (прирост уровня липидпероксидов и прирост скорости индуцированного окисления, сокращение периода индукции), как это наблюдается и при многих других патологических состояниях, характеризующихся склонностью к тромбообразованию. Это свидетельствует о риске тромботических осложнений [2, 3]. В связи с этим можно ожидать, что ограничение интенсивности ЛПО у наблюдавшихся пациенток способствует снижению риска тромбоза, что показано, в частности, при гипертиреозе, оперативном вмешательстве на простате, на сосудах нижних конечностей при артериосклеротическом их поражении и некоторых других патологических состояниях [1, 3, 5].

Антиоксиданты при гипертензионных состояниях до настоящего времени, главным образом, применяют для снижения риска развития тяжелой преэклампсии,

эклампсии, инсультов, что малоэффективно даже в группах высокого риска. Исследуя возможность ограничения скорости НВСК с учетом ранее установленной связи этого процесса с риском тромбгеморрагических осложнений [2—4], мы получили основания предположить, что антиоксиданты эффективны как неспецифическое средство снижения тромбгеморрагических осложнений после родов, которые на фоне АГТ наблюдаются чаще. Утверждать же это категорично можно будет лишь после крупномасштабных клинических исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развившаяся в период беременности или ранее диагностированная АГТ протекает у беременных с ускорением НВСК, указывающим на снижение у них толерантности к тромбину. Так же ускорено НВСК при беременности, осложненной УПЭ. После родов НВСК еще заметнее ускоряется, особенно на фоне АГТ и УПЭ, в степени, пропорциональной росту интенсивности ЛПО в тромбоцитах, как это находят и при других состояниях с активацией ЛПО [2, 3, 8]. Назначение селмевита, являющегося сильным антиоксидантом, не имеющим противопоказаний (исключение — непереносимость его компонентов), ограничивает сдвиги ЛПО, АОП и НВСК, как и при многих заболеваниях, протекающих и с гиперкоагуляцией, и с ускорением ЛПО [4, 9, 10]. Видимо, применение селмевита или других витаминов-антиокси-

дантов может уменьшить тромбгеморрагические осложнения у беременных с АГТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С. Введение в клиническую гемостазиологию. — М.: Ньюдиамед-АО, 1998. — 45 с.
2. Бышевский А. Ш., Умутбаева М. К., Алборов Р. Г. Антиоксиданты в коррекции гемокоагуляционных сдвигов. — М: Медицинская книга, 2004. — 80 с.
3. Бышевский А. Ш., Галян С. Л., Шаповалов П. Я. Витамины, внутрисосудистое свертывание крови и липидпероксидация. — М.: Медицина, 2006. — 105 с.
4. Зубаиров Д. М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. — Казань: ФЭН АНТ, 2000. — 367 с.
5. Момот А. П., Елыкомов В. А., Баркаган З. С. // Клин. лабор. диагностика. — 1999. — № 4. — С. 17—20.
6. Полякова В. А., Бышевский А. Ш., Галян С. Л. и др. Влияние эстроген-гестагенных препаратов на гемостаз при клиническом применении в гинекологии. — Тюмень: Изд-во ТГУ, 1999. — 103 с.
7. Ушкалова В. Н. Свободнорадикальное окисление липидов в эксперименте и клинике. — Тюмень: Изд-во ТГУ, 1997. — С. 5—21.
8. Davi G., Chiarelli F., Santilli F., et al. // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 3199—3203.
9. Levi M., Jonge de, Poll N. // Ann. Med. — 2004. — Vol. 36. — 1. — P. 41—49.
10. Scheel-Toellner D., Wang K., Craddock R. // Blood. — 2004. — Vol. 15, № 104 (8). — P. 2557—2564.

УДК 615.2

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИСТЕМЫ СТАНДАРТНЫХ ДНЕВНЫХ ДОЗ

Е. Н. Якушева

Рязанский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова

В статье обосновывается применение метода «стоимость-минимизация затрат» с использованием расчета затрат на стандартные дневные дозы для затратно-эффективного отбора лекарственных средств на примере экономического анализа Рязанского областного формуляра.

Ключевые слова: стоимость — минимизация затрат, стандартная дневная доза

POSSIBILITIES OF USING DEFINED DAILY DOSE SYSTEM

E. N. Yakusheva

The paper substantiates the use of cost-minimization analysis based on cost of defined daily dose for cost-effective drug selection on the example of Ruzan region formular.

Key words: defined daily dose, cost-effective drug selection.

Экспертами Европейского бюро ВОЗ в дополнение к традиционным единицам в дозировании была введена новая техническая единица измерения — Defined Daily Dose (DDD) — стандартная дневная доза [2] или определенная дневная доза [3]. Эта единица используется Нордическим медицинским советом (Nordic

Council of Medicines — NCM) с 1976 года и рекомендуется DURG (Drug Utilization Research Group) как единица измерения для сравнительной статистики потребления лекарств [2, 9].

DDD — это стандартная средняя суточная доза лекарственного средства (ЛС), которая используется