

© Р. В. Капустин<sup>1</sup>,  
О. Н. Аржанова<sup>1,2</sup>, Т. Н. Шляхтенко<sup>1</sup>,  
Т. И. Опарина<sup>1</sup>, Е. К. Комаров<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта»

СЗО РАМН, г. Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> СПбГУ, медицинский факультет,

кафедра акушерства, гинекологии

и репродуктологии, г. Санкт-Петербург

## СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

УДК: 618.3-06:616.379-008.64]-07

■ Проанализированы и изучены особенности системы гемостаза у беременных с гестационным сахарным диабетом. Установлено, что для беременных с нарушениями углеводного обмена характерно повышение активности прокоагулянтного, сосудисто-тромбоцитарного звеньев гемостаза и снижение активности системы фибринолиза. Показано, что нарушения системы гемостаза напрямую зависят от состояния углеводного обмена и требуют адекватной коррекции уровня гликемии. Таким образом, ГСД выступает важным предиктором развития нарушений системы гемостаза и возможных венозных тромбозов при беременности.

■ **Ключевые слова:** гестационный сахарный диабет; система гемостаза; венозные тромбозы.

### Введение

Венозные тромбозы (ВТЭ) являются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности женщин во время беременности [30]. Частота ВТЭ у беременных составляет от 0,76 до 1,72 на 1000 случаев, что в четыре раза больше, чем у небеременных женщин [33]. Гиперкоагуляция во время беременности является важным фактором риска развития ВТЭ. Имеется множество факторов риска развития ВТЭ: наследственная тромбофилия, антифосфолипидный синдром, возраст старше 35 лет, ожирение, многоплодная беременность, предлежание плаценты, кесарево сечение [3, 38]. В последнее время гестационный сахарный диабет (ГСД) оценивается как важный предиктор нарушений в системе гемостаза и развития ВТЭ [11, 22, 30, 45].

Имеются несколько систем, которые обуславливают нормальные процессы свертывающей системы крови. Среди них активность тромбоцитов, системы коагуляции, фибринолиза и функция эндотелия [5, 31]. Гестационный сахарный диабет может нарушать систему гемостаза на различных этапах. Механизмы развития ВТЭ включают нарушения нормальной функции тромбоцитов, эндотелиоцитов и факторов свертывания крови [25].

#### *Дисфункция тромбоцитов при ГСД*

В норме в местах повреждения тканей происходит связывание тромбоцитов с субэндотелиальными коллагеновыми волокнами посредством GpIa-IIa-рецепторов [4]. Это взаимодействие стабилизируется фактором Виллебранда, который связывает коллагеновые фибриллы с тромбоцитами посредством GP Ib-IX рецептора. Комплексы являются устойчивыми к потоку крови и позволяют тромбоцитам оставаться в месте повреждения тканей. Далее происходит дегрануляция тромбоцитов и высвобождение аденозиндифосфата (АДФ) и тромбоксана А<sub>2</sub> (ТХА<sub>2</sub>). После освобождения, АДФ и ТХА<sub>2</sub> связываются с другими специфическими рецепторами, и тем самым усиливают степень агрегации тромбоцитов [27]. Формирование тромбоцитарного сгустка сопровождается активацией каскада коагуляционных белков, что приводит к производству тромбина. Тромбин стимулирует агрегацию тромбоцитов, но что более важно, он опосредует превращение фибриногена в фибрин.

При сахарном диабете происходит активация степени и скорости агрегации тромбоцитов [17, 42]. Тромбоциты у больных сахарным диабетом обладают измененной стенкой мембраны. Эти изменения обусловлены дислипидемией и гликозилированием мембранных белков [31]. Метаболизм арахидоновой кислоты интенсифицируется в тромбоцитах у больных с СД, что приводит к повышению ТХА<sub>2</sub> и может способствовать повышению агрегационных свойств тромбоцитов [27]. Ингибирование

в мембранах тромбоцитов Na/K — АТФазы, активация протеинкиназы C, увеличение внутриклеточного уровня кальция нарушают текучесть мембран тромбоцитов [37]. В дополнение к увеличению внутриклеточного кальция происходит уменьшение концентрации магния, что также обуславливает усиление агрегации и адгезии тромбоцитов [14]. Тромбоциты производят меньше оксида азота (NO) и простаглицлина (PGI<sub>2</sub>), которые подавляют взаимодействие тромбоцитов с сосудистой стенкой. Martina et al. установили, что концентрация NO-синтазы в тромбоцитах у беременных с ГСД на 50 % меньше, чем у беременных без диабета [36].

Увеличение агрегационной активности тромбоцитов при диабете также может быть связано с активацией молекул адгезии, таких как активированный GPIIb — IIIa комплекс, лизосомальный Grp53, тромбоспондин и Р-селектин [43]. Активация молекул межклеточной адгезии в совокупности с повышенной агрегацией тромбоцитов, в свою очередь, может играть роль в воспалении и повреждении сосудистой стенки.

*Нарушения коагуляционного звена гемостаза при ГСД*

При сахарном диабете происходит активация маркеров коагуляции. Установлено, что плазменные уровни многих факторов свертывания, среди которых фибриноген, фактор VII, фактор VIII, фактор XI, фактор XII, калликреин и фактор Виллебранда повышены у больных сахарным диабетом [9].

Многие исследователи выявили повышение уровня фибриногена в плазме у беременных с гестационным сахарным диабетом [24, 23]. Kozek et al. обнаружили прямую связь между уровнем гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) и уровнем фибриногена у пациентов с СД. Найдена положительная корреляция между концентрацией фибриногена, индексом массы и общей прибавкой массы во время беременности. Таким образом, чем выше масса тела беременных женщин с ГСД, тем выше риск развития тромбофилии у данных пациенток [24].

В исследовании Bellart et al. выявили у беременных с ГСД увеличение уровня тромбин — антитромбин комплекс, тканевого активатора плазминогена, концентрации Д-димера и снижение активности антитромбина III, белков C и S [12]. Эти результаты показывают, что диабетические процессы при ГСД приводят к гемостазологическим изменениям.

*Состояние антикоагулянтной системы при ГСД*

При ГСД происходит снижение активности важного антикоагулянта антитромбина III (АТ III). В работе Liu BY et al. показано снижение актив-

ности антитромбина III у беременных с гестационным сахарным диабетом [44]. Также установлено, что активность антитромбина III обратно коррелирует со степенью гликозилирования белков плазмы. Этот феномен показывает, что неферментное гликозилирование антитромбина III является одной из причин снижения его активности.

Данные, относящиеся к протеину С (РС), являются предметом дискуссий, так как некоторые исследования показали снижение активности данного метаболита при сахарном диабете [19, 28, 39], а другие сообщили о повышении уровня РС и его кофактора белка S [29]. В исследовании Abdel et al., проведенном у женщин с ГСД после родов, обнаружено значительное повышение в плазме уровня фибриногена и снижение уровня АТ, протеина С и S [23]. В других исследованиях установлена отрицательная корреляция между уровнем протеина С и значениями гликемии [8, 10].

Гипергликемия ведет не только к снижению производства эндотелиоцитами антиатерогенных молекул, но и увеличению секреции ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1) [34]. Увеличение РАI-1 обуславливает снижение фибринолитической активности. Имеется положительная корреляция между уровнем РАI-1 и ИМТ, гликемией натощак при СД 2 типа, а также с уровнем триглицеридов при ожирении [35].

Установлено, что основной причиной повышения уровня РАI-1 является инсулинорезистентность, которая приводит к развитию тромботических состояний и риску развития сердечно-сосудистых заболеваний [21, 40].

*Гомоцистеин*

Представление об уровне гомоцистеина у беременных с ГСД в различных исследованиях неоднозначно. В исследовании Idzior-Waluś B. et al у женщин с ГСД уровень гомоцистеина не был повышен и напрямую связан с концентрацией витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты [41]. Полученные результаты свидетельствуют о важности витаминов группы В в регуляции уровня сывороточного ГЦ у женщин с инсулинорезистентностью и ГСД. Это может иметь важное значение в профилактике осложнений гипергомоцистеинемии при ГСД [41]. В другом проспективном исследовании при ГСД обнаружен более высокий уровень гомоцистеина, чем у беременных без нарушения углеводного обмена [15].

В литературе имеется ряд работ, посвященных особенностям системы гемостаза у беременных с сахарным диабетом 1 типа [1, 2]. Однако подобных работ о состоянии системы гемостаза у беременных с ГСД недостаточно. Отсутствуют работы, учитывающие особенности системы гемостаза у беременных с ГСД в зависимости от метода терапии диабета (диета, инсулин).

## Цель исследования

Изучить особенности системы гемостаза у беременных с гестационным сахарным диабетом.

## Материалы и методы

В исследование включено 157 беременных женщин, которых разделили на 4 группы — 2 основные и 2 группы сравнения:

1. Гестационный сахарный диабет — диетотерапия (ГСД (д)) — 70;
2. Гестационный сахарный диабет — инсулинотерапия (ГСД (и)) — 40;
3. Контрольная группа — практически здоровые беременные (без нарушения углеводного обмена) — 17;
4. Группа сравнения — гестоз средней и тяжелой степени (без нарушения углеводного обмена) — 30.

Обследование беременных проводилось в третьем триместре при сроке 34–37 недель гестации. Стоит отметить, что перед проведением исследования пациентки не получали антикоагулянтной и дезагрегантной терапии.

Диагноз гестационного сахарного диабета устанавливался на основании перорального глюкозотолерантного теста с 75 граммами глюкозы (ПГТТ) в 22–34 недели беременности. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) определяли методом жидкостной хроматографии с помощью анализатора D-10 (Hemoglobin Testing System).

Исследования показателей коагулограммы выполнялись с использованием коагулометра ACL-200 (Instrumentation Laboratory, Испания) и реактивов HemosIL (Италия). Агрегационная активность тромбоцитов исследовалась с применением анализатора агрегации тромбоцитов Chrono Log (США). Исследовали степень и скорость агрегации тромбоцитов, индуцированной аденозиндифосфатом (АДФ) в конечной концентрации 2 мкМ.

Содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов определяли при помощи набора реагентов «РФМК-тест» фирмы «НПО Ренам», Москва.

Содержание Д-димера и фактора Виллебранда (антигена) в цитратной плазме крови определяли иммуноферментным методом с использованием реактивов Technoclone (США). Содержание гомоцистеина в плазме крови, взятой на ЭДТА, определяли твердофазным иммуноферментным методом также с использованием реактивов Technoclone (США). Данная тест-система предназначена для количественного определения общего L-гомоцистеина в человеческой сыворотке или плазме.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corporation, USA) и «Statistica v 7.0» (Statsoft, Inc. USA). Параметры распределения выборки оценивали при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Для определения статистической значимости различий между количественными параметрами нормально распределенных данных исследуемых групп использовался дисперсионный анализ ANOVA и критерий Фишера (LSD). При отклонении от нормального распределения данных использовался критерий Крускала–Уоллиса. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента Пирсона. Гипотезу о равенстве средних значений отвергали при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Средний возраст исследуемых беременных женщин составлял от 25,6 до 34,7 (95 % ДИ) лет в группах исследования ( $p < 0,05$ ). При оценке индекса Кетле наибольшие значения массы тела были характерны для беременных на инсулинотерапии — 36,2 кг/м<sup>2</sup> (95 % ДИ 34,5–37,92), а наименьшие для контрольной группы — 26,2 кг/м<sup>2</sup> (95 % ДИ 24,7–27,7) (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных групп

Варианты	Группы исследования	N	Среднее значение, Means	Доверительный интервал (CI)		Стандартное отклонение SD	Стандартная ошибка среднего SEM	Уровень значимости P
				–95 %	+95 %			
Возраст, лет	ГСД (д)	70	32,17	30,85	33,48	5,50	0,65	$P_{1-2} = 0,408$ $P_{1-3} = 0,0002$ $P_{1-4} = 0,013$ $P_{2-3} = 0,000007$ $P_{2-4} = 0,0038$ $P_{3-4} = 0,16$
	ГСД (и)	40	33,05	31,3	34,71	5,21	0,82	
	Контроль	17	27,10	25,61	28,58	3,17	0,71	
	Группа сравнения	30	29,26	26,95	31,57	6,1	1,13	
Индекс Кетле, кг/м <sup>2</sup>	ГСД (д)	70	31,0	29,8	32,24	5,05	0,6	$P_{1-2} = 0,00001$ $P_{1-3} = 0,000369$ $P_{1-4} = 0,0216$ $P_{2-3} < 0,00001$ $P_{2-4} < 0,00001$ $P_{3-4} = 0,15$
	ГСД (и)	40	36,2	34,5	37,92	5,23	0,82	
	Контроль	17	26,2	24,7	27,73	3,14	0,7	
	Группа сравнения	30	28,4	26,06	30,78	6,32	1,15	

Примечание: 1, 2, 3, 4 — группы исследования

При анализе данных соматического анамнеза у беременных с ГСД чаще встречались варикозная болезнь (12,8–30%) и наследственная тромбофилия (12,86–15%) по сравнению с данными контрольной группы (5–10%) ( $p=0,029$ ;  $p=0,049$ ).

Состояние углеводного обмена характеризовалось наибольшим уровнем гликемии у беременных на инсулинотерапии и наименьшим у здоровых женщин. Это было характерно как для показателей ПГТТ, так и для данных гликированного гемоглобина как интегрального показателя компенсации углеводного обмена за предыдущие 3 месяца (табл. 2).

Фибриноген определяет тромбогенный потенциал и является ключевым фактором прокоагулянтной системы гемостаза. При оценке показателей коагулограммы уровень фибриногена был выше у беременных с ГСД и тяжелым гестозом по сравнению с данными контрольной группы ( $p<0,05$ ). При этом показатели данного протеина были наибольшими у беременных на инсулиноте-

рапии, 5,0 г/л (95% ДИ 4,72–5,28 г/л), и достоверно отличались от показателей других групп исследования (табл. 3).

Антитромбин III — основной плазменный антикоагулянтный фактор, синтезирующийся эндотелиоцитами и клетками печени. В нашем исследовании установлено, что у беременных как с гестационным сахарным диабетом, так и с гестозом значения данного протеина снижены по сравнению с контрольной группой ( $p<0,05$ ). Однако различий уровня АТ III у пациенток с нарушениями углеводного обмена и гестозом выявлено не было. Также не обнаружено достоверных межгрупповых различий по данным остальных показателей коагулограммы беременных обследованных групп ( $p>0,05$ ) (табл. 3).

Д-димер является конечным продуктом деградации фибрина под действием плазмина и характеризует оценку степени риска повышенного тромбообразования. Наибольшие значения данного метаболита наблюдались у беременных

Таблица 2

Состояние углеводного обмена у беременных обследованных групп

Варианты	Группы исследования	N	Среднее значение, Means	Доверительный интервал (CI)		Стандартное отклонение SD	Стандартная ошибка среднего SEM	Уровень значимости P
				–95 %	+95 %			
ПГТТ (гликемия натощак), ммоль/л	ГСД (д)	70	4,88	4,65	5,12	0,97	0,1	$P_{1-2}<0,00001$ $P_{1-3}<0,00001$ $P_{1-4}<0,00001$ $P_{2-3}<0,00001$ $P_{2-4}<0,00001$ $P_{3-4}=0,129$
	ГСД (и)	40	6,9	6,40	7,45	1,6	0,26	
	Контроль	17	4,13	3,96	4,29	0,35	0,079	
	Группа сравнения	30	4,58	4,44	4,72	0,37	0,068	
ПГТТ (гликемия через 1 час), ммоль/л	ГСД (д)	70	10,29	10,02	10,5	1,06	0,13	$P_{1-2}<0,000418$ $P_{1-3}=0,0046$ $P_{1-4}<0,00001$ $P_{2-3}<0,00001$ $P_{2-4}<0,00001$ $P_{3-4}<0,00001$
	ГСД (и)	40	11,73	10,18	13,2	2,17	0,68	
	Контроль	17	6,45	5,65	7,26	1,39	0,37	
	Группа сравнения	30	8,39	8,16	8,62	0,52	0,1	
ПГТТ (гликемия через 2 часа), ммоль/л	ГСД (д)	25	8,9	8,59	9,22	1,31	0,15	$P_{1-2}<0,00001$ $P_{1-3}<0,00001$ $P_{1-4}<0,00001$ $P_{2-3}<0,00001$ $P_{2-4}<0,00001$ $P_{3-4}=0,0092$
	ГСД (и)	25	10,5	9,65	11,39	2,32	0,42	
	Контроль	12	5,7	5,3	6,26	1,01	0,22	
	Группа сравнения	21	6,88	6,67	7,08	0,54	0,099	
HbA1c, %	ГСД (д)	70	5,808	5,7	5,9	0,303	0,049	$P_{1-2}<0,00001$ $P_{1-3}<0,00001$ $P_{1-4}=0,0036$ $P_{2-3}<0,00001$ $P_{2-4}<0,00001$ $P_{3-4}=0,077$
	ГСД (и)	40	6,609	6,33	6,88	0,75	0,13	
	Контроль	17	5,047	4,82	5,26	0,37	0,1	
	Группа сравнения	30	5,37	5,23	5,501	0,25	0,061	

Примечание: 1, 2, 3, 4 — группы исследования

Таблица 3

Показатели коагулограммы у беременных обследованных групп

Варианты	Группы исследования	N, %	Среднее значение, Means	Доверительный интервал (CI)		Стандартное отклонение SD	Стандартная ошибка среднего SEM	Уровень значимости P
				–95 %	+95 %			
Фибриноген, г/л	ГСД (д)	70	4,64	4,37	4,82	0,73	0,087	<b>P<sub>1-2</sub>–0,0028</b> <b>P<sub>1-3</sub>–0,041</b> <b>P<sub>1-4</sub>–0,99</b> <b>P<sub>2-3</sub>–0,011</b> <b>P<sub>2-4</sub>–0,013</b> <b>P<sub>3-4</sub>–0,65</b>
	ГСД (и)	40	5,0	4,72	5,28	0,87	0,139	
	Контроль	17	4,04	3,88	4,44	0,78	0,19	
	Группа сравнения	30	4,54	4,29	4,79	0,66	0,12	
Тромбиновое время, сек	ГСД (д)	70	14,17	13,95	14,40	0,941	0,11	<b>P<sub>1-2</sub>–0,64</b> <b>P<sub>1-3</sub>–0,076</b> <b>P<sub>1-4</sub>–0,59</b> <b>P<sub>2-3</sub>–0,17</b> <b>P<sub>2-4</sub>–0,91</b> <b>P<sub>3-4</sub>–0,23</b>
	ГСД (и)	40	14,08	13,74	14,42	1,065	0,16	
	Контроль	17	13,68	12,99	14,38	1,35	0,32	
	Группа сравнения	30	14,06	13,72	14,39	0,9	0,16	
Протромбиновый индекс, %	ГСД (д)	70	105,67	102,58	108,75	12,93	1,54	<b>P<sub>1-2</sub>–0,23</b> <b>P<sub>1-3</sub>–0,84</b> <b>P<sub>1-4</sub>–0,15</b> <b>P<sub>2-3</sub>–0,08</b> <b>P<sub>2-4</sub>–0,56</b> <b>P<sub>3-4</sub>–0,22</b>
	ГСД (и)	40	112,05	108,14	115,95	12,2	1,9	
	Контроль	17	104,9	94,56	115,24	20,11	4,87	
	Группа сравнения	30	110,1	104,53	115,66	14,9	2,72	
Индекс АПТВ	ГСД (д)	70	0,87	0,858	0,89	0,06	0,008	<b>P<sub>1-2</sub>–0,14</b> <b>P<sub>1-3</sub>–0,22</b> <b>P<sub>1-4</sub>–0,48</b> <b>P<sub>2-3</sub>–0,9</b> <b>P<sub>2-4</sub>–0,56</b> <b>P<sub>3-4</sub>–0,56</b>
	ГСД (и)	40	0,85	0,829	0,87	0,06	0,011	
	Контроль	17	0,84	0,777	0,92	0,13	0,033	
	Группа сравнения	30	0,86	0,83	0,89	0,08	0,01	
МНО	ГСД (д)	70	0,97	0,962	0,99	0,067	0,008	<b>P<sub>1-2</sub>–0,12</b> <b>P<sub>1-3</sub>–0,15</b> <b>P<sub>1-4</sub>–0,10</b> <b>P<sub>2-3</sub>–0,69</b> <b>P<sub>2-4</sub>–0,55</b> <b>P<sub>3-4</sub>–0,92</b>
	ГСД (и)	40	0,94	0,92	0,96	0,04	0,007	
	Контроль	17	0,95	0,903	1,00	0,09	0,023	
	Группа сравнения	30	0,9	0,92	0,98	0,07	0,012	
Антитромбин III, %	ГСД (д)	50	93,08	88,53	97,00	15,98	2,26	<b>P<sub>1-2</sub>–0,31</b> <b>P<sub>1-3</sub>–0,007</b> <b>P<sub>1-4</sub>–0,18</b> <b>P<sub>2-3</sub>–0,0054</b> <b>P<sub>2-4</sub>–0,82</b> <b>P<sub>3-4</sub>–0,0073</b>
	ГСД (и)	22	88,93	83,35	94,52	12,59	2,68	
	Контроль	7	105,44	93,95	116,92	14,04	2,86	
	Группа сравнения	27	87,92	83,23	92,61	11,85	2,28	
РФМК, г/л	ГСД (д)	47	12,76	8,83	16,69	13,38	1,95	<b>P<sub>1-2</sub>–0,45</b> <b>P<sub>1-3</sub>–0,64</b> <b>P<sub>1-4</sub>–0,88</b> <b>P<sub>2-3</sub>–0,38</b> <b>P<sub>2-4</sub>–0,58</b> <b>P<sub>3-4</sub>–0,6</b>
	ГСД (и)	22	15,35	10,8	19,9	10,27	2,18	
	Контроль	7	10,2	7,28	13,25	3,22	1,21	
	Группа сравнения	25	13,24	6,34	20,14	16,7	3,34	
Примечание: 1, 2, 3, 4 — группы исследования								

Таблица 4

Показатели сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у беременных обследованных групп

Варианты	Группы исследования	N	Среднее значение, Means	Доверительный интервал (CI)		Стандартное отклонение SD	Стандартная ошибка среднего SEM	p-level
				-95 %	+95 %			
Д-димер, нг/мл	ГСД (д)	51	752,86	649,08	856,63	368,97	51,66	$P_{1-2} = 0,84$ $P_{1-3} < 0,00001$ $P_{1-4} = 0,026$ $P_{2-3} < 0,00001$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} = 0,0087$
	ГСД (и)	21	732,04	482,58	981,51	548,04	119,59	
	Контроль	7	509,28	366,76	651,8	154,1	58,24	
	Группа сравнения	27	636,85	490,25	783,44	370,57	71,31	
Степень агрегации тромбоцитов, %	ГСД (д)	50	83,66	79,14	98,17	15,89	2,24	$P_{1-2} = 0,084$ $P_{1-3} = 0,0041$ $P_{1-4} = 0,87$ $P_{2-3} = 0,0049$ $P_{2-4} = 0,75$ $P_{3-4} = 0,00515$
	ГСД (и)	22	84,45	78,74	100,16	22,87	2,74	
	Контроль	6	68,33	52,92	83,73	14,67	5,99	
	Группа сравнения	28	83,04	75,83	90,25	18,58	3,51	
Скорость агрегации тромбоцитов, %	ГСД (д)	50	89,8	75,27	94,32	15,92	2,25	$P_{1-2} = 0,75$ $P_{1-3} = 0,0062$ $P_{1-4} = 0,161$ $P_{2-3} = 0,0053$ $P_{2-4} = 0,37$ $P_{3-4} = 0,023$
	ГСД (и)	22	88,39	70,12	96,65	18,63	3,97	
	Контроль	6	73,5	54,72	92,4	17,95	7,32	
	Группа сравнения	28	83,82	75,78	91,85	20,71	3,91	
Гомоцистеин, мкмоль/л	ГСД (д)	17	6,87	5,93	7,80	1,81	0,44	$P_{1-2} = 0,59$ $P_{1-3} = 0,043$ $P_{1-4} = 0,82$ $P_{2-3} = 0,0062$ $P_{2-4} = 0,44$ $P_{3-4} = 0,96$
	ГСД (и)	12	7,23	6,17	8,29	1,66	0,48	
	Контроль	6	5,78	4,88	6,68	0,85	0,35	
	Группа сравнения	24	6,74	5,88	7,59	2,02	0,41	
Фактор Виллебранда, ед/мл	ГСД (д)	12	2,46	1,53	3,41	1,501	0,43	$P_{1-2} = 0,012$ $P_{1-3} = 0,032$ $P_{1-4} = 0,74$ $P_{2-3} = 0,0062$ $P_{2-4} = 0,044$ $P_{3-4} = 0,011$
	ГСД (и)	9	2,92	1,65	3,19	1,35	0,11	
	Контроль	4	1,7	1,2	2,25	0,55	0,27	
	Группа сравнения	22	2,44	2,04	2,84	0,9	0,19	

Примечание: 1, 2, 3, 4 — группы исследования

с ГСД, были повышены у пациенток с гестозом и достоверно отличались от показателей контрольной группы. Такая же тенденция значений наблюдалась и в отношении других маркеров сосудисто-эндотелиальной дисфункции (фактора Виллебранда, гомоцистеина, степени и скорости агрегации тромбоцитов) (табл. 4).

Далее мы попытались установить, влияет ли гипергликемия при беременности на состояние систе-

мы гемостаза у женщин с ГСД. Для ответа на этот вопрос проведен корреляционный анализ исследуемых факторов гемостаза и показателей углеводного обмена у беременных обследованных групп. Получена прямая, умеренной силы связь между всеми значениями гликемии ПГТТ и уровнем фибриногена ( $r = 0,37 - 0,43$ ,  $p < 0,05$ ), а также между концентрацией АТ III и данными гликемии ПГТТ через 2 часа (табл. 5). При корреляционном анализе

Таблица 5

Корреляционный анализ между показателями гликемии ПГТТ и коагулограммы исследуемых групп

Варианты	Фибриноген	ПТИ	МНО	Антитромбин III
ПГТТ (гликемия натощак)	$r = 0,3962$ $p = 0,009$	$r = -0,02$ $p = 0,99$	$r = 0,0093$ $p = 0,55$	$r = 0,094$ $p = 0,55$
ПГТТ (гликемия через 1 час)	$r = 0,377$ $p = 0,014$	$r = -0,069$ $p = 0,663$	$r = 0,86$ $p = 0,58$	$r = 0,26$ $p = 0,08$
ПГТТ (гликемия через 2 часа)	$r = 0,4$ $p = 0,009$	$r = -0,1$ $p = 0,511$	$r = 0,16$ $p = 0,3$	$r = 0,335$ $p = 0,03$
HbA1c	$r = 0,431$ $p = 0,006$	$r = -0,1$ $p = 0,49$	$r = 0,25$ $p = 0,1$	$r = 0,2$ $p = 0,19$

Таблица 6

**Корреляционный анализ между показателями гликемии ПГТТ и сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза исследуемых групп**

Варианты	Д-димер	Степень агрегации тромбоцитов	Скорость агрегации тромбоцитов	Гомоцистеин	Фактор Виллебранда
ПГТТ (гликемия натощак)	r - 0,15 p=0,53	r - 0,07 p=0,76	r - 0,048 p=0,84	r - 0,04 p=0,84	r - 0,1 p=0,675
ПГТТ (гликемия через 1 час)	r - 0,23 p=0,33	r - 0,16 p=0,5	r - 0,11 p=0,65	r - 0,1 p=0,65	r - 0,24 p=0,31
ПГТТ (гликемия через 2 часа)	r - 0,08 p=0,735	r - 0,2 p=0,4	r - 0,19 p=0,42	r - 0,012 p=0,03	r - 0,09 p=0,69
HbA1c	<b>r - 0,59</b> <b>p=0,047</b>	<b>r - 0,44</b> <b>p=0,048</b>	r - 0,19 p=0,42	r - 0,16 p=0,48	<b>r - 0,46</b> <b>p=0,042</b>

данных показателей сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза получена прямая, умеренной силы связь между показателями гликированного гемоглобина и уровнем Д-димера, фактором Виллебранда и степенью агрегации тромбоцитов ( $r=0,46-0,59$ ,  $p<0,05$ ) (табл. 6).

### Обсуждение полученных результатов и выводы

В литературе описано нарушение морфологии и функции тромбоцитов (снижение активности NO-синтазы, увеличение производства пероксинитрита), выявленное у беременных с гестационным сахарным диабетом [7, 20, 26]. Повышенная активность тромбоцитов при ГСД может быть фактором, способствующим развитию сосудистых расстройств в дальнейшей жизни [13, 18, 20]. Механизм данных васкулопатий связан с взаимодействием активированных тромбоцитов с молекулами межклеточной адгезии (ICAM, VCAM, селектины), что вызывает локальный тромбоз и воспалительные реакции в сосудистой стенке [26]. Немаловажным фактором активации тромбоцитов является повышение уровня фактора Виллебранда, установленное в настоящем исследовании.

Интересными являются данные Vignini et al., которые установили, что гиперактивация тромбоцитов у пациентов с СД 1 типа увеличивается независимо от степени метаболических нарушений [6]. Все эти изменения могут быть связаны с повышением риска сосудистых заболеваний и венозных тромбоэмболий и могут усугубляться у беременных с нарушениями углеводного обмена [7, 13, 18].

Известно, что гиперфибриногенемия при беременности является физиологическим состоянием, которое обуславливает нормальный кровосберегающий послеродовой процесс. Наш вывод о более высоком уровне фибриногена при ГСД соответствует данным исследователей и подтверждает возможный более высокий риск развития ВТЭ у данного контингента беременных [23, 24].

Закономерным результатом гиперфибриногенемии при ГСД является повышение уровня конечного продукта деградации фибрина Д-димера. Помимо повышения уровня фибриногена, у беременных с ГСД определяется и снижение уровня основного антикоагулянтного метаболита АТ III. Это может вносить дополнительный вклад в развитие тромбозов и нарушения реологии у женщин с расстройствами углеводного обмена при беременности.

Установлено, что уровень гомоцистеина у беременных с ГСД повышается. Это связано с нарушением функции эндотелиоцитов в условиях наличия гликозилирования мембранных белков и активацией белков окислительного стресса.

Важно отметить, что в нашем исследовании нарушения системы гемостаза были напрямую связаны с гипергликемией и зависели от состояния углеводного обмена (данные гликемии ПГТТ, HbA1c).

В условиях повышенной гиперкоагуляции нарушаются реологические свойства крови, что приводит к нарушению процессов микроциркуляции, повреждению эндотелиоцитов с образованием сладж-синдрома и системной вазоконстрикции, особенно в фетоплацентарном комплексе. Прогрессирующий генерализованный спазм сосудов и эндотелиальная дисфункция в дальнейшем могут приводить к развитию гестоза и хронической плацентарной недостаточности [16].

Таким образом, беременные с ГСД входят в группу высокого риска по нарушениям системы гемостаза и возможного риска развития венозных тромбоэмболий. Данные нарушения зависят от состояния углеводного обмена и помимо антикоагулянтной и дезагрегантной терапии требуют адекватной коррекции уровня гликемии.

### Литература

1. Айламазян Э.К., Петрищев Н.Н., Мозговая Е.В. Состояние тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза у больных инсулинзависимым сахарным диабетом, имеющих сосу-

- дистые осложнения, во время беременности // Акушерство и гинекология. — 2000. — № 3. — С. 35–40.
2. *Зайнулина М. С., Мозговая Е. В., Ниаури Д. А.* Диагностическое значение эндотелиограммы у беременных с поздним гестозом и сахарным диабетом // Журнал акушерства и женских болезней. — 1999. — № 3. — С. 22–24.
  3. *Краснопольский В. И., Мельников А. П., Бокарев И. Н.* Современные проблемы нарушений гемокоагуляции в акушерстве // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2010. — № 2. — С. 20–27.
  4. Мембранные рецепторы тромбоцитов: функции и полиморфизм / Воронина Е. Н., Филипенко М. Л., Сергеевичев Д. С., Пикалов И. В. // Вестник ВОГиС. — 2006. — Т 10, № 3. — С. 553–564.
  5. Тромбофилии в акушерской практике: методические рекомендации / М. С. Зайнулина, Е. А. Корнюшина, А. С. Глозов [и др.]; ред. Э. К. Айламазян, В. С. Баранов. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. — 56 с.
  6. Alterations of platelet biochemical and functional properties in newly diagnosed type 1 diabetes: a role in cardiovascular risk? / Vignini A. [et al.] // Diabetes Metab. Res. Rev. — 2011. — Vol. 27. — P. 277–285.
  7. Alterations of sympathetic nervous system, coagulation and platelet function in gestational diabetes / Pöyhönen-Alho M., Joutsu-Korhonen L., Lassila R., Kaaja R. // Blood Coagul. Fibrinolysis. — 2012. — Vol. 23. — P. 508–513.
  8. *Aslan B., Eren N., Cigerly S.* Evaluation of protein C antigen, protein C activity and trombomodulin levels in type 2 diabetic patients // Turk. J. Med. Sci. — 2005. — Vol. 35. — P. 305–310.
  9. *Carr M. E.* Diabetes mellitus. A Hypercoagulable state // J. Diabetes its Complications. — 2001. — Vol. 15, N 1. — P. 44–54.
  10. *Ceriello A., Quattraro A., Dello Russo P.* Protein C deficiency in diabetes patients // Thromb Haemost. — 1990. — Vol. 64. — P. 104–107.
  11. *Cheung N. W., Byth K.* The population health significance of gestational diabetes // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 2005–2009.
  12. Coagulation and fibrinolysis parameters in normal pregnancy and in gestational diabetes / Bellart J. [et al.] // Am. J. Perinatol. — 1998. — Vol. 15. — P. 479–486.
  13. Diabetes mellitus and risk of venous thromboembolism / Stein P. D., Goldman J., Matta F., Yaekoub A. Y. // Am. J. Med. Sci. — 2009. — Vol. 337. — P. 259–264.
  14. Effects of magnesium on platelet aggregation and adhesion: magnesium modulates surface expression of glycoproteins on platelets in vitro and ex vivo / Gawaz M., Ott I., Reininger A. J., Neumann F. J. // J. Thrombosis Haemostasis. — 1994. — Vol. 72. — P. 912–918.
  15. Elevated plasma homocysteine levels in gestational diabetes mellitus / Tarim E. [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2004. — Vol. 83, N 6. — P. 543–547.
  16. Factors predisposing to preeclampsia in women with gestational diabetes / Barden A., Singh R., Walters B. N., Ritchie J. // J. Hypertens. — 2004. — Vol. 22. — P. 2371–2378.
  17. Fibrinogen binding and ADP-induced aggregation in platelets from diabetic subjects / Leet H., Paton R. C., Passa P., Caen J. P. // Thrombosis Research. — 1981. — Vol. 24. — P. 143–150.
  18. Fibrinolytic dysfunction in insulin-resistant women with previous gestational diabetes / Farhan S. [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. — 2006. — Vol. 36. — P. 345–352.
  19. *Gabazza E., Takeya H., Deguchi H.* Protein C activation in NIDDM patients // Diabetologia. — 1996. — Vol. 39, N 12. — P. 1455–1461.
  20. Gestational diabetes affects platelet behaviour through modified oxidative radical metabolism / Mazzanti L. [et al.] // Diabet Med. — 2004. — Vol. 21. — P. 68–72.
  21. *Gray R., Panahloo A., Mohamed-Ali V.* Proinsulin-like molecules and plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) activity in diabetic and non-diabetic subjects with and without myocardial infarction // Atherosclerosis. — 1997. — Vol. 130. — P. 171–178.
  22. *Greer I. A.* Risk factors and diagnosis of VTE in pregnancy // Thromb Res. — 2007. — Vol. 119. — P. 1–8.
  23. Haemostatic and cytokine changes in gestational diabetes mellitus / Abdel Galil [et al.] // Gynecological Endocrinology. — 2011. — Vol. 27, N 5. — P. 356–360.
  24. Hemostasis and levels of cytoadhesion molecules in gestational diabetes / Bendl J., Kvasnicka J., Umlaufova A., Kvasnicka J., Zivny J. // Ceska Gynekol. — 1999. — Vol. 64. — P. 83–86.
  25. Hemostatic abnormalities in diabetes: hematology for the cardiologist / Lakhani M., Kokolis S., Cavusoglu E., Soff G. // Cardiovascular Disease and Diabetes / Eds Clark L. T., McFarlane S. I. — N. Y.: McGraw-Hill Professional, 2006. — P. 402–455.
  26. Impaired platelet function in neonates born to mothers with diabetes or hypertension during pregnancy / Strauss T. [et al.] // Klin. Padiatr. — 2010. — Vol. 222. — P. 154–157.
  27. Increased platelet thromboxane synthesis in diabetes mellitus / Halushka P. V., Rogers R. C., Loadholt C. B., Colwell J. A. // J. Laboratory Clinical Medicine. — 1981. — Vol. 97. — P. 87–96.
  28. Increased tissue factor pathway inhibitor (TFPI) and coagulation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus / Leurs P. B., Van Oerler R., Wolffenbuttel B. H. R., Hamulyak K. // Thrombosis and haemostasis. — 1997. — Vol. 77. — P. 472–476.
  29. Insulin sensitivity and hemostatic factors in clinically healthy 58-year old men / Agewall S., Bokemark L., Wikstrand J., Lindahl A., Fagerberg B. // Thrombosis and haemostasis. — 2000. — Vol. 84. — P. 571–575.
  30. *Jacobsen A. F., Skjeldstad F. E., Sandset P. M.* Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium: a register-based case-control study // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2008. — Vol. 198. — P. 233–237.
  31. *Jokl R., Colwell J. A.* Arterial thrombosis and atherosclerosis in diabetes // Diabetes Metabolism Reviews. — 1997. — Vol. 5. — P. 1–15.
  32. *Kozek E., Katra B., Malecric M.* Visceral obesity and haemostatic profile in patient with type 2 diabetes: the effect of gender and metabolic compensation // Rev. Diabet. Stud. — 2004. — Vol. 3. — P. 122–128.
  33. *Marik P. E., Plante L. A.* Venous thromboembolic disease and pregnancy // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 359. — P. 2025–2033.
  34. *Pandolfi A., Giaccari A., Cilli C.* Acute hyperglycemia decrease plasma fibrinolytic activity and increase PAI-1 // Acta Diabetol. — 2001. — Vol. 38. — P. 71–76.



35. Platelet dysfunction in type 2 diabetes / Vinik A.L., Erbas T., Park T.S., Nolan R., Pittenger G.L. // *Diabetes Care*. — 2001. — Vol. 24. — P. 1476–1485.
36. Platelet eNOS activity is reduced in patients with IDDM and NIDDM / Martina V. [et al.] // *J. Thrombosis Haemostasis*. — 1998. — Vol. 79. — P. 520–522.
37. Platelet functions during continuous insulin infusion treatment in insulin-dependent diabetic patients / Mayfield R.K., Halushka P.V., Wohltmann H.J., Lopes-Virella M. // *Diabetes*. — 1985. — Vol. 34. — P. 1127–1133.
38. Risk factors of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in Korean / Moon H.J. [et al.] // *Korean Circ. J.* — 2005. — Vol. 35. — P. 474–479.
39. Saito M., Kumabashiri I., Jokaji H. The levels of protein C and protein S in plasma in patients with type 2 diabetes mellitus // *Thromb. Res.* — 1988. — Vol. 52. — P. 479–486.
40. The cardiovascular risk factor plasminogen activator inhibitor type 1 is related to insulin-resistance / Potter van Loon B. [et al.] // *Metabolism*. — 1993. — Vol. 42, N 8. — P. 945–949.
41. Total plasma homocysteine correlates in women with gestational diabetes / Idzior-Waluś B. [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2008. — Vol. 278, N 4. — P. 309–313.
42. Trial of repeated low-dose aspirin in diabetic angiopathy / Di Minno G., Silver M.J., Cerbone A.M., Murphy S. // *Blood*. — 1986. — Vol. 68. — P. 886–891.
43. Tschöpe D., Rauch U., Schwippert B. Platelet-leukocyte-cross-talk in diabetes mellitus // *Hormone Metabolic Research*. — 1997. — Vol. 29. — P. 631–635.
44. Value of coagulation function and fibrinolytic system assessment in patients with gestational diabetes mellitus / Liu B.Y.

[et al.] // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. — 2007. — Vol. 27, N 1. — P. 35–37.

45. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality / James A.H., Jamison M.G., Brancaccio L.R., Myers E.R. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 194. — P. 1311–1315.

Статья представлена М. С. Зайнулиной,  
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,  
Санкт-Петербург

#### HEMOSTASIS IN PREGNANT WOMEN WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

Kapustin R. V., Arzhanova O. N., Shlyakhtenko T. N.,  
Oparina T. I., Komarov Ye. K.

■ **Summary:** Been analyzed and studied the characteristics of hemostasis in pregnant women with gestational diabetes mellitus. Found that for women with disorders of carbohydrate metabolism characterized by increased activity of procoagulant, vascular-platelet hemostasis, and decreased activity of fibrinolytic system. It is shown that the violations of the haemostatic system is directly dependent on the degree of compensation of carbohydrate metabolism and require adequate correction of glycemia. Thus, GDM is an important predictor of hemostatic disorders and possible venous thromboembolism in pregnancy.

■ **Key words:** gestational diabetes mellitus; hemostasis system; venous thromboembolism.

#### ■ Адреса авторов для переписки

Капустин Роман Викторович — аспирант отделения патологии беременности. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.  
**E-mail:** Kapustin.Roman@gmail.com.

Аржанова Ольга Николаевна — д. м. н., профессор, руководитель отделения патологии беременности. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** arjanova\_olga@mail.ru.

Шляхтенко Татьяна Николаевна — к. м. н., с. н. с. лаборатории иммунологии. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.  
**E-mail:** Tatnicshe@mail.ru.

Опарина Татьяна Ивановна — к. б. н., с. н. с. лаборатории биохимии с клинико-диагностическим отделением. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** oparinat@mail.ru.

Комаров Евгений Константинович — д. м. н., в. н. с. отделения патологии беременности. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.  
**E-mail:** iagmail@ott.ru.

Kapustin Roman Viktorovich — postgraduate. Department of pathology of pregnancy. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia.  
**E-mail:** Kapustin.Roman@gmail.com.

Arzhanova Olga Nikolayevna — MD, Professor. Head of the Department of Pathology of pregnancy. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** arjanova\_olga@mail.ru.

Shlyakhtenko Tatyana Nikolayevna — Phd, Senior Researcher. Laboratory of immunology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** Tatnicshe@mail.ru.

Oparina Tatyana Ivanovna — Phd, Senior Researcher. Laboratory of biochemistry. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia.  
**E-mail:** oparinat@mail.ru.

Komarov Yevgeniy Konstantinovich — MD. Main Senior Researcher. Department of Pathology of pregnancy. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** iagmail@ott.ru.