

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

БОШТАН ОЛЕНА МИКОЛАЇВНА

УДК:612.46-06:616-005.1-08:618.3

**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО
СТАНУ НИРОК, КОАГУЛЯЦІЙНОГО ГЕМОСТАЗУ,
СИСТЕМИ ПРОТЕОЛІЗУ ТА ФІБРИНОЛІЗУ ПРИ ГЕСТОЗАХ
ДРУГОЇ ПОЛОВИНИ ВАГІТНОСТІ**

14.01.1 – Акушерство і гінекологія.

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата
медичних наук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Пізній токсикоз вагітних є однією з найскладніших проблем як в практичному, так й в теоретичному акушерстві. В роботах Б.М.Венцовського і співавт. [1990], В.В.Абрамченка [1994], З.К.Айламазяна [1995, 1998], Р.В.Вінницького [1996], В.І.Грищенка [1996] вказується, що гестози зустрічаються в 11,0-16,6% випадків вагітності і залишаються найбільш небезпечним акушерським ускладненням. Перинатальна смертність при гестозах другої половини вагітності сягає 67,0% [Грищенко В.І., 1996].

Не дивлячись на наукові досягнення в цій галузі медицини багатьох вчених колективів, які вивчали різні аспекти патогенезу - Запорожан В.М., Хайт О.В., Низова Н.Н. [1992], Ліпко О.П. [1997], Redman С.W. [1993], їх діагностики - Дзюба Ю.М., Легеніс І.Є. [1996], Дністрянська Г.К. [1996], Кабанько Т. П., Григоренко П.П., Смірнова Н.Н. [1996], Vanhouffe Р.М. [1995], лікування - Вінницький Р.В. [1996], Коломійцева А.Г.[1996],Сахарова І.О. [1996], Жесткова І.В., Тріска Г.В., Тимченко Б.С. [1996], Valentin В.; Laffargue F. [1987] та профілактики - Ганжій І.Ю. [1997], Ліпко О.П. [1997], Чернова Т.К; Андрієнко І.В., Нікітін Д.Ю. [1996], гестози другої половини вагітності залишаються однією з головних причин материнської та перинатальної смертності.

До цього часу широко розповсюджене уявлення про переважне пошкодження при пізніх токсикозах нирок, печінки, плаценти, судинної та імунної систем, оскільки порушення саме їх функціонального стану визначають клінічну картину гестозів. На думку І.С.Гарагулі [1995], Р.В.Вінницького [1996], І.Ю.Ганжія [1997], М.А.Вроун, F.D.Callegy [1994], гестоз - це порушення адаптації всього організму при наявності у жінок екстрагенітальної

патології, психосоціальних стресів, захворювань нирок та інших несприятливих факторів. Тобто гестоз слід розглядати як загальнопатологічний процес, в основі якого лежать порушення мікроциркуляції, регуляції агрегатного стану крові, патологічні процеси в нирках та гіпоксія.

Зміни агрегатного стану крові при гестозах вивчалися в роботах Б.М.Венцовського [1984, 1990], Р.В.Вінницького [1996], Ю.М.Дзюби, І.Є.Легеніса [1996], І.І.Бокарева [1989], Т.М.Братчика [1993], І.В.Жестко-вої [1995], Л.В.Тріски, Б.С.Тимченка [1996], порушення гормональної регуляції перебігу вагітності - в роботах І.Ю.Ганжій [1997], І.С.Гарагуля [1995], Т.М.Дріня [1996], L.Vojvodic, V.Sulovic [1995], функції нирок - в дослідженнях Т.П.Кабанько, П.П.Григоренка [1996], В.В.Ветрова [1995], С.Клара [1987], W.Visser [1994]. Не дивлячись на певні успіхи, у вивченні проблеми гестозів все ще існує ряд невирішених питань, до яких, зокрема, відноситься проблема взаємозв'язку порушень функції нирок зі змінами в системі регуляції агрегатного стану крові.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом завершеної НДР центру науково-медичних досліджень БДМА: "Вивчити деякі загальні закономірності пошкодження нирок при радіаційних, інфекційних, імунних та токсичних нефропатіях з аналізом механізмів гломеруло-тубуло-інтерстиціальної дезінтеграції для розробки патогенетичних способів корекції порушень водно-сольового гомеостазу на різних етапах розвитку ниркової недостатності", планової наукової роботи кафедри нормальної фізіології і центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії "Вивчити вікові особливості взаємозв'язку центральних і периферичних

механізмів регуляції імунологічної реактивності та гемокоагуляційного потенціалу в нормі і при ендо- та екзогенних інтоксикаціях” та планової НДР кафедри акушерства і гінекології з курсом дитячої та підліткової гінекології Буковинської державної медичної академії “Проблеми материнства, дитинства та родини в сучасних соціально-економічних умовах України”, № держреєстрації 0196 U 18907.

Мета дослідження. Розробити патогенетично обґрунтовані способи корекції порушень функції нирок у вагітних з гестозами на підставі аналізу взаємозв’язку між нирковими процесами і змінами в системі регуляції агрегатного стану для оптимізації комплексного лікування.

Завдання дослідження.

1. Вивчити зміни екскреторної, іонорегулюючої, кислотовидільної та інкреторної (секреція урокінази) функцій нирок нирок у вагітних з НРЕ-гестозами.

2. Вивчити зміни гемостазу, протизгортаючої і фібринолітичної систем крові у вагітних з НРЕ-гестозами.

3. Дослідити стан систем необмеженого протеолізу в плазмі крові у вагітних з НРЕ-гестозами.

4. Встановити взаємозв’язок між змінами функціонального стану нирок і порушеннями в системі регуляції агрегатного стану крові та необмеженого протеолізу при гестозах другої половини вагітності на підставі регресійного і багатофакторного кореляційного аналізу.

5. Розробити і патогенетично обґрунтувати застосування ентеросорбції в комплексній терапії гестозів другої половини вагітності.

Предмет дослідження: система регуляції агрегатного стану крові, функціональний стан нирок, система протеолізу та фібринолізу, моніторинговий контроль, лікування пізніх гестозів, статистична обробка.

Об'єкт дослідження: вагітні, роділі, новонароджені.

Методи дослідження: клінічний, клініко-статистичний, біохімічний, радіоімунологічний, кардіотокографія плода, статистична обробка даних.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлено три типи порушення регуляції агрегатного стану крові при гестозах другої половини вагітності, що характеризуються розвитком локальної внутрішньосудинної гемокоагуляції на рівні нирок, системними порушеннями хронометричного і структурного згортання крові внаслідок синдрому ендогенної інтоксикації та переважною активацією тромбоцитарної ланки первинного гемостазу.

Вперше виявлено, що зміни загального потенціалу гемокоагуляції пов'язані зі структурно-функціональними порушеннями нефрону: на судинно-клубочковому рівні - з інтенсивністю ензиматичного лізису фібрину, на канальцевому - з інтенсивністю інтравазального фібриногенеза в ниркових судинах. Встановлена невідома раніше закономірність підвищення ступеню ретенційної гіперазотемії при порушенні інкреторної функції нирок.

Показано, що зміни протизгортаючого потенціалу крові мають зворотню залежність від ступеню протеїнурії. Підтверджений зв'язок гемокоагуляційних зсувів з гіперестрогенемією та гіпопрогестеронемією у вагітних з гестозами.

Доведено, що порушення функціонального стану нирок при гестозах другої половини вагітності виникають за ендогенної інтоксикації, яка розвивається внаслідок надмірної активації систем необмеженого плазмового протеолізу.

Вперше запропоновані критерії оцінки порушень регуляції агрегатного стану крові для диференційованого комплексного лікування гестозів другої половини вагітності. Вперше показано, що застосування ентеросорбції з використанням ентеросгелю сприяє зменшенню функціональних порушень нирок внаслідок зниження інтенсивності тромбіно- і фібриногенезу в системі коагуляційного гемостазу, активації ферментативного фібринолізу, покращення інкреторної функції нирок і зниження функціональної активності тромбоцитів.

Практичне значення одержаних результатів. Визначений діагностичний мінімум критеріїв оцінки гемокоагуляції для встановлення типу порушень регуляції агрегатного стану крові і функції нирок у вагітних з НРЕ-гестозами. Розроблені діагностичні алгоритми основних типів порушення регуляції агрегатного стану крові у вагітних з гестозами. Запропоновано програми диференційованого лікування гестозів другої половини вагітності в залежності від типу порушення регуляції агрегатного стану крові і функції нирок. Розроблено і впроваджено методику застосування ентеросорбції у вагітних з НРЕ-гестозами.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи, проведено аналіз літературних джерел. Здобувач самостійно оволоділа методами біохімічних досліджень, провела набір і обробку фактичного матеріалу, написала всі розділи дисертації,

сформулювала висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дослідження доповідалися на міжнародному симпозіумі “Актуальні питання медичної допомоги населенню” (Чернівці-Ангельхольм, 1996), на 2-му Міжнародно-му медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 1998) підсумкових наукових конференціях співробітників Буковинської державної медичної академії (Чернівці, 1997-1999).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 4 наукових праці із них 3 у фахових наукових виданнях.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 202 сторінках машинописного тексту. Вона складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів досліджень, розділів власних досліджень, аналізу та узагальненню отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел що містить 190 вітчизняний та 114 зарубіжних авторів. Дисертація ілюстрована 25 таблицями та 102 рисунками.

Основний зміст роботи

Матеріал і методи дослідження. Проведено клініко-лабораторне обстеження 131 вагітної з гестозами другої половини вагітності, та 29 практично здорових вагітних. Вагітні розділені на 4 групи: I група (контрольна) - 29 вагітних з нормальним перебігом вагітності, без ознак гестозу та явної соматичної патології; II група - 84 вагітних з гестозами другої половини вагітності; III група - 24 вагітні з пізніми гестозами яким проводилось комплексне лікування гестозу; IV група - 23 вагітних з гестозами другої половини вагітності, які отримували разом з комплексним лікуванням гестозу сорбційну терапію з застосуванням ентеросгелю.

Обстеження вагітних проводилось за єдиною схемою, що включала паспортну частину, дані соматичного та акушерського анамнезу, характеристику перебігу вагітності та пологів, стану новонародженого.

Дослідження функціонального стану нирок проводили за умов спонтанного нічного діурезу.

Кров забирали о 8.00 з ліктьової вени, застосовуючи в якості стабілізатора 0,5 мл безнатрієвого гепарину. Концентрації калію і натрію в сечі та плазмі крові визначали методом фотометрії полум'я на "ФПЛ-1"; білка в сечі - сульфосаліциловим методом [Міхеєва, Богодарова]; креатиніну - реакцією з пікриновою кислотою [Рябов, Наточин] з реєстрацією показників екстинції на фотоколориметрі "КФК-2" і спектрофотометрі "СФ-46" [Мерзон]. Визначення рН сечі проводили на мікробіоаналізаторі "Redelkys" (Угорщина), вміст кислот та аміаку в сечі визначали титрометрично [Рябов, Наточин] з наступним розрахунком показників діяльності нирок [Наточин, Шюк]. Швидкість клубочкової фільтрації (GFR) розраховували за кліренсом ендogenous креатиніну. Для оцінки каналцевого транспорту натрію розраховували абсолютну і відносну його реабсорбцію. Здатність нирок концентрувати та розводити сечу оцінювали за концентраційним індексом натрію (UNa^+/PNa^+) і концентраційним індексом ендogenous креатиніну (Ucr/Pcr), де UNa^+ - концентрація натрію в сечі, PNa^+ - концентрація натрію в плазмі крові. Для інтегральної оцінки транспорту натрію в нирках використовували показники екскреції ($ENa^+=UNa^+ \times V$) і кліренсу натрію ($CNa^+=ENa^+ : PNa^+$).

Розраховували реабсорбцію води.

Стандартизація показників функції нирок досягалася

доведенням їх до одиниці маси тіла (кг) або об'єму клубочкового фільтрату (100 мл).

Для визначення стану тромбоцитарно-судинного і коагуляційного гемостазу, протизгортаючої і фібринолітичної систем кров забирали з ліктьової вени силіконованим шприцем і стабілізували цитратом натрію (9:1), центрифугували при 3000 об/хв і відокремлювали плазму від формених елементів.

Стан тромбоцитарно-судинного гемостазу оцінювали за відсотком адгезивних тромбоцитів, а також за індексом спонтанної агрегації тромбоцитів [Tасolla, Мищенко]. Загальний коагуляційний потенціал крові (час рекальцифікації плазми, протромбіновий і тромбіновий час, активований парціальний тромбопластиновий час), потенційну активність плазміногену, антиплазміни, рівень фібриногену в плазмі крові, активність антитромбіну III, концентрацію розчинних комплексів фібрин-мономеру в крові та продуктів деградації фібрин/фібриногену в сечі, а також урокіназну активність сечі визначали за допомогою наборів реактивів фірми "Simko Ltd" (Україна).

З використанням азореактивів фірми "Simko Ltd" (Україна) застосовували методику визначення ферментативного і неферментативно-го фібринолізу в сечі та плазмі крові. Принцип методу полягає в тому, що при інкубації азофібрину зі стандартною кількістю плазміногену в присутності активаторів та інгібіторів фібринолізу, які містяться в сечі або плазмі крові, утворюється плазмін, активність якого оцінюється за ступенем забарвлення розчину в лужному середовищі, внаслідок лізиса азофібрину, в присутності ϵ -амінокапронової кислоти (неферментативний фібриноліз), або без неї (сумарна фібринолітична активність).

Різниця між ними відзеркалює стан ферментативного фібринолізу [Кухарчук]. За аналогічним методом, але без використання плазміногену і ϵ -амінокапро-нової кислоти, визначали протеолітичну активність плазми крові і сечі, використовуючи колорогенні сполуки: азоальбумін (лізис низькомолекулярних білків), азоказеїн (лізис великомолекулярних білків), та азокол (лізис колагену).

При дослідженні активності антитромбіну III в плазмі крові: розведену цитратну плазму інкубували зі стандартною кількістю тромбіну з активністю 10 NIH/мл (частина тромбіну при цьому з'єднується з антитромбіном III), потім за часом згортання фібриногену визначали залишкову активність тромбіну.

При дослідженні концентрації фібриногену в плазмі крові до розбавленої цитратної плазми додавали розчин тромбіну і відмічали час утворення фібринового згустку. При надлишку тромбіну час утворення згустку залежить від концентрації фібриногену, котру визначали по калібровочній кривій.

Для визначення активності фактора XIII фіксували час розчинення згустку плазми в щавелевокислій сечовині після інкубації плазми з моноіодоцтовою кислотою, котра блокує активність фактора XIII. При цьому час розчинення згустку залежить від активності фактора Лакі-Лорана в досліджуваній плазмі.

Визначення Хагеман-залежного фібринолізу проводили за спроможністю активованного каоліном фактора XII перетворювати плазміноген у плазмін.

При визначенні потенційної активності плазміногену визначали час лізису еуглобулінового згустку плазми крові при

додатковій стимуляції фібринолітичного процесу стрептокіназою.

Визначення розчинних фібрин-мономерних комплексів в плазмі крові та ранніх продуктів деградації фібрин/фібриногену в сечі проводили за аналізом їх рецепторної взаємодії зі спеціальним штамом золотистого стафілококу, яку враховували візуально за аглютинацією бактеріальних клітин.

Кількість антиплазмінів в плазмі вимірювали у відсотках гальмування активності плазміну

Для визначення активованого парціального тромбoplastинового часу фіксували час рекальцифікації безтромбоцитарної плазми після стандартизованої контактної (каоліном) та фосфоліпідної (кефаліном) активації згортання крові.

Дослідження часу рекальцифікації проводили на цитратній плазмі, отриманій після центрифугування крові протягом 5 хвилин при 1500 об/хв.

Антитриптична активність крові визначалася різницею між активністю проби, яка містила стандартну кількість трипсину, і активністю проби, в котрій частина ферменту зв'язувалася інгібіторами сироватки.

Визначення оптичної щільності проводили проти дистильованої води. Кількість інгібіторів виражали в %% гальмування активності трипсину досліджуваної сироватки по відношенню до нормальної.

Для визначення урокіназної активності сечі проводили інкубацію плазміногена із сечею (котра містила урокіназу), внаслідок чого відбувалася активація профермента в активний плазмін, активність якого визначали за ступенем лізису азофібрину.

Вміст гормонів (естрадіол, естріол, прогестерон) визначали

радіоімунологічно з використанням наборів реактивів АН Біларусі.

Вміст у плазмі крові молекул середньої маси та імунних комплексів вивчали за методикою Н.А.Белякова та співавторів [1987].

Статистична обробка отриманих даних проведена на РС IBM 586 за допомогою “Excel-7” і програми “Statgraphics” (США).

Основні результати дослідження. При аналізі результатів дослідження функціонального стану нирок серед вагітних основної групи (84 жінки) за методом дискримінантного аналізу були виділені 3 різних групи, які вірогідно відрізнялися за показником швидкості клубочкової фільтрації і концентрації креатиніну в плазмі крові. В першій групі (33 вагітних) рівень клубочкової фільтрації складав від 60 до 80 мл/хв при концентрації креатиніну в плазмі крові більше 110 мкмоль/л, в другій - 70-90 мл/хв і 75-85 мкмоль/л, в третій - 120-140 мл/хв і 70-80 мкмоль/л, відповідно. В свою чергу, вагітні першої групи були поділені на підгрупи “А” (16 жінок) і “В” (17 жінок) - за даними дискримінантного аналізу хронометричні показники гемокоагуляційного потенціалу в них були статистично неоднорідними ($p < 0,001$).

В обох підгрупах (таб.1) концентрація креатиніну в плазмі крові майже в 2 рази перевищувала контрольний рівень, а швидкість клубочкової фільтрації була нижчою за контроль в 2,15 та 1,70 рази, відповідно. В підгрупі А реабсорбція води знижувалася відносно контролю на 17,09%, в підгрупі В - на 9,86%. Разом з тим, інтенсивність канальцевого транспорту води була вірогідно вищою у вагітних підгрупи В. Концентраційний індекс ендogenous креатиніну знижувався як в підгрупі А, так і в підгрупі В, що свідчить про порушення функції концентраційного апарата нирок у

вагітних жінок з гестозами. Концентрація білка в сечі була вищою за контроль в обох підгрупах, а рівень протеїнурії перевищував контрольні показники в 3,53 і 1,92 рази, відповідно. Слід зазначити, що стандартизована за об'ємом клубочкового фільтрату екскреція білка в підгрупі А була на 84,04% більшою, ніж у жінок підгрупи В.

Таблиця 1

**Характеристика екскреторної функції нирок у жінок з гестозами
1 групи ($x \pm Sx$)**

Показники, що вивчалися	Контроль, n=29	Підгрупа А, n=16	Підгрупа В, n=17
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	76,00±2,51	149,81±8,35 p<0,001	149,77±6,77 p<0,001
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв	126,92±2,11	59,08±2,06 p<0,001	74,49±3,12 p<0,001 p ₁ <0,001
Реабсорбція H ₂ O, %	96,19±1,62	79,10±1,05 p<0,001	86,33±1,63 p<0,001 p ₁ <0,001
Концентрація білка в сечі, г/л	0,070±0,001	0,120±0,020 p<0,02	0,140±0,040 p<0,02
Стандартизована екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,49±0,08	1,73±0,21 p<0,001	0,94±0,08 p<0,001 p ₁ <0,001
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од.	119,69±7,05	75,31±8,36 p<0,001	89,54±9,04 p<0,001

Примітка

p - ступінь вірогідності різниць показників в порівнянні з контролем

p₁ - ступінь вірогідності різниць показників в підгрупах А і В

n - число спостережень

Дані щодо характеристики ниркового транспорту натрію наведені на таблиці 2.

Таблиця 2

**Характеристика іонорегулюючої функції нирок у жінок з
гестозами 1 групи ($x \pm Sx$)**

Показники, що вивчалися	Контроль, п=29	Підгрупа А, п=16	Підгрупа В, п=17
Фільтраційний заряд натрію, мкмоль/л	17,98±0,43	8,47±1,02 p<0,001	10,01±0,73 p<0,001
Абсолютна реабсорбція натрію, мкмоль/хв	16,38±0,41	7,49±1,00 p<0,001	9,09±0,72 p<0,001
Коефіцієнт співвідношення концентрації натрію і калію в сечі, од.	8,16±1,06	3,99±0,52 p<0,001	3,53±0,45 p<0,001
Кліренс натрія, мкл/12 год/кг маси тіла	8,12±1,00	4,94±0,83 p<0,05	5,27±0,61 p<0,05
Стандартизована екскреція натрію, ммоль/100 мл клубочкового фільтрату	0,91±0,06	1,20±0,10 p<0,05	0,95±0,08

Примітка.

p - ступінь вірогідності різниць показників в порівнянні з контролем

n - число спостережень

Фільтраційний заряд натрія знижувався у всіх жінок з гестозами: в підгрупі А - в 2,12 рази, в підгрупі В - в 1,80 рази з відповідним зменшенням абсолютної реабсорбції цього катіону. Коефіцієнт співвідношення концентрацій натрію і калію в сечі відносно контрольного рівня зменшувався у вагітних жінок підгрупи А в 2,04 рази, підгрупи В - в 2,31 рази, що свідчить про активацію антинатрійуретичних систем. Про функціонування нирок в режимі затримки натрію в організмі свідчить також зменшення кліренсу натрія у жінок з гестозами - на 39,16% та 56,53%, відповідно. Тим не менш, у вагітних підгрупи А екскреція натрію, стандартизована за об'ємом клубочкового фільтрату, зростала в 1,32 рази. Цей факт

вказує на пошкодження каналцевих систем транспорту натрія у жінок цієї підгрупи.

Таблиця 3

Характеристика кислотовидільної функції нирок у жінок з гестозами 1 групи ($\bar{x} \pm S_x$)

Показники, що вивчалися	Контроль, n=29	Підгрупа А, n=16	Підгрупа В, n=17
pH сечі	6,47±0,10	6,41±0,16	5,81±0,13 p<0,01 p ₁ <0,01
Екскреція титрованих кислот, ммоль/12 год/кг маси тіла	0,17±0,03	0,23±0,05	0,44±0,06 p<0,01 p ₁ <0,01
Екскреція аміаку, ммоль/12 год/кг маси тіла	0,40±0,04	0,47±0,08	0,68±0,08 p<0,05
Амонійний коефіцієнт, од.	2,59±0,33	3,16±0,64	1,91±0,31
Концентрація активних іонів водню в сечі, мкмоль/л	0,42±0,10	0,95±0,32	2,90±0,71 p<0,05 p ₁ <0,01
Екскреція активних іонів водню, ммоль/12 год/кг маси тіла	3,19±0,54	5,06±1,48	20,69±6,19 p ₁ <0,05
Стандартизована екскреція активних іонів водню, мкмоль/100 мл клубочкового фільтрату	2,51±0,42	10,05±3,06	29,18±8,09 p<0,05 p ₁ <0,05
Стандартизована екскреція титрованих кислот, ммоль/100 мл клубочкового фільтрату	0,14±0,02	0,38±0,06 p<0,01	0,59±0,07 p<0,001 p ₁ <0,05
Стандартизована екскреція аміаку, ммоль/100 мл клубочкового фільтрату	0,32±0,04	0,87±0,13 p<0,01	0,93±0,09 p<0,001

Примітка.

p - ступінь вірогідності різниць показників в порівнянні з контролем;

p₁ - ступінь вірогідності різниць показників в підгрупах А і В;

n - число спостережень.

Кислотовидільна функція нирок характеризувалася (таблиця 3) підвищенням ацидифікації сечі у жінок підгрупи В: рН сечі знижувався внаслідок підвищення екскреції титрованих кислот в 2,6 рази і збільшення екскреції аміаку на 70%. Концентрація в сечі активних іонів водню у вагітних підгрупи В зростала майже в 7 разів, а їх екскреція збільшувалася в 6,5 рази.

Відсутність змін абсолютних величин ниркового кислотовиділення щодо контролю у вагітних з гестозами підгрупи А було пов'язане зі зменшенням кислотного завантаження нефронів. Разом з тим, статистично значуща міжгрупова різниця стандартизованих показників, які характеризують натрій-водневий антипорт, ацидо- та амоніогенез, свідчить про пошкодження каналцевих механізмів ацидифікації сечі у жінок підгрупи А.

В підгрупі А час рекальцифікації плазми крові знижувався на 31,02%, тоді як в підгрупі В спостерігалось його подовження при вірогідній міжгруповій різниці цього показника. Протромбіновий час у жінок підгрупи А не відрізнявся від контрольних даних, тоді як в підгрупі В він збільшувався на 23,83% і перевищував дані вагітних підгрупи А. З боку тромбінового часу, який характеризує фібриногенез, спостерігалися аналогічні зміни.

Реакція фібринолітичної системи на зміни коагуляційного потенціалу крові характеризувалася у жінок підгрупи А підвищенням сумарної фібринолітичної активності плазми крові виключно за рахунок збільшення інтенсивності ферментативного фібринолізу, оскільки неферментативна фібринолітична активність від контрольного рівня не відрізнялася. У вагітних другої підгрупи сумарна фібринолітична активність плазми крові, інтенсивність неферментативного і ферментативного лізису фібрину відповідали

даним контролю.

Зміни фібринолітичної активності плазми крові у жінок підгрупи А супроводжувалися збільшенням концентрації фібриногену в плазмі крові на 16,7% при відсутності змін з боку показників потенційної активності плазміногену і Хагеман-залежного фібринолізу. Навпаки, у жінок другої підгрупи рівень фібриногену в плазмі крові знижувався на 25,01% при суттєвому зменшенні потенційної активності плазміногену та інтенсивності Хагеман-залежного фібриноліза. Усі характеристики фібринолітичного потенціалу крові були значно нижчими у вагітних другої підгрупи.

В обох підгрупах протизсідуючий потенціал крові знижувався : активність антитромбіну III була нижчою за контрольний рівень в підгрупі А в 1,5 рази, в підгрупі В - в 1,6 рази з вірогідною міжгруповою різницею.

Про значну активацію тромбоцитарно-судинного гемостазу у вагітних першої підгрупи свідчило майже дворазове збільшення відсотку адгезивних тромбоцитів та зростання індексу їх спонтанної агрегації в 3,31 рази, в той час як у жінок підгрупи В адгезивна здатність тромбоцитів підвищувалася лише 18,94%, а індекс спонтанної їх агрегації від контрольних показників не відрізнявся. Адгезивно-агрегаційна активність тромбоцитів була значно і вірогідно вищою у жінок підгрупи А.

Порушення регуляції агрегатного стану крові призводили до розвитку внутрішньосудинної гемокоагуляції в обох підгрупах жінок з гестозами концентрація в плазмі крові розчинних комплексів фібрин-мономеру у вагітних підгрупи А в 2,91 рази перевищувала контрольні величини і була в 2,61 рази більшою за контроль у

вагітних підгрупи В. Вміст в крові продуктів деградації фібрин/фібриногену збільшувався в 9,46 рази та в 4,20 рази. Проте активність фактору Лакі-Лорана у хворих першої підгрупи від контролю не відрізнявся, тоді як у жінок підгрупи В активність фібринази зменшувалася в 2,14 рази. Слід зазначити, що у жінок другої підгрупи активність XIII фактору була на 59,83% нижчою, ніж у вагітних підгрупи А, що свідчить про більшу тривалість порушень в них регуляції агрегатного стану крові.

Внутрішньосудинна гемокоагуляція супроводжувалася суттєвим пригніченням урокіназної активності сечі лізис азофібрину в присутності сечі у вагітних першої підгрупи знижувався в 2,54 рази, у жінок другої підгрупи - в 1,92 рази при високому ступені вірогідності міжгрупової різниці.

Ендокринний фон, на якому відбувалися зміни в системі регуляції агрегатного стану крові, характеризувався підвищенням відносно контрольних рівнів концентрацій в плазмі крові естріолу та естрадіолу у всіх жінок з гестозами, тоді як вміст прогестерону, навпаки, був нижчим за контрольні дані, особливо у вагітних першої підгрупи Естроген/прогестероновий коефіцієнт при цьому також був максимальним у жінок підгрупи А ($0,518 \pm 0,012$ од, $3,306 \pm 0,028$ од, $p < 0,001$; $n=45$ та $1,188 \pm 0,010$ од, $p < 0,001$; $n=46$, відповідно). Отже, у жінок з гестозами порушення гемостазу супроводжувалися гіперестрогенемією та гіпопрогестеронемією.

Дані, щодо змін протеолітичної активності крові, наведені у таблиці 4. У жінок з гестозами спостерігалось збільшення лізису низькомолекулярних протеїнів: в 3,38 рази в підгрупі А, та в 3,07 рази в підгрупі В. Ензиматична деградація високомолекулярних білків підвищувалася відповідно в 2,54 рази і в 2,75 рази, тоді як

лізис колагену не змінювався. В обох групах в рівній мірі зменшувалася антитрипсична активність плазми крові, що в цілому призводило до більш ніж триразового збільшення вмісту в плазмі крові молекул середньої маси. У всіх вагітних з гестозами в 2,2 - 2,5 рази підвищувалася концентрація в плазмі крові імунних комплексів. Відсутність вірогідності різниць міжгрупових показників вказує на те, що зміни протеолітичної активності плазми крові не є причиною особливостей порушень функції нирок і регуляції агрегатного стану крові у вагітних першої та другої підгруп.

Таблиця 4

Характеристика протеолітичної активності крові у вагітних з гестозами 1 групи ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники, що вивчалися	Контроль, n=29	Підгрупа А, n=16	Підгрупа В, n=17
Лізис азоальбуміну, E ₄₄₀ /мл/год	1,33±0,15	4,49±0,39 p<0,001	4,08±0,32 p<0,001
Лізис азоказеїну, E ₄₄₀ /мл/год	0,57±0,06	1,45±0,27 p<0,001	1,57±0,38 p<0,01
Лізис азоколу, E ₄₄₀ /мл/год	0,73±0,07	0,82±0,07	0,95±0,09
Антитрипсична активність плазми крові, %	173,83±3,09	123,91±5,51 p<0,001	128,11±5,21 p<0,001
Вміст в плазмі крові молекул середньої маси, E ₂₅₄ /мл	0,241±0,010	0,790±0,040 p<0,001	0,820±0,020 p<0,001

p - ступінь вірогідності різниць показників в порівнянні з контролем;
n - число спостережень

У жінок з гестозом II групи за зниженням швидкості клубочкової фільтрації (без розвитку ретенційної гіперазотемії) відбувається порушення механізмів концентрування сечі, а пошкодження каналцевого відділу нефрону призводять до розвитку

протеїнурії (Таблиця 5).

Таблиця 5

**Характеристика екскреторної функції нирок у жінок з гестозами
II групи ($x \pm Sx$)**

Показники, що вивчалися	Контроль n= 29	Гестоз n= 27
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	76,00 \pm 2,51	81,92 \pm 2,16
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв	126,92 \pm 2,11	75,96 \pm 1,06 p<0,001
Стандартизована екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,49 \pm 0,08	1,20 \pm 0,09 p<0,001
Концентраційний індекс ендогенного креатиніну, од.	119,69 \pm 7,05	64,72 \pm 4,99 p<0,001

Примітка.

p - ступінь вірогідності різниць показників в порівнянні з контролем

n - число спостережень

Дані щодо стану іонорегулюючої функції нирок у жінок з гестозами цієї групи наведені у таблиці 6. Концентрація натрію в сечі та його абсолютна екскреція від контрольних даних не відрізнялись, в той час як стандартизована за об'ємом клубочкового фільтрату екскреція натрію збільшувалася відносно контролю в 1,5 рази, що призводило до зниження концентрації натрію в плазмі крові.

Таблиця 6

**Характеристика ниркового транспорту натрію і калію у жінок з
гестозами II групи ($x \pm Sx$)**

Показники, що вивчалися	Контроль n=29	Гестоз n=27
Концентрація натрію в сечі ммоль/л	113,13 \pm 7,78	108,37 \pm 9,19
Екскреція натрію,	1,15 \pm 0,15	1,01 \pm 0,10

ммоль/12 год/кг маси тіла		
Концентрація натрію в плазмі крові, ммоль/л	141,56±1,24	131,75±0,82 p<0,001
Стандартизована екскреція натрію, мкмоль/100 мл клубочкового фільтрату	0,91±0,06	1,33±0,13 p<0,01

Примітка.

p - ступінь вірогідності різниць показників в порівнянні з контролем

n - число спостережень

У жінок з гестозами II групи порушень ниркового кислотовиділення виявлено не було.

Зміни загального потенціалу гемокоагуляції у жінок з гестозами II групи відповідали таким у вагітних підгрупи А 1-ої групи. Проте, реакція фібринолітичної системи на підвищення гемокоагуляційного потенціалу практично була відсутня: сумарний фібриноліз, неферментативна і ферментативна фібринолітична активність від контрольних рівнів не відрізнялися.

Це супроводжувалося зменшенням протизсідуючого потенціалу крові : активність антитромбіну III була нижчою за контрольний рівень в 1,5 рази.

Про значну активацію тромбоцитарно-судинного гемостазу свідчило збільшення відсотку адгезивних тромбоцитів в 1,63 рази та зростання індексу спонтанної агрегації тромбоцитів на 81,28%. Порушення регуляції агрегатного стану крові призводили до розвитку локальної форми внутрішньосудинної гемокоагуляції у жінок з гестозами другої групи : за незначної тенденції до збільшення концентрації в плазмі крові розчинних комплексів фібрин-мономеру вміст в сечі продуктів деградації фібрин-фібриногену збільшувався на 79%, що супроводжувалась суттєвим

пригніченням урокиназної активності сечі .

У вагітних 3 групи показники функціонального стану нирок від даних контролю не відрізнялися, за виключенням стандартизованої за об'ємом клубочкової фільтрації екскреції білка, яка перевищувала контрольний рівень в 2 рази.

Хронометричні показники тромбіногенезу за зовнішнім і внутрішнім механізмами згортання крові також відповідали контролю, а незначне подовження тромбінового часу супроводжувалося підвищенням ферментативної фібринолітичної активності плазми крові .

Крім того, для хворих цієї групи характерним було незначне зниження активності антитромбіну III за підвищенням адгезивно-агрегаційної здатності тромбоцитів Концентрація естрогенів в плазмі крові від контрольних величин не відрізнялася, але плазмовий вміст прогестерону був значно нижчим, ніж у жінок контрольної групи .

Регресивний аналіз дозволив виявити чисельні корелятивні зв'язки між показниками функції нирок і регуляції агрегатного стану крові, найбільш важливими з яких, на наш погляд, є наступні:

У вагітних з гестозами підгрупи А першої групи (порушення функціонального стану нирок супроводжується підвищенням гемокоагуляції при одночасному збільшенні плазмового фібринолізу і зниженні урокиназної активності сечі) швидкість клубочкової фільтрації негативно залежила від індексу спонтанної агрегації тромбоцитів а вміст в плазмі крові молекул середньої маси був зумовлений зростанням протеолітичної активності плазми крові Концентрація в плазмі крові прогестерону була негативно зв'язана з відсотком адгезивних тромбоцитів. У жінок підгрупи В першої

групи (хронометрична гіпокоагуляція при відсутності реакції з боку плазмового фібринолізу і зниженні урокіназної активності сечі) рівень клубочкової фільтрації прямо-, а концентрація креатиніну в плазмі крові зворотнопропорційно залежали від урокіназної активності сечі.

В цієї групі встановлений також негативний зв'язок між вмістом у сечі продуктів деградації фібрин-фібриногену і канальцевою реабсорбцією натрію .

Активність антитромбіну III змінювалася в зворотній залежності від ступеня протеїнурії .

У вагітних другої групи вміст в плазмі крові молекул середньої маси (МСМ) прямо корелював з інтенсивністю лізису азоальбуміну (ЛАА і зворотно - зі швидкістю клубочкової фільтрації У вагітних третьої групи виявлено закономірне зниження активності антитромбіну III при збільшенні ступеня протеїнурії

Застосування в комплексному лікуванні вагітних з гестозами ентеросорбції (ентеросгель по 1 столовій ложці, розведений в 30 мл. води за 2 години до їжі тричі на день протягом 10 днів) сприяло:

- зниженню концентрації креатиніну в плазмі крові за підвищенням швидкості клубочкової фільтрації збільшенню інтенсивності ниркового транспорту натрію і зменшенню його екскреції зниженню ступеня протеїнурії і підвищенню активності антитромбіну III за зменшенням адгезивно-агрегаційної здатності тромбоцитів .

-зростанню ферментативної фібринолітичної активності плазми крові та урокіназної активності сечі.

Зазначимо, що повної нормалізації показників гемостазу, протеолізу та гормонального фону не відбувалося, проте у жінок з

гестозами спостерігалось значне покращення клінічного перебігу вагітності (зниження набряків, зменшення артеріального тиску і ступеня протеїнурії), зменшення ліжко-дня, знизилась кількість жінок, яким потрібно було проводити дострокове пологовикликання у зв'язку з прогресуванням гестозу. Новонароджені в цій групі мали вищі оцінки по шкалі Апгар і не було перинатальних втрат.

Висновки

1. При гестозах другої половини вагітності порушення регуляції агрегатного стану крові відбуваються за трьома основними типами: локальної внутрішньосудинної гемокоагуляції на рівні нирок, системними порушеннями хронометричного та структурного згортання крові та переважною активацією тромбоцитів внаслідок синдрому ендогенної інтоксикації.

2. Зміни загального потенціалу гемокоагуляції у вагітних з НРЕ-гестозами пов'язані зі структурно-функціональними порушеннями нефрону: на судинно-клубочковому рівні - з інтенсивністю ензиматичного лізису фібрину, на канальцевому - з інтенсивністю інтравазального фібриногенеза в ниркових судинах.

3. Зменшення протизгортаючого потенціалу крові є загальною ознакою усіх типів порушення регуляції агрегатного стану крові і зворотньо корелюють зі ступенем протеїнурії.

4. Надмірна активація тромбоцитарної ланки первинного гемостазу з порушенням екскреторної функції нирок відбувається за значного зростання естроген-прогестеронового співвідношення.

5. Порушення функціонального стану нирок і гемокоагуляційні зсуви при гестозах другої половини вагітності виникають за ендогенної інтоксикації, яка розвивається внаслідок надмірної активації систем необмеженого плазмового протеолізу.

6. Локальні внутрішньониркові порушення фібринолітичної ланки системи регуляції агрегатного стану крові зумовлені пригніченням у вагітних з гестозами інкреторної функції нирок.

7. Застосування ентеросорбції з використанням ентеросгелю сприяє покращенню екскреторної, інкреторної та кислотовидільної функцій нирок, а також ниркового транспорту натрію у жінок з гестозами другої половини вагітності внаслідок зменшення інтенсивності необмеженого протеолізу, тромбіно- та фібриногенезу в системі коагуляційного гемостазу, активації ферментативного фібринолізу і зниження функціональної активності тромбоцитів.

Список праць, опублікованих за темою дисертації

1. Характеристика загального гемостатичного потенціалу і фібринолітичної системи крові у жінок з гестозами// Науковий вісник Ужгородського університету, серія “Медицина”, вип. 11.- 2000. - С.258-260. (у співавт.Юзько О.М., Кухарчук О.Л.)
2. Гестози другої половини вагітності та важкі метали: аналіз причин і наслідків //Вісник морської медицини. - №4(8.) - 1999. - С.104-106.(у співавт. Зальцман Н.К.)
3. Характеристика гормональних змін та первинного

гемостазу у жінок з гестозами другої половини вагітності//Буковинський медичний вісник. - №1. - 2001. - С.207-209.

4. Використання ентеросгелю у комплексному лікуванні пізніх гестозів// Тези доповідей II Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. - Тернопіль, 1998. - С.289.