

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У БЕРЕМЕННЫХ С МАЛЫМИ АНОМАЛИЯМИ СЕРДЦА

Небьшинец Л. М.

Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Структурные изменения, классифицируемые как малые аномалии сердца, являются достаточно частой находкой при проведении эхокардиографии. В настоящее время целый ряд малых аномалий сердца рассматриваются как проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани, распространенность которой в популяции достаточно велика. Указывается также на особенности функционирования системы гемостаза у пациенток с соединительнотканной дисплазией. В ходе исследований были изучены морфометрические параметры и функциональная активность тромбоцитов у беременных с малыми аномалиями сердца.

Ключевые слова: беременность, малые аномалии сердца, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, тромбоциты.

Введение. К малым аномалиям развития сердца (МАС) относятся наследственно обусловленные структурно-метаболические изменения клапанного аппарата сердца и/или его соединительнотканного каркаса, включая магистральные сосуды в виде различных анатомических аномалий, не сопровождающихся гемодинамически грубыми и клинически значимыми нарушениями. Наиболее известными МАС являются пролапсы митрального клапана (ПМК) и аномальные хорды левого желудочка (АХЛЖ), частота

которых в популяции в настоящее время возрастает. В некоторых случаях эти аномалии сочетаются с пролапсами трикуспидального клапана (ПТК), аневризмами сердца, открытым овальным окном, небольшими дефектами межпредсердной и межжелудочковой перегородок. Все МАС в настоящее время хорошо диагностируются при эхокардиографии. В последние годы их все чаще связывают с недифференцированной дисплазией соединительной ткани — нДСТ [1, 2].

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) представляет собой нарушение развития органов и тканей в эмбриогенезе и в постнатальном периоде. Установлено, что морфологической основой ДСТ служит снижение содержания отдельных видов коллагена и/или нарушение соотношения между ними, что ведет к снижению прочности соединительной ткани многих органов и систем. На современном этапе также известно, что фенотипические (внешние) и висцеральные признаки соединительнотканной дисплазии, свидетельствующие о системном вовлечении соединительной ткани, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы, включают в себя ряд признаков дисморфогенеза [2].

Исследования последних десятилетий позволили выявить тесную взаимосвязь между числом внешних признаков нДСТ и количеством МАС: чем больше выражены диспластические изменения соединительнотканного каркаса и клапанного аппарата сердца, тем чаще выявляются у таких пациентов признаки системного вовлечения соединительной ткани. В связи с этим, помимо самостоятельного клинического значения отдельных аномалий, имеет смысл обсуждать взаимосвязь между МАС и наследственными нарушениями соединительной ткани [2, 3].

Из диспластикозависимых изменений сердечно-сосудистой системы наиболее частой аномалией клапанного аппарата сердца и самым распространенным висцеральным маркером нДСТ является пролапс митрального клапана. Так, в частности, ПМК встречается у 17–38 % у женщин репродуктивного возраста и 8–32,9 % беременных. Известно также, что сочетание ПМК с другими проявлениями нДСТ увеличивает частоту осложнений гестации, причем как со стороны соматического состояния здоровья женщины, так и со стороны течения беременности: отмечается повышение частоты преэклампсии, преждевременных родов, аномалий родовой деятельности, а также замедления роста плода и асфиксии новорожденного [2, 4].

Наличие тесной взаимосвязи между состоянием соединительной ткани и состоянием системы гемостаза доказано накопленным в практической медицине опытом клинических наблюдений и результатами многочис-

ленных научных исследований. Часто при описании клинического течения заболеваний, ассоциированных с нДСТ, выявляются особенности функционирования системы гемостаза, обусловленные общим происхождением клеток соединительной и кроветворной тканей из мезенхимы. Частота такого сочетания, по данным научных литературных источников, составляет от 20,2 до 76–79 % [5]. Высокая частота встречаемости и сочетания нДСТ с гемостазиологическими дисфункциями легли в основу учения о гемато-мезенхимальных дисплазиях (З. С. Баркаган, 1985). Таким образом, дисфункция свертывающей системы крови — гемато-мезенхимальная дисплазия — стоит в одном ряду с другими проявлениями нДСТ.

Нормальное функционирование сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза является залогом физиологического течения беременности, поскольку именно первичное звено гемостаза страдает первым при любых отклонениях от нормы в период беременности. Нарушения в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза при патологии беременности могут быть как вторичными, так и первичными. Часто тромбоцитопатии выступают в качестве триггеров, предикторов развития того или иного осложнения беременности. Так было установлено, что хемоаттрактанты, выделяемые тромбоцитами, которые расположены в области инвазии трофобласта, в просвете спиральных артерий матки, существенно ускоряют и оптимизируют процесс плацентации, а сниженная активность этого пула тромбоцитов характерна для женщин с нарушением трофики в системе мать—плацента—плод [6].

Цель работы — изучение морфометрических параметров и функциональной активности тромбоцитов у беременных с малыми аномалиями сердца.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование, в котором приняли участие 50 женщин в сроке 26–28 недель беременности. В основную группу были включены беременные женщины с малыми аномалиями сердца ($n = 22$). Группу сравнения сформировали беременные женщины без малых аномалий сердца ($n = 28$). Обязательным критерием включения было добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Изучались морфометрические свойства тромбоцитов: PLT — общее количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$), MPV — средний объем тромбоцитов (фл), PCT — тромбокрит, доля (%) объема цельной крови, занимаемая тромбоцитами, PDW — ширина распределения тромбоцитов по объему или степень анизозитоза тромбоцитов (фл), P-LCR — количество гигантских (>12 мкм) тромбоцитов (%).

Исследование агрегационной функции тромбоцитов проводили в цельной крови импедансным способом, согласно инструкции производителя, на автоматическом агрегометре Multiplate (Verum Diagnostica, Германия). Повышение импеданса, возникающее в результате прикрепления тромбоцитов к сенсорам, выражается в виде условных агрегационных единиц — AU (aggregation unit), соотнесенных ко времени (min). Одним из рассчитываемых параметров является площадь под агрегационной кривой (area under curve — AUC). На этот показатель оказывают влияние высота кривой и степень ее наклона. Скорость агрегации — максимальный наклон кривой, степень агрегации — высота агрегационной кривой. На агрегатограмме регистрируются два графика (из двух независимых сенсоров тест-ячейки). Программа обрабатывает параметры и выдает среднее значение, регистрируемое с каждого сенсора. Величина AUC (площадь под кривой агрегации) является произведением двух переменных — AU \times min (по оси ординат (y) — агрегация, по оси абсцисс (x) — время агрегации, представленное в минутах). Результаты исследования агрегации тромбоцитов представлены в виде площади под кривой агрегации — AU \times min (агрегационные единицы в минуту). Использовались следующие тесты в анализаторе Multiplate: TRAP — активация рецепторов тромбина на поверхности тромбоцитов и ADP — активация рецепторов аденозиндифосфата на поверхности тромбоцитов.

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием прикладных компьютерных программ Microsoft Excel и Statistica (версия 8.0). Применяли непараметрические методы статистического анализа. Количественные данные представлены в виде Me (QL–QU), где Me — медиана, а (QL–QU) — межквартильный размах (25%

и 75%). Для изучения взаимосвязи между двумя линейными переменными рассчитывался коэффициент корреляции Пирсона (r), величина которого может варьировать в пределах от -1 до $+1$. Интерпретация значений коэффициента корреляции: $r = 0,01-0,3$ — слабая связь; $r = 0,31-0,7$ — умеренная связь; $r = 0,71-0,99$ — сильная связь. При этом положительные значения коэффициента указывают на положительную (прямую) связь (т. е. при увеличении значений одной переменной в среднем возрастают значения и другой переменной), а отрицательные — на отрицательную (обратную) связь (при возрастании одной переменной другая уменьшается). Для установления оптимального порогового значения показателя с учетом последствий ложных решений использовалась характеристическая кривая, отражающая взаимную зависимость ложноположительных и истинно положительных результатов — ROC-анализ. Все различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст женщин, вошедших в исследование, в I и II группах составил 29,5 (25; 30,5) и 30 (28–32,5) лет соответственно, ($p > 0,05$). Не было установлено различий по возрасту наступления менархе в изучаемых группах: возраст менархе составил в среднем 13 (13–15) лет в обеих группах, ($p > 0,05$ между группами). При изучении менструальной функции было отмечено, что нерегулярные менструации регистрировались у 18,2 % женщин обеих групп, ($p > 0,05$ между группами). Вместе с тем обильные менструации — гиперменструальный синдром (код по МКБ-10 N92) — встречались достоверно чаще у беременных с МАС в сравнении с женщинами группы сравнения: у 22 и 8,3 % соответственно, $p = 0,046$

В структуре МАС у обследованных беременных основной группы 25 % составил изолированный пролапс митрального клапана, 17 % — аномально расположенные хорды левого желудочка, 8 % — аневризма межпредсердной перегородки, 50 % (т. е. у каждого второго пациента) — сочетания пролапса митрального клапана и других малых аномалий сердца.

Сопутствующая патология у пациентов, вошедших в исследование, представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Сопутствующая патология у беременных изучаемых групп

Сопутствующая патология	Основная группа	Группа сравнения	<i>p</i>
Болезни органов дыхания + Q67.4 Искривление носовой перегородки	77,3 %	35,7 %	<i>p</i> = 0,004
Патология мочевыделительной системы (в том числе N28.8 Нефроптоз)	59,1 %	50 %	<i>p</i> > 0,05
Болезни щитовидной железы	50 %	21,4 %	<i>p</i> = 0,035
Миопия	40,9 %	57,1 %	<i>p</i> > 0,05
Расстройства вегетативной нервной системы	59,1 %	50 %	<i>p</i> > 0,05
Болезни органов пищеварения + Q44.1 Врожденные аномалии желчного пузыря	77,3 %	28,6 %	<i>p</i> < 0,001
Болезни костно-мышечной системы (M41 Сколиоз, M21.4 Плоская стопа, M51.2 Межпозвоночная грыжа)	63,6 %	50 %	<i>p</i> > 0,05
Варикозное расширение вен нижних конечностей	18,2 %	21,4 %	<i>p</i> > 0,05
Кровотечения в детстве (R04.0 Носовое кровотечение, N92.2 ОМК в пубертатном периоде)	40,9 %	7,1 %	<i>p</i> = 0,011
Аллергические реакции (J30 Аллергический ринит, L50.0 Аллергическая крапивница)	59,1 %	28,6 %	<i>p</i> = 0,03

При анализе данных таблицы было установлено, что у женщин с МАС достоверно чаще встречаются болезни органов дыхания и искривление носовой перегородки, болезни щитовидной железы, болезни органов пищеварения и врожденные аномалии желчного пузыря, кровотечения в детстве, аллергические реакции ($p < 0,05$). Коморбидность — сосуществование двух и/или более заболеваний у одного пациента, патогенети-

чески взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени. Беременные женщины в группе с МАС характеризуются высокой частотой сопутствующей патологии: среднее число коморбидных состояний у них составило 5,7, что оказалось в 2 раза больше, чем у женщин группы сравнения.

Характеристика морфометрических свойств тромбоцитов у женщин обеих групп представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Морфометрические показатели тромбоцитов

Параметр	Основная группа	Группа сравнения	<i>p</i>
Количество тромбоцитов, Plt ($\times 10^9/\text{л}$)	178 (152–202)	216 (170–232)	<i>p</i> = 0,086
PDW (фл)	11,7 (11,0–12,8)	10,2 (9,7–11,5)	<i>p</i> = 0,052
MPV (фл)	10,7 (9,8–10,9)	9,5 (9,4–10,2)	<i>p</i> = 0,041
PCT (%)	0,19 (0,16–0,20)	0,20 (0,17–0,21)	<i>p</i> > 0,05
P-LCR (%)	30,2 (23,5–31,9)	21,2 (19,5–27,0)	<i>p</i> = 0,038

При изучении полученных результатов оказалось, что женщины с МАС в сравнении с пациентами группы сравнения имели достоверно больший средний объем тромбоцитов (MPV) и концентрацию больших тромбоцитов (P-LCR) ($p < 0,05$). Наблюдалась также тенденция к снижению количества тромбоцитов и увеличению ширины распределения тромбоцитов по объему (PDW) у беременных основной группы в сравнении с пациентами без МАС ($0,05 < p < 0,1$).

По данным научной литературы, повышенный MPV коррелирует с повышенной агрегацией тромбоцитов: MPV увеличивается при активации тромбоцитов и превращении их из неактивных дисков в разбухшие сферы с псевдоподиями, в связи с чем, средний объем тромбоцитов является индикатором более крупных реактивных тромбоцитов. Сочетание же повышенного PDW с одновременным увеличением MPV отражает нарастание числа

макротромбоцитов (усиление их продукции), а повышение фракции больших тромбоцитов может являться лабораторным маркером активации тромбоцитарного гемостаза [7].

С помощью ROC-анализа было установлено пороговое значение уровня среднего объема тромбоцитов (рисунок 1) и концентрации больших тромбоцитов (рисунок 2) у беременных с МАС.

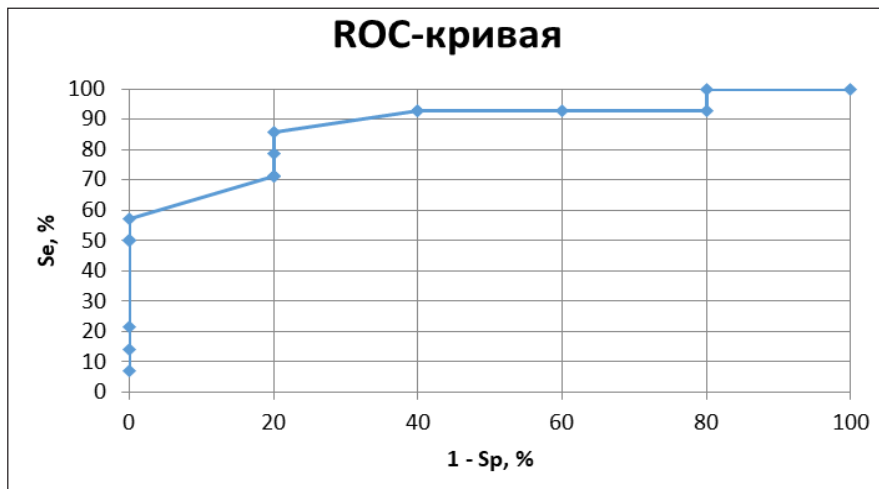


Рисунок 1 — ROC-кривая среднего объема тромбоцитов

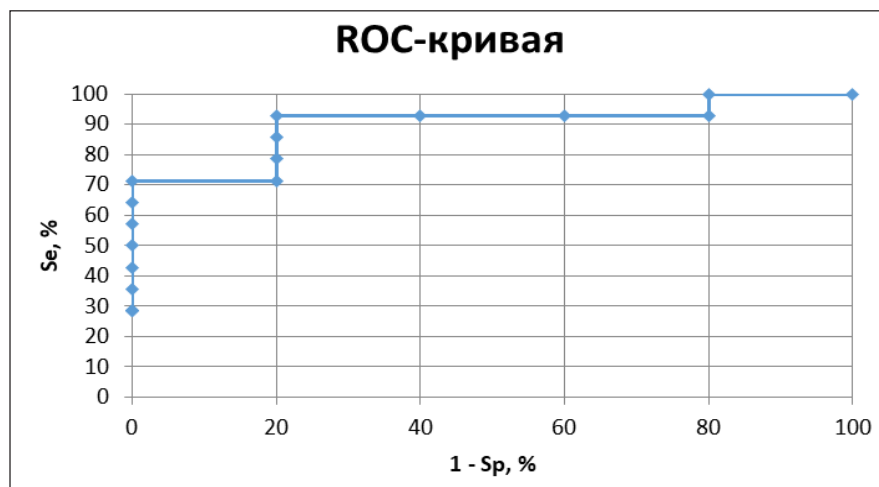


Рисунок 2 — ROC-кривая концентрации больших тромбоцитов

По результатам расчетов площадь под ROC-кривой (рисунок 1) составила 0,88 (AUC = 0,88), что характеризует категорию предложенной модели как «отличная». Имеются достоверные различия у женщин изучаемых групп — $p = 0,015$, доверительный интервал 0,72–1. Установлен оптимальный порог значений среднего объема тромбоцитов в крови равный 10,4 фл. Чувствительность предложенного метода (Se%) — 86 %, специфичность (Sp%) — 80 %.

По результатам расчетов площадь под ROC-кривой (рисунок 2) составила

0,9 (AUC = 0,9), что характеризует категорию предложенной модели как «отличная». Имеются достоверные различия у женщин изучаемых групп — $p = 0,009$, доверительный интервал 0,76–1. Установлен оптимальный порог значений концентрации больших тромбоцитов в крови равный 28,9 %. Чувствительность предложенного метода (Se%) — 93 %, специфичность (Sp%) — 80 %.

Результаты исследования агрегационной функции тромбоцитов представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Функциональная активность тромбоцитов

Параметр	Основная группа	Группа сравнения	<i>p</i>	Референтные значения
TRAP (AU × min)	681 (629–794)	820 (643–956)	<i>p</i> > 0,05	691–1169
ADP (AU × min)	466 (286–726)	620 (383–673)	<i>p</i> > 0,05	383–848

Достоверных различий при анализе результатов исследования агрегационной функции тромбоцитов установлено не было. Однако при изучении структуры показателей TRAP (активации рецепторов тромбина на поверхности тромбоцитов) в сопоставлении с референтными интервалами (сниженное, нормальное или повышенное значение TRAP) оказалось, что у беременных с МАС снижение агрегационной активности с тром-

бином встречалось в 1,5 раза чаще, чем у женщин группы сравнения. Таким образом, выявленные у беременных с МАС нарушения менструального цикла в виде обильных менструаций могут быть обусловлены установленными у них нарушениями функциональной активности тромбоцитов.

Результаты исследования взаимосвязи между переменными представлены в таблице 4.

 Таблица 4 — Корреляция тромбоцитарных параметров и функциональной активности тромбоцитов (*p* < 0,05)

Показатель		Кoeffициент корреляции, <i>r</i> *
Группа сравнения		
Plt	PDW	–0,58
Plt	P-LCR	–0,59
Plt	PCT	0,91
PDW	MPV	0,95
PDW	P-LCR	0,97
PDW	ADP	0,57
MPV	P-LCR	0,97
TRAP	ADP	0,68
Plt	CI**	0,63
Основная группа		
Plt	PCT	0,91
PDW	MPV	0,83
PDW	P-LCR	0,94
MPV	P-LCR	0,94

* *r* = 0,01–0,3 — слабая связь; *r* = 0,31–0,7 — умеренная связь; *r* = 0,71–0,99 — сильная связь.

** CI — коагуляционный индекс (тромбоэластограмма).

В обеих группах имелись прямые сильные связи между количеством тромбоцитов и тромбоцитом, а также между показателями больших форм тромбоцитов и степенью анизоцита (шириной распределения), средним объемом тромбоцитов и показателями больших форм тромбоцитов. Вместе с тем у беременных с МАС отсутствуют ряд зависимостей, установленных у пациентов группы сравнения: обратные связи умеренной силы между количеством тромбоцитов и степенью анизоцитоза, количеством тромбоцитов и показателями больших форм тромбоцитов

(большие тромбоциты, вероятно, молодые формы, их увеличение — риск формирования тромбов). Кроме этого, у пациентов без МАС имеется прямая корреляционная связь умеренной силы между количеством тромбоцитов и коагуляционным индексом, т. е. коагуляционный потенциал крови пациента зависит от количества тромбоцитов, в то время как у беременных основной группы (с малыми аномалиями сердца) данной закономерности установлено не было.

Заключение. Таким образом, в результате проведенного исследования было установ-

лено, что в анамнезе женщины с малыми аномалиями сердца чаще имеют место обильные менструальные кровотечения. Беременные с малыми аномалиями сердца характеризуются большим количеством сопутствующих заболеваний — количество сосуществующих заболеваний у них составило 5,7, что оказалось в два раза больше, чем у пациентов без МАС.

Кроме этого, было установлено, что во II триместре у беременных с МАС отмеча-

ется дизадаптация тромбоцитарного звена гемостаза, выражающаяся в снижении количества тромбоцитов, увеличении морфометрических показателей тромбоцитов на 13–40 %, качественных сдвигах в функциональных тестах тромбоцитарного гемостаза в виде супрессии агрегационной активности с тромбином (снижение TRAP), отсутствии прямой корреляционной зависимости коагуляционного потенциала крови от количества тромбоцитов.

Список цитированных источников

1. Трисветова, Е. Л. Анатомия малых аномалий сердца / Е. Л. Трисветова, О. А. Юдина. — Минск : Белпринт, 2006. — 104 с.
2. Диагностика и лечение наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани : национальные клинические рекомендации / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Белорус. науч. о-во кардиологов, Белорус. гос. мед. ун-т ; [авт.-разраб.: Трисветова Е. Л. и др.]. — Минск : ДокторДизайн, 2015. — 59 с.
3. Гнусаев, С. Ф. Клиническое значение малых аномалий сердца у детей / С. Ф. Гнусаев, Ю. М. Белозеров, А. Ф. Виноградов // Медицинский Вестник Северного Кавказа. — 2008. — № 2. — С. 39–43.
4. Бадриева, Ю. Н. Особенности течения гестации у женщин с пролапсом митрального клапана на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Ю. Н. Бадриева // Современные проблемы науки и образования. — 2015. — № 4. — Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=20495>. — Дата доступа: 20.05.2023.
5. Яшук, А. Г. Функционирование системы гемостаза у беременных на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / А. Г. Яшук, А. В. Масленников, А. А. Ширяев // Практическая медицина. — 2016. — № 1 (93). — С. 37–40.
6. Роль тромбоцитов в реализации репродуктивной функции у женщин / А. Г. Яшук [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2017. — № 17 (4). — С. 20–24.
7. Shape change in human platelets: measurement with a channelyzer and visualisation by electron microscopy / I. A. Jagroop [et al.] // Platelets. — 2000. — Vol. 11, №. 1. — P. 28–32.

Morphometric parameters and functional activity of platelets in pregnant women with minor heart abnormalities

Nebyshynets L. M.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

Structural changes classified as minor heart abnormalities are a fairly common finding during echocardiography. Currently, a number of minor heart abnormalities are considered as manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia, the prevalence of which is quite large in the population. The peculiarities of the functioning of the hemostasis system in patients with connective tissue dysplasia are also indicated. In the course of this work, morphometric parameters and functional activity of platelets in pregnant women with minor heart abnormalities were studied.

Keywords: pregnancy, minor heart abnormalities, undifferentiated connective tissue dysplasia, platelets.

Поступила 19.07.2023