

8. Штин В. П. Особенности костеобразования в зоне диастаза большеберцовой кости при удлинении голени аппаратом Г. А. Илизарова: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 1978. 28 с.

*Анатолий Шулимович БЫШЕВСКИЙ,
Валентина Анатольевна ПОЛЯКОВА,
Сергей Леонидович ГАЛЯН,
Ирина Викторовна РАЛЬЧЕНКО,
Робинзон Григорьевич АЛБОРОВ,
Елена Александровна ВИНОКУРОВА,
Елена Александровна МАТЕЙКОВИЧ,
Алексей Юрьевич РУДЗЕВИЧ,
Майкеш Каиржановна УМУТБАЕВА,
кафедра биохимии
и кафедра акушерства и гинекологии Тюменской
государственной медицинской академии*

УДК 57.052:115:616.151.5

КОРРЕКЦИЯ АНТИОКСИДАНТАМИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ТРОМБИН-ФИБРИНОГЕН ПРИ АКТИВАЦИИ ГЕМОСТАЗА У ЖЕНЩИН

АННОТАЦИЯ. При физиологической беременности, беременности, осложненной поздним гестозом, в родах, послеродовом периоде и при назначении антеовина ускоряется липопероксидация и растет содержание в плазме крови маркеров взаимодействия тромбин-фибриноген. Введение антиоксидантов ограничивает изменения и сокращает период восстановления исходного состояния гемостаза.

During physiological pregnancy, during pregnancy complicated by late gestosis, during parturition period and during puerperal period as well as at anteovin prescribed intaking peroxidation of lipids is accelirating and the contents in a blood plasma of the markers of thrombin-fibrinogen interaction is increasing. The introduction of antioxidants limits changes and reduces the regeneration period of hemostasis initial state.

Введение

В акушерской патологии нередки нарушения гемостаза [1], являющиеся причиной кровотечений [2], тромбозов и тромбозмболий [3]. Достижения клинической гемостазиологии позволяют считать, что массивные кровотечения являются преимущественно коагулопатическими [4]. Поэтому коагуляционные сдвиги при физиологической и осложненной поздним гестозом беременности требуют особого внимания [5]. Уже при легкой степени гестоза почти у всех больных выявляются гемокоагуляционные сдвиги [6] с признаками дезадаптации гемостаза и формированием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови /ДВС/ [7] — патогенетической основы тромбгеморрагических осложнений в родах и послеродовом периоде, занимающих одно из первых мест среди причин материнской смертности [8].

Непосредственная причина ДВС — гипертромбинемия — обусловливается активацией липопероксидации /ЛПО/. Гипоксия при позднем гестозе инициирует

активацию свободно-радикальных процессов и, естественно, ЛПО. Установлена связь между ЛПО и тромбинемией: «гипертромбинемия → активация ЛПО крови → гипертромбинемия → и т. д.» [9]. Антиоксиданты, не влияющие в условиях здоровья на гемокоагуляцию, при активации гемостаза не только ограничивают рост ЛПО, но и агрегацию тромбоцитов, а также гипертромбинемию [6, 10].

Прием оральных контрацептивов, содержащих эстрогены и прогестагены, в частности, антеовина, также сопровождается активацией ЛПО и гемостаза [10].

Все это определило цель исследований: оценить антиоксиданты как средства неспецифической коррекции нарушений гемостаза при беременности (физиологической и осложненной гестозом), родах, послеродовом периоде и на фоне приема орального контрацептива антеовина.

Объекты и методы исследований

Обследованы 2 группы женщин: 1) здоровые небеременные ($26,0 \pm 0,5$ лет) во 2-й фазе менструального цикла и беременные (от 15 лет до 41 года); 2) женщины, получавшие антеовин (их характеристики, динамика состояния и наблюдений приведены при описании результатов).

Гемостаз контролировали тестами, позволяющими оценить интенсивность непрерывного внутрисосудистого свертывания крови /НВСК/, общую свертываемость и прокоагулянтную активность тромбоцитов: 1. Активированное время рекальцификации /АВР/, 2. Активированное частичное тромбопластиновое время /АЧТВ/ [11], 3. Содержание продуктов деградации фибрина /ПДФ/ — индикатора коагуляции и вторичного фибринолиза [12] — определяли по описанию [13], 4. Содержание D-димера — маркера вторичного фибринолиза — определяли методом латексной агглютинации с моноклональными антителами к D-димерам (набор «D-dimer test» фирмы Roche), 5. Содержание РКМФ — показателя коагуляционной активности [12] — определяли феноantroлиновым тестом [14], 6. Концентрацию фибриногена определяли в плазме [15], 7. Количество тромбоцитов в периферической крови [2].

Для оценки агрегации тромбоцитов использовали агрегометр «Биола», индуктор — АДФ, 0,01 мг/мл [16]. Интенсивность спонтанной агрегации /СА/ — по описанию [17]. Фактор P_3 плазмы определяли по Rabiner, Groder [17], фактор P_4 — по действию прогретой бедной тромбоцитами плазмы на тромбин-гепариновое время субстратной плазмы. Общую коагулирующую активность тромбоцитов /ОКАТ/ определяли по их способности изменять время свертывания в тесте АВР [18].

Для оценки ЛПО определяли в тромбоцитах содержания диеновых конъюгатов /ДК/ и продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой /ТБК/ (флуориметр «Биан 130»), антиоксидантную активность оценивали по скорости окисления /СО/ и периоду индукции /ПИ/ [19].

Результаты и обсуждение

Обследованы здоровые небеременные $26,0 \pm 0,5$ лет во 2-й фазе менструального цикла (контроль) и беременные (от 15 до 41 года), разделенные на группы: *контрольная* — здоровые женщины (22) с физиологической беременностью, завершившейся рождением здорового доношенного ребенка через естественные родовые пути; *основная* — беременные женщины, разделенные на 3 подгруппы: а) женщины (30) с гестозом легкой степени до лечения; б) женщины (33) с гестозом легкой степени, которые получали обычное лечение (гипотензивные, седативные, спазмолитические и мочегонные средства, препараты железа, витамины С, B_1 , B_{12} , B_6 , глюкозу, рибоксин, кокарбоксылазу, актовегин, эуфиллин); в) женщины (30) с гестозом легкой степени, которые наряду с обычным лечением получали комбинацию витаминов А, Е, С, Р.

ЛПО и гемостаз при гестозе. У здоровых беременных была несколько ускорена ЛПО и снижен антиоксидантный потенциал (рост содержания ДК, увеличение СО), слабо выражена активация тромбоцитов (увеличение СА, АДФ-АГ, высвобождение ф. Р₄) при неизменявшемся их числе. Не изменена и общая свертываемость, хотя содержание ПДФ, РКМФ и D-димеров несколько возросло, а к концу наблюдений упал уровень ФГ.

У беременных с гестозом после обычной терапии степень прироста интенсивности липопероксидации и степень снижения антиоксидантной активности существеннее: заметнее увеличилось содержание липопероксидов (ДК и ТБК), сократился период индукции /ПИ/ и увеличилась скорость окисления /СО/. У пациенток с гестозом, которые получали наряду с обычным лечением комбинацию витаминов, все показатели, исключая спонтанную агрегацию /СА/, выровнялись с их значениями у здоровых небеременных женщин (СА снизилась по сравнению с пациентками, получавшими обычное лечение, но не достигла контрольной величины).

При гестозе легкой степени активация ЛПО существенна, значительно активированы и тромбоциты, повышается общая свертываемость крови и интенсивность НВСК.

Дополнение традиционного лечения витаминами-антиоксидантами сопровождается нормализацией всех изменившихся показателей состояния липопероксидации и гемостаза.

ЛПО и гемостаз у женщин перед родами и после них. Наблюдались 84 женщины репродуктивного возраста (16–42 лет) без экстрагенитальных заболеваний, среди них первородящих больше, чем повторнородящих. Учитывались результаты изучения гемостаза и ЛПО у женщин с головным предлежанием и продольным положением плода (71 женщина). Пробы брали за 1–2 суток перед родами и на 3–4 после них. Беременность у 95,5% завершилась родами через естественные родовые пути (продолжительность — $10,2 \pm 1,7$ ч). Роды и послеродовой период — без осложнений. Родилось 26 доношенных и здоровых детей ($8,2 \pm 0,8$ балла по шкале Апгар).

Наряду с обычной терапией половина наблюдавшихся получала витамины А, Е, С и Р ежедневно за 2 дня до родов и после них (дозировки прежние).

ЛПО и гемостаз у здоровых беременных перед родами активированы в небольшой степени: повышено содержание ДК, уровень ТБК, период индукции и скорость окисления не изменены, об активации гемостаза свидетельствуют небольшое повышение ОКАТ, скорости высвобождения фактора Р₄ и некоторый рост уровня РКМФ и D-димеров.

После родов (3–4 дни) активированы обе системы: ускорена ЛПО (рост уровня ДК и ТБК), снижена антиоксидантная активность (укорочение ПИ и рост СО), активированы тромбоциты (по всем показателям), повышен уровень маркеров внутрисосудистого свертывания (ПДФ, РКМФ и D-димеров). Причем сдвиги достоверны относительно контроля и относительно показателей, найденных у беременных перед родами.

У женщин, получавших дополнительно комбинацию витаминов, изменений относительно контроля не найдено, хотя активность НВСК у них ниже, чем после родов у лиц, не получавших витамины, что относится и к другим определявшимся показателям.

ЛПО и гемостаз у женщин, получавших антеовин на фоне антиоксидантного комплекса селмевита и без него. Обследовали женщин, получавших двухфазный оральный контрацептив антеовин (комбинация этинилэстрадиол-левоноргестрел, по 0,05 мг каждого в таблетках 1-й фазы, 0,05 мг этинилэстрадиола и 125 мг левоноргестрела в таблетках 2-й фазы). Ранее установлено, что антеовин ускоряет ЛПО [20] в связи с присутствием в его составе этинилэстрадиола и левоноргестрела [21].

Женщин попарно относили к группе *сравнения* или *основной*. Женщины группы *сравнения* получали только антеовин, женщины *основной* группы одновремен-

но с антеовином получали селмевит (1 таблетка в день первые три недели цикла, перерыв на 7 дней и повторение в течение каждого цикла). Пробы брали до приема антеовина (65 женщин), после 3-х циклов — 51 (24 из группы сравнения и 27 — из основной), после 6-ти циклов — 47 (25 и 22), после 8-ми циклов обследованы 32 женщины (15 и 17).

ЛПО была активирована, а антиоксидантный потенциал снижен после 1-го цикла у женщин, принимавших антеовин без селмевита (прирост содержания ДК и ТБК, укорочение ПИ и рост СО). После 6-го и особенно 8-го циклов это стало заметнее. При одновременном приеме селмевита изменения не возникли. Более того, на фоне селмевита ЛПО замедлилась — падало содержание ДК и ТБК-продуктов, а также СО, удлинялся ПИ.

Активность тромбоцитов на фоне антеовина возрастала отчасти уже после 1-го цикла, и по всем показателям — после 6-и и 8-и циклов (рост ОКАТ, агрегации спонтанной и АДФ-индуцированной, высвобождения факторов P_3 и P_4). При одновременном приеме селмевита это не происходило.

Общая свертываемость крови при приеме антеовина также возросла: укорочение АВР после 1-го цикла, еще более заметное — после 6 и 8 циклов (укорочение АЧТВ после 6 и 8 циклов).

На фоне селмевита антеовин не вызвал укорочения показателей общей свертываемости, а АВР после 3, 6 и 8 циклов даже удлинилось, как это наблюдали в эксперименте при введении антиоксидантов [21]. Несколько удлиненным (после 6 и 8 циклов) у этих женщин было и АЧТВ.

Особенно заметны на фоне антеовина и антеовина с селмевитом различия в изменении уровня индикаторов постоянного внутрисосудистого свертывания крови:

- прием антеовина сопровождался прогрессирующим при увеличении числа циклов приростом содержания ПДФ, РКМФ, D-димеров и реакции высвобождения;
- при приеме антеовина и селмевита уровень ПДФ, РКМФ и D-димеров оставался равным контрольным значениям в течение всего срока наблюдений.

Таким образом, прием антеовина привел к прогрессирующему нарастанию интенсивности ЛПО, сопровождающемуся снижением антиоксидантной активности, увеличением прокоагулянтной активности тромбоцитов, общей свертываемости крови и ускорением НВСК.

Ускорение НВСК имеет компенсированный характер, о чем свидетельствует неизменяющееся количество тромбоцитов и фибриногена в течение всего срока наблюдений. Однако не исключено слабо выраженное потребление тромбоцитов, так как на фоне селмевита их содержание повысилось после 8-ми циклов, а у принимающих только антеовин не изменилось. Аналогичное предположение можно высказать и относительно фибриногена: известно, что его уровень повышается при введении половых стероидов, входящих в состав антеовина [22], в наших же наблюдениях он остался прежним.

Выводы

1. При состояниях, характеризующихся ускорением липопероксидации и снижением антиоксидантного потенциала в тромбоцитах (физиологическая беременность, осложненная поздним гестозом беременность, роды и послеродовой период, прием оральных контрацептивов, содержащих эстрогеновый и прогестагеновый компоненты), повышено содержание в плазме крови маркеров внутрисосудистого свертывания.

2. Введение антиоксидантов при состояниях, сопровождающихся активацией липопероксидации, снижением антиоксидантного потенциала в тромбоцитах и ростом уровня в плазме маркеров непрерывного внутрисосудистого свертывания крови ограничивает эти сдвиги и сокращает период восстановления исходного состояния гемостаза.

3. Связь между перекисным окислением липидов и непрерывным внутрисосудистым свертыванием крови реализуется через тромбоциты, сдвиги липопероксидации в которых предшествуют по времени увеличению их прокоагулянтной активности, что в свою очередь предшествует интенсификации внутрисосудистого свертывания крови.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Серов В. Н., Стрижаков А. Н., Маркин С. А. Практическое акушерство. Руководство для врачей. М., 1989. 511 с.
2. Бурдули Г. М., Айрекат Х. Д. Клинические особенности массивных акушерских кровотечений // Современные проблемы диагностики и лечения нарушений репродуктивного здоровья женщины: Сб. трудов. Ростов-н/Д., 1994. С. 107.
3. Просвирякова И. Г., Макацария А. Д. Синдром Пелжета-Шреттера и сочетанный дефицит ингибиторов свертывания крови — антитромбина III и протейна C // Акуш. и гин. 1990. № 3. С. 61–63.
4. Репина М. А., Федорова З. Д., Коньчева Е. А. и др. Значение исследования системы гемостаза при беременности в профилактике акушерских кровотечений // Акуш. и гин. 1991. № 3. С. 18–22.
5. Савельева Г. М., Дживселегова Г. Д., Шалина Р. И., Фирсов Н. Н. Гемореология в акушерстве. М., 1986.
6. Полякова В. А. Патогенетическое обоснование применения антиоксидантов для профилактики тромбгеморрагических нарушений при беременности, родах, в послеродовом и послеоперационном периодах: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1994. 43 с.
7. Finsberg J. S., Hirsh J. Anticoagulants during pregnancy // Fnnu. Rev. Med.: Selec. Ter. Clin. Sci. Vol. 40. Palo Alto (Calif.), 1989. P. 79–86.
8. Кулаков В. И., Мурашко Л. Е., Бурлев В. А. Клинико-биохимические аспекты патогенеза гестоза // Акуш. и гин. 1995. № 6. С. 3–4.
9. Ральченко И. В. Роль тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов в реализации связи между гемостазом и перекисным окислением липидов. Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Уфа, 1998. 43 с.
10. Шевлюкова Т. П. Гемокоагуляционные сдвиги у больных миомой матки до и после операции, их коррекция витаминами-антиоксидантами // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 1996. 24 с.
11. Детинкина Г. Н., Дынкина И. М., Торин Ж. Н., и др. Предложения по унификации методов исследования системы гемостаза // Лаб. дело. 1984. № 3 и 4. С. 140–143, 225–232.
12. Wada H., Minamikawa K., Wakita Y. e. a. Hemostasis study before onset of disseminated intravascular coagulation // Am. J. Hematol. 1994. 43. P. 265–275.
13. Бышевский А. Ш., Мухачева И. А., Шафер В. М. Способ определения содержания продуктов деградации фибрина в плазме // Авторское свидетельство на изобретение № 1659855. Бюл. № 24. 30.06.1991.
14. Момот А. П., Елыкомов В. А., Баркаган З. С. Методика и клиническое значение паракоагуляционного фенантролинового теста // Клин. лабор. диагностика. 1999. № 4. С. 17–20.
15. Бышевский А. Ш., Мохнатов В. Метод определения антиплазмина в сыворотке крови // Система свертывания крови и фибринолиза. Киев, 1969. С. 220–221.
16. Габбасов З. А., Попов Е. Г. и др. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов // Лаб. дело. 1989. С. 15–18.
17. Балуда В. П., Баркаган З. С., Гольдберг Е. Д. и др. Лабор. методы исследования системы гемостаза. Томск, 1980. 310 с.
18. Бышевский А. Ш., Соловьев В. Г., Селиванова И. В. Патент № 2061953 на «Способ количественного определения общей коагуляционной активности тромбоцитов». Публикация в Бюл. № 16. 10.06.1996.
19. Ушкалова В. Н., Иоанидис Н. В., Деева З. М. и др. Комплексный анализ липидов крови спектрофотометрическим, флуорометрическим и кинетическим методами // Лаб. дело. 1987. № 6. С. 446–460.
20. Юдин В. В. Влияние антеовина на гемостаз у женщин при угнетении ПОЛ // Научн. вестник ТГМА. 2002. № 5. С. 80–81.

21. Шаповалов П. Я. Влияние эстрогена (этинилэстрадиола) и гестагена (левоноргестрела) на гемостаз // Тромбоз, гемостаз и реология. 2000. № 2 (2). С. 28–33.
22. Tsakok F. H., Koh S., Ratnam S. S. Effects of oral contraceptives containing 50 microgram estrogen on blood coagulation in non-Caucasian women // Contraception, 1980a. 21. № 5. P. 505–527.

*Николай Яковлевич ПРОКОПЬЕВ —
профессор кафедры управления
физической культурой и спортом,
доктор медицинских наук*

УДК 616.7-085.825.1

ПЛОСКОСТОПИЕ У ДЕТЕЙ

АННОТАЦИЯ. В статье приводятся сведения о причинах возникновения, клинической картине, диагностике и лечении плоскостопия.

The author focuses upon reasons, clinics, diagnosis and treatment of platypodia.

Актуальность исследования

Ходьба человека — сложный циклический процесс, совершающийся за счет работы большого количества мышц рук, ног и туловища. Стопа является дистальным сегментом нижней конечности и с точки зрения биомеханики имеет функционально целесообразное анатомическое строение. Только у человека имеется сводчатое строение стопы. Частой патологией (40%) опорно-двигательного аппарата у детей является плоскостопие, причина возникновения которого и до настоящего времени неясна, что вызывает серьезное беспокойство за полноценное физическое развитие молодого поколения [1–7]. Рентгеноанатомическое строение стопы у здорового человека достаточно хорошо изучено [8–11], чего нельзя сказать о лицах, имеющих плоскостопие.

Цель исследования: изучение рентгенологических и клинических особенностей стоп у детей с плоскостопием.

Материал и методы исследования

Плантографическим и рентгенологическим методом [1, 12, 13], проведено обследование 286 детей в возрасте от 2 до 11 лет. По рентгенограммам в прямой и тыльно-подошвенной проекциях определяли положение пяточной и таранной костей и их взаимоотношение. Измеряли таранно-большеберцовый и таранно-пяточный углы [8, 10]. В боковой поверхности определяли: ось таранной и пяточной костей, пяточно-опорный, таранно-опорный, пяточно-таранный углы, угол наклона первой плюсневой кости. О высоте свода стопы судили по размерам таранной, ладьевидной и кубовидной костей. Результаты исследования оценивали в индексах — процентном отношении высоты к продольной длине стопы [8, 16]. Измерения углов отклонения и индексов стопы в норме и у детей с плоскостопием приведены в табл. 1.

Результаты исследования показывают, что рентгенологическое строение стопы у детей с плоскостопием имеет несколько отличий от стопы здоровых детей, выражающееся в уменьшении значений пяточно-опорного, таранно-опорного и