

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

На правах рукописи

УДК 616.12-008.331.1:616.151.5-005.3-084

Караманян Артур Араратович

**ПРОФИЛАКТИКА РЕАЛИЗАЦИИ ХРОНИЧЕСКОГО
ДВС-СИНДРОМА У ЖЕНЩИН С ТЯЖЁЛОЙ
ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ**

**Магистерская диссертация
на соискание академической степени магистра**

5А 51 01 01 – Акушерство и гинекология

**Научный руководитель: д.м.н.,
профессор Каримов А. Х.**

Ташкент 2014

АННОТАЦИЯ

**на магистерскую диссертацию Караманян Артура Араратовича
на тему: «Профилактика реализации хронического ДВС-синдрома у
женщин с тяжёлой преэклампсией»
кафедры Акушерства и гинекологии ВОП ТМА**

Актуальность работы. Тяжёлая преэклампсия является тяжелейшим осложнением беременности и занимает лидирующую позицию среди всех причин материнской и перинатальной смертности. Частота тяжёлой преэклампсии в популяции колеблется от 7 до 22% (Кулаков В.И., 2005). Материнская смертность от кровотечений и геморрагического шока, часто развивающихся вследствие кровотечения на фоне тяжёлой преэклампсии с нарушением свертывания крови, занимает одно из лидирующих мест и не имеет тенденции к снижению.

Цель работы: на основании клинико-биохимических исследований провести антенатальную профилактику хронического ДВС-синдрома при тяжёлой преэклампсии.

Задачи исследования:

1. Изучить преморбидный фон и течение беременности у женщин с тяжелой преэклампсией.
2. Изучить показатели хронического ДВС-синдрома при тяжёлой преэклампсии во время беременности, родах и послеродовом периоде.
3. Изучить эффективность терапии препаратом транексамовой кислоты с целью профилактики реализации хронического ДВС-синдрома у беременных с тяжёлой преэклампсией.

Объект исследования: 60 беременных, которые были разделены на 3 группы:

- 1 группа – 20 беременных с традиционным лечением тяжёлой преэклампсии.

2 группа – 20 беременных – с традиционным лечением тяжёлой преэклампсии и добавлением к терапии транексамовой кислотой.

3 группа – 20 беременных с физиологическим течением беременности (контрольная группа).

Методы исследования: общеклинические, лабораторные методы, гемостазиограмма, время свёртывания крови, офтальмоскопия, статистические методы.

Научная новизна: на основании полученных результатов клинико-биохимических исследований у беременных с тяжёлой преэклампсией проведена профилактика реализации хронического ДВС-синдрома путём применения антифибринолитического препарата – транексамовой кислоты.

Практическая значимость: проведение антенатальной профилактики реализации хронического ДВС-синдрома при тяжёлой преэклампсии способствует снижению акушерских кровотечений, материнской, перинатальной заболеваемости и смертности.

Результаты исследования. У беременных с тяжелой преэклампсией в системе гемостаза выявляется достоверное снижение количества тромбоцитов крови (на 40%), повышение АЧТВ (на 40%), повышение уровня ПДФ (на 30%). Эуглобулиновый фибринолиз у беременных с тяжёлой преэклампсией превышал показатели нормы более чем на 30%. Ортофенантролиновый тест был выше в 3 раза, а также отмечается тенденция к гиперкоагуляции, о чём свидетельствуют ускоренное время начала и конца свёртывания (почти в 2 раза) по отношению к контролю, что указывает на наличие хронического ДВС-синдрома.

После применения транексамовой кислоты у женщин с тяжёлой преэклампсией показатели гемостаза стали наиболее близки к показателям женщин с физиологическим течением беременности: уровень тромбоцитов повысился в 1,3 раза по сравнению с показателями до родов, произошло достоверное снижение показателей уровня ПДФ, ПТИ, АЧТВ,

эуглобулинового фибринолиза и ортофенантролинового , что даёт основание утверждать о положительном влиянии транексамовой кислоты на гемостазиологическое звено, о чем свидетельствует снижение частоты гипотонии матки на 50% и предупреждение развития коагулопатического кровотечения.

Научный руководитель

д.м.н., профессор

Каримов А.Х.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список принятых сокращений.....	7
Введение.....	8
Глава 1. Обзор литературы. Система гемостаза при физиологической беременности, при беременности осложнённой тяжёлой преэклампсией.	
1.1. Состояние системы гемостаза у беременных с физиологическим течением беременности.....	11
1.2. Коагуляционное звено у беременных с тяжелой преэклампсией и хроническим ДВС-синдромом.....	17
1.3. Профилактика ДВС-синдрома у беременных с тяжёлой преэклампсией.....	28
1.4. Применение транексамовой кислоты с целью профилактики коагулопатического кровотечения при оперативном родоразрешении.....	30
Глава 2. Материалы и методы исследования.	
2.1. Клиническая характеристика материала исследования.....	34
2.2. Методы исследования системы гемостаза.....	36
2.2.1. Общеклинические методы.....	36
2.2.2. Исследование тромбоцитарного звена системы гемостаза.....	36
2.2.3. Исследование прокоагулянтного звена системы гемостаза.....	37
2.2.4. Исследование фибринолитического звена системы гемостаза....	38
2.3. Статистическая обработка результатов.....	40
Глава 3. Результаты собственных исследований.	
3.1. Клиническая характеристика беременных с тяжелой преэклампсией.....	41
3.2. Некоторые показатели гемостазиологического звена у женщин с	

тяжелой преэклампсией.....	47
3.3. Роды и послеродовой период. Осложнения родов.....	53
3.4. Новорожденные – основные параметры и состояние.....	58
Заключение.....	60
Выводы.....	67
Практические рекомендации.....	69
Список использованной литературы.....	70

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД - артериальное давление

АВР – активированное время рекальцификации

АРД – аномалия родовой деятельности

АФС - антифосфолипидный синдром

АЧТВ - активированное частичное тромбoplastиновое время

ВПА – внутренняя подвздошная артерия

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови

ДРПО – дородовый разрыв плодных оболочек

ИТП – индекс тромбодинамического потенциала

ОТП - обедненная тромбоцитами плазма

ОЦП - объем циркулирующей плазмы

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

ПТИ - протромбиновый индекс

РФМК – растворимый фибрин-мономерный комплекс

САД – систолическое артериальное давление

СЗРП – синдром задержки развития плода

ТК – транексамовая кислота

ТП – тяжёлая преэклампсия

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ФПН - фетоплацентарная недостаточность

ЦИК - циркулирующий иммунокомплекс

ЭГЗ – экстрагенитальные заболевания

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия – это полисистемный синдром, который обычно проявляется повышением АД и протеинурией. Диагноз преэклампсии ставится в 5,8% случаев первобеременных женщин, но всего лишь в 0,4% у женщин со второй беременностью [44]. С гипертензивными нарушениями беременности связано 20-33%, а по некоторым данным до 40% случаев материнской смертности. Уровень перинатальной смертности, связанной с преэклампсией – 13-30% [76].

Преэклампсия характеризуется отсутствием или неполным проникновением трофобласта в спиральные артерии, что приводит к снижению их просвета и последующему развитию плацентарной ишемии. Измененная плацента может провоцировать образование одного или нескольких факторов, разрушающих сосудистые клетки, вызывая дисфункцию многих систем организма.

Тяжёлая преэклампсия сопряжена с высоким риском развития осложнений, как со стороны матери, так и со стороны плода. Со стороны матери: отслойка плаценты, кровоизлияние в мозг, острая почечная недостаточность, сердечная недостаточность, ДВС-синдром, печеночная недостаточность, недостаточность надпочечников, эклампсия. Со стороны плода: задержка развития плода, гибель плода, заболевания и смерть новорожденных.

Преэклампсия - это довольно кратковременное ухудшение состояния пациентки, отражающее временный переход хронического ДВС-синдрома в неустойчивую подострую субкомпенсированную фазу. Она может быстро прогрессировать и перейти в приступ эклампсии, а далее в постэклампсическую кому или геморрагический синдром либо вновь перейти в хроническую стадию ДВС-синдрома [20].

ДВС-синдром является обязательным компонентом тяжелой преэклампсии и эклампсии. Известно, что в основе развития ДВС-синдрома лежит рассеянное свертывание крови в сосудах мелкого калибра, что вызывает блокаду микроциркуляции, хроническую гипоксию, ацидоз и нарушение функции жизненно важных органов. При тяжелой преэклампсии нарушается прежде всего сосудисто-тромбоцитарное звено, происходит активация тромбоцитарной агрегации, имеют место тяжелые поражения эндотелия сосудистой стенки и, таким образом, неизменно развивается тромбогеморрагический синдром [45].

Несмотря на многочисленность проведенных научных исследований в области гипертензивных нарушений при беременности многие вопросы остаются до конца нерешёнными. Так, например, проводимая терапия ДВС-синдрома по ВОЗ дипиридамолом (курантилом) в антенатальном периоде не всегда имеет должный эффект как со стороны матери, так и со стороны новорожденного, имея при этом зачастую значительные осложнения в течение родов и периода новорожденности. Поэтому изыскание новых методов профилактики ДВС-синдрома при тяжелой преэклампсии является актуальным и поможет снизить процент акушерских и перинатальных осложнений [37].

Цель исследования. На основании клинико-биохимических исследований провести антенатальную профилактику хронического ДВС-синдрома при тяжелой преэклампсии.

Задачи исследования:

1. Изучить преморбидный фон и течение беременности у женщин с тяжелой преэклампсией.
2. Изучить показатели хронического ДВС-синдрома при тяжелой преэклампсии во время беременности, родах и послеродовом периоде.

3. Изучить эффективность терапии препаратом транексамовой кислоты с целью профилактики реализации хронического ДВС-синдрома у беременных с тяжёлой преэклампсией.

Материалы и методы исследования.

60 беременных:

1 группа – 20 беременных с традиционным лечением тяжёлой преэклампсии.

2 группа – 20 беременных – с традиционным лечением тяжёлой преэклампсии и добавлением к терапии транексамовой кислотой.

3 группа – 20 беременных с физиологическим течением беременности (контрольная группа).

Методы исследования:

- Общеклинические: сбор анамнеза, осмотр

Лабораторные методы: общий анализ крови, общий анализ мочи, суточная протеинурия, биохимический анализ крови

- Гемостазиограмма (АЧТВ, ПТИ, ПДФ, фибриноген, эуглобулиновый фибринолиз, ортофенантролиновый тест) и время свёртывания крови

- Офтальмоскопия

- Статистические методы

Научная новизна: на основании полученных результатов клинико-биохимических исследований у беременных с тяжёлой преэклампсией проведена профилактика реализации хронического ДВС-синдрома путём применения антифибринолитического препарата – транексамовой кислоты.

Практическая значимость: проведение антенатальной профилактики реализации хронического ДВС-синдрома при тяжёлой преэклампсии способствует снижению акушерских кровотечений, материнской, перинатальной заболеваемости и смертности.

Публикации: по материалам и результатам исследования опубликованы 1 статья и 2 тезиса. Результаты доложены на ежеквартальных собраниях кафедры Акушерства и гинекологии ВОП (2011 – 2014гг.).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Состояние системы гемостаза у беременных с физиологическим течением беременности

Во время беременности происходят адаптационные изменения в системе гемостаза. С одной стороны, создаются необходимые условия для быстрой остановки кровотечения из сосудов плацентарной площадки, с другой – возникают такие реологические условия в межворсинчатом пространстве, которые необходимы для нормального функционирования фетоплацентарного комплекса [7,14].

Во время беременности происходит ряд сложных адаптационных процессов в различных системах, направленных на поддержание гомеостаза в новых изменившихся условиях. Для системы гемостаза такой адаптационной реакцией является повышение коагуляционного потенциала главным образом за счет увеличения концентраций факторов свертывания крови и функциональной активности тромбоцитов. По данным ряда авторов концентрация фибриногена в плазме повышается с 12 недель беременности и достигает пика (4-6 г/л) в конце беременности [36].

Кроме того, постепенно увеличивается активность факторов [VIII, IX, X, XI, XII], составляющих внутренний путь свертывания крови, а также факторов внешнего пути [II, V, VII, X], вызывающих повышение протромбинового индекса (ПТИ). В. Н. Серов и А. Д. Макацария (2001) указывают на то, что агрегационная активность тромбоцитов практически не меняется, а адгезивность тромбоцитов незначительно возрастает. Макацария А.Д. и соавт. отмечают умеренное повышение агрегационных свойств тромбоцитов.

По мнению исследователей, это является важной физиологической реакцией, необходимой для поддержания функционирования фетоплацентарного комплекса и надежной остановки кровотечения после отделения плаценты [48].

Известно, что активация тромбоцитарного звена гемостаза у здоровых беременных носит приспособительный характер и направлена на адаптацию системы гемокоагуляции к возрастающим нагрузкам во время беременности и родов, что исключает возникновение тяжелых коагуляционных дефектов во время отделения плаценты [52].

При изучении системы гемостаза некоторые исследователи выделяют группу беременных, у которых отсутствуют адаптационные изменения, характерные для доношенной беременности. У этих пациенток отмечается изокоагуляция в плазменном звене системы гемостаза, нехарактерная для доношенной беременности. Аналогичные параметры гемостаза выявляют при преждевременных родах, что связывают с незавершенностью адаптационных изменений при недоношенной беременности [47].

Изучение промежуточных изменений системы гемостаза в период между началом срыва адаптационных механизмов гемостаза и реализацией тромботических и геморрагических осложнений может способствовать разработке ранних методов диагностики и профилактики этих процессов [27].

Результаты корректно спланированных исследований свидетельствуют, что в 1 триместре беременности существенных изменений общеоценочных тестов, агрегационно-адгезивных свойств не происходит [3].

По полученным данным, большинство параметров свертывания крови и тромбоцитарной активности отражали высокий коагулянтный потенциал без признаков активации тромбинемии и фибринообразования.

Физиологическая роль АТ-III как ингибитора свертывания в 1 триместре характеризовалась прямой корреляционной зависимостью его активации и концентрации. Фибринолитическая активность и активность ингибиторов фибринолиза и ингибитора активатора плазминогена в 1 триместре существенно не отличались от аналогичных показателей у небеременных женщин. Авторами получены нормативные параметры адгезивных свойств тромбоцитов, которые можно использовать в практической работе для раннего выявления нарушений свертывания, связанных с возможными акушерскими осложнениями в 1 триместре. Известно, что в патогенезе таких состояний как неразвивающаяся беременность, самопроизвольный аборт и др. нарушения коагуляции играют важную роль. Следует учитывать критические значения колебаний отдельных показателей состояния гемостаза, характеризующих тенденции активации свертывания крови по типу ДВС-синдрома или геморрагических диатезов у больных с врожденными и приобретенными дефектами [10].

Результаты многочисленных исследований показали, что во II триместре беременности изменения коагуляционной и агрегационной активности были ранними и наиболее стойкими проявлениями адаптивных изменений гемостаза (относительно данных вне беременности) [21].

Большинство параметров плазменного гемостаза, характеризующих суммарную активность факторов свертывания крови, АЧТВ, АВР, ПТИ и концентрации фибриногена остаются в 1 и 2 триместрах в пределах гемостатической нормы. В пользу относительного преобладания коагуляционного потенциала крови свидетельствует умеренное снижение антитромбиновой активности во 2 триместре беременности при нормальной концентрации данного показателя в крови. Об ускоренном обороте прокоагулянтов в организме в этот период свидетельствует незначительное увеличение содержания неактивного комплекса ТАТ и активации внутрисосудистого фибринообразования не наблюдается [39].

Данные многочисленных исследований свидетельствуют, что наиболее выраженные адаптивные изменения в системе гемостаза происходят в 3 триместре беременности. Наряду с максимальным увеличением активности тромбоцитов наблюдается увеличение суммарной активности факторов свертывания крови по данным АВР, АЧТВ и ПТИ [58].

Авторы отмечают, что сбалансированность коагуляционных и ингибиторных механизмов системы гемостаза в 3 триместре беременности проявляется отсутствием патологической активации свертывания крови, несмотря на ускоренный обмен АТ-III и фибриногена. Количество тромбоцитов на протяжении всей беременности остается одинаковым. Агрегационные свойства в III триместре увеличиваются в 3,3 раза за счет усиления максимальной агрегации T_{MA} и ускорения реакции тромбоцитов на воздействие экзогенных индукторов агрегации. Фибринолитическая активность в 3 триместре снижается за счет максимального увеличения содержания ингибитора активатора плазминогена, при этом фибринолитический потенциал сосудистой стенки остается достаточно высоким. В целом этапное увеличение агрегационных и коагуляционных параметров свертывания крови у беременных к 3 триместру достигает максимальных величин, но не сопровождается активацией внутрисосудистого свертывания крови. Это в основном обусловлено достаточной активностью естественных ингибиторов коагуляции, предотвращающих прогрессирование тромбообразования и потребления основных компонентов свертывания [54].

При неосложненных родах и в раннем послеродовом периоде достигнутый ранее высокий гемостатический потенциал крови обеспечивает сохранность параметров гемостаза на адекватном уровне, включая реакцию на кровопотерю. Данное явление имеет важное значение для объективной оценки срыва компенсации гемостаза, связанной с

кровотечением в родах. Можно предположить два основных механизма свертывания, а именно отсутствие адаптации системы гемостаза при врожденных, наследственно обусловленных заболеваниях и преждевременных родах и срыв компенсации гемостаза при острых и подострых формах ДВС-синдрома с развитием коагулопатии потребления. Таким образом, при физиологически протекающей беременности колебания показателей свертывания крови не выходят за критические пределы допустимых колебаний [50].

Одним из механизмов срыва компенсации гемостаза в родах является развитие острых и подострых форм ДВС-синдрома (отслойка нормально расположенной плаценты, эмболия околоплодными водами, шоковые состояния) при этом развивается выраженный дефицит большинства компонентов свертывания крови [37].

Такие осложнения беременности, как синдром потери плода, гипертензивные нарушения, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), синдром задержки развития плода (СЗРП), могут быть связаны с генетическими и комбинированными формами тромбофилии [33]. Патогенез многих акушерских осложнений связан с нарушением процессов имплантации бластоцисты и плацентации [34]. Развитие и функционирование плаценты представляются многоступенчатым процессом эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий, который нарушается при тромботической тенденции и в случае генетических дефектов свертывания крови. Тромбофилия усиливает протромбические механизмы. В условиях гипефибринолиза происходит десинхронизация процессов фибринолиза и фибринообразования, что может привести к дефектам имплантации бластоцисты и нарушениям инвазии трофобласта. Неполноценная инвазия трофобласта в спиральные артерии ведет к нарушению плацентарной перфузии. [1,51].

В литературе нет единого мнения относительно состояния фибринолитической системы гемостаза в родах. Одни исследователи

полагают, что фибринолитическая активность крови в родах не претерпевают значительных изменений, по мнению других, она не только повышается в родах, но и прогрессивно нарастает в послеродовом периоде. В тоже время имеются данные о снижении в родах антикоагулянтного потенциала крови [12].

При физиологическом течении родов ранний послеродовый период (через 15-20 мин после отделения и выделения последа при средней кровопотере 250 мл) характеризуется дальнейшей активацией системы свертывания крови. При этом имеет место значительное уменьшение АЧТВ со снижением уровня фибриногена, что обусловлено его утилизацией при гемостазе [18]. По мнению Р. Г. Шмакова (2003) увеличение содержания фибриногена и факторов свертывания крови в поздние сроки беременности обуславливает быструю реакцию этих компонентов системы гемостаза в течение родов. Повышенная фибринолитическая активность возвращается к исходному уровню в течение 15-60 мин после отделения и выделения последа. Другие исследователи считают, что для первого и второго периодов характерно подавление фибринолитической активности крови, а ее достоверное повышение происходит через 24 ч после родов [6].

В литературе имеются противоречивые данные относительно сроков нормализации показателей системы гемостаза в послеродовом периоде. Одни авторы обнаружили, что показатели свертывающей системы крови нормализуются к концу первых суток послеродового периода, другие к 6-7-м суткам. Имеются и данные о полной нормализации показателей системы гемостаза только к 3-4 неделе послеродового периода. По мнению ряда исследователей, физиологические изменения в системе гемостаза в конце беременности, в родах и послеродовом периоде можно рассматривать как преморбидный фон для возникновения тромботических и геморрагических осложнений [8].

Таким образом, физиологическая адаптация системы гемостаза является уникальной особенностью беременности. Этапность физиологических изменений заключается в усилении гиперактивности системы гемостаза по мере прогрессирования беременности, а затем в обратном развитии в послеродовом периоде без признаков коагулопатии потребления. Ранние проявления циркуляторной адаптации у беременных с неосложненным течением беременности состоят в увеличении агрегационной и коагуляционной активности тромбоцитов во II триместре. Дальнейшее прогрессирование гиперактивности тромбоцитов и развитие реальной гиперкоагуляции отмечаются в III триместре беременности и в родах. Естественные антитромбины крови [АТ-III, протеин С] компенсируют гиперактивность системы гемостаза во время беременности, предотвращая срыв адаптивных изменений гемостаза по типу патологического внутрисосудистого свертывания крови [29].

От сохранности физиологических адаптивных изменений в системе гемостаза в определенные периоды беременности зависит риск возникновения осложнений сопровождающихся нарушением свертывания крови [30].

1.2. Коагуляционное звено у беременных с тяжелой преэклампсией и хроническим ДВС-синдромом

Понимание механизмов коагуляционного гомеостаза позволяет рассматривать преэклампсию как проявление тромбофилии, которая истощает изначально спровоцированное при беременности прокоагулянтное звено гомеостаза. Срыв компенсаторных возможностей — ДВС - можно рассматривать как печальный финал аутоиммунного процесса. При этом тяжесть деструктивных процессов клеточно-

паренхиматозных элементов далеко не полностью обусловлена поражающим действием тканевой гипоксии, что молниеносно приводит к явлениям полиорганной недостаточности. Агрегатное состояние биологических коллоидов играет значительную роль в модуляции уровня трофики организма в целом. Регуляторным механизмом обеспечения этого процесса является осуществляемый тромбин-плазминовой системой коагуляционно-регенераторный каскад реакций. Эти реакции функционируют во всех биологических средах организма: цитоплазме клеток, соединительной ткани и крови — и обеспечивают два по своей сути противоположных процесса — биокоагуляцию и биорегенерацию [43, 46].

Изменение прокоагулянтов в звене гемостаза, активация тромбоцитарного звена приводят к агрегации тромбоцитов с выделением биологически активных веществ: кининов, простагландинов, катехоламинов и др. Они, в свою очередь, влияют на сосудистую систему.

При замедленном течении крови через разветвления мелких сосудов происходит ее расслоение на плазму и эритроциты, заполняющие разные капилляры. Теряя плазму, эритроциты теряют способность к передвижению и скапливаются в виде медленно циркулирующих, а затем нециркулирующих образований. Происходит стаз, агрегация, а затем и лизис, высвобождается связанный со стромой эритроцитов кровяной тромбопластин. Поступление в кровоток тромбопластина вызывает процесс внутрисосудистого свертывания крови. Выпадающие при этом нити фибрина опутывают глыбки эритроцитов, образуя "сладжи" - комочки, оседающие в капиллярах и еще больше нарушающие однородность структуры крови. Важную роль в развитии "сладж"- феномена играют два взаимосвязанных явления - снижение кровотока и увеличение вязкости крови. Происходит нарушение кровоснабжения тканей и органов [42].

В ответ на активацию системы коагуляции включаются защитные механизмы - фибринолитическая система и клетки ретикулоэндотелиальной системы.

На фоне ДВС крови вследствие повышенного потребления прокоагулянтов и усиления фибринолиза развивается повышенная кровоточивость.

Основными причинами развития ДВС-синдрома в акушерстве являются: эмболия околоплодными водами; шок (геморрагический, анафилактический, септический); отслойка плаценты; преэклампсия тяжелой степени; эклампсия; сепсис; септический аборт; синдром массивной гемотрасфузии; трансфузия несовместимой крови; внутриутробная гибель плода; внематочная беременность; операция кесарево сечение; экстрагенитальные заболевания беременной (пороки сердца, злокачественные новообразования, сахарный диабет, тяжелые заболевания почек и печени). [25,38,63].

ДВС-синдром является обязательным компонентом тяжелой преэклампсии, и других критических состояний. Известно, что в основе развития ДВС-синдрома лежит рассеянное свертывание крови в сосудах мелкого калибра, что вызывает блокаду микроциркуляции, хроническую гипоксию, ацидоз и нарушение функции жизненно важных органов. При прогрессирующей и тяжелой преэклампсии нарушается прежде всего сосудисто-тромбоцитарное звено, происходит активация тромбоцитарной агрегации, имеют место тяжелые поражения эндотелия сосудистой стенки и, таким образом, неизменно развивается тромбогеморрагический синдром [64].

Ухудшение состояния пациентки, наблюдаемое при преэклампсии, свидетельствует об истощении противосвертывающих механизмов (антитромбина III, плазминогена), которые расходуются на инактивацию тромбина и ряда активированных прокоагулянтных факторов [75].

Успехи в области молекулярной генетики, биологии последних десятилетий позволили по-новому оценить многие факты, связанные с патологией гемостаза, включая наследственную предрасположенность к кровотечениям и тромбозам. Тромбофилические нарушения системы гемостаза являются одним из инициальных моментов развития таких осложнений беременности, как невынашивание беременности, синдром потери плода, неудачи экстракорпорального оплодотворения, синдром задержки развития плода, преэклампсия, ДВС- синдром, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты [23,60].

По данным Путиловой Н.В. (2011) наиболее частой причиной нарушений в системе гемостаза является антифосфолипидный синдром (в 35-42% случаев), приводящий не только к таким акушерским осложнениям, как привычное невынашивание беременности, антенатальная гибель плода, синдром задержки внутриутробного развития плода, преэклампсия, но и к рецидивирующим тромбозам различной локализации.

Ляхно И.В. (2012) рассмотрены патогенетические особенности нарушений системы гемостаза у беременных с преэклампсией. На основании анализа данных многочисленных исследований автор сообщает, что значительную роль в развитии коагулопатий при акушерских кровотечениях играет дисбаланс в тромбинплазминовой системе. Автор выделяет следующие причины ДВС: коагулопатия потребления за счет истощения и блокировки факторов коагуляционного каскада; коагулопатия разведения; накопление патологических антикоагулянтов — продуктов деградации фибрин-фибриногена; тромбоцитопения с тромбоцитопатией; повреждение эндотелия с угнетением синтеза простациклина; увеличение проницаемости микроциркуляторного русла и накопление медиаторов синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) [19].

Исследователем, заявившем об огромной роли синдрома ДВС в акушерской практике, был американский ученый Donald G. McKay. Целью исследования, проведенного McKay, являлось доказательство того, что в основе нарушений, приводящих к развитию осложнений беременности, лежит внутрисосудистое свертывание, отложение фибриновых депозитов, что, по мнению автора, вызвано механизмом, аналогичным феномену Санарели-Шварцмана. К результатам данного исследования некоторые ученые вначале отнеслись скептически (Schneider). Однако со временем, после более детального и пристального изучения выводов, сформулированных McKay, предложенные им концепции были признаны основополагающими в развитии учения о ДВС-синдроме в акушерстве.

Большой вклад в развитие учения о ДВС-синдроме внес американский ученый Robert M. Hardaway. Он описал клинические проявления ДВС, среди которых выделил следующие: тенденция к кровоточивости, снижение количества факторов свертывания из-за массивного их потребления, эндогенная активация фибринолизина, артериальная гипотензия. Автор отметил, что ДВС играет важную роль в развитии шоковых состояний.

В начале 50-х годов ДВС-синдром стал рассматриваться как общебиологическая проблема. Большой вклад в развитие учения о ДВС-синдроме внесла М.С. Мачабелли, впервые раскрывшая важнейшие молекулярные механизмы и связи, обратившая внимание на их причинно-следственный характер и объединившая все эти явления в отдельный синдром, который она назвала тромбогеморрагическим. Она также указала на общепатологическую значимость ДВС-синдрома, как своеобразной неспецифической болезни и обосновала стадийность течения данного синдрома.

За последнее время произошло открытие других синдромов (антифосфолипидный синдром, различные варианты генетических тромбофилий: мутация фактора V Leiden, дефицит АТ III, дефицит

протеина С, мутация протромбина и пр.), кроме того, успехи в области биологии и медицины позволили совершенствовать представление о патогенезе ДВС [61, 77].

Учитывая многообразие различных механизмов, протекающих у пациентов с ДВС, единое определение синдрома в течение многих лет оставалось предметом дискуссий и споров. Недавно определение было предложено Международным обществом тромбоза и гемостаза. В этом определении центральная роль в патогенезе ДВС отводится эндотелиальным клеткам, клеткам крови и коагуляционным белкам плазмы. Определение звучит следующим образом: «ДВС — приобретенный синдром, характеризующийся внутрисосудистой активацией коагуляции без специфической локализации и возникающий из-за различных причин. Он может развиваться вследствие повреждения микрососудистого русла; при тяжелом повреждении ДВС может вызвать полиорганную дисфункцию» [14].

Развитие преэклампсии, при которой имеет место возникновение хронических форм ДВС-синдрома, в 75% случаев происходит на фоне тромбофилии, особенно генетически детерминированной, а также на фоне приобретенных дефектов гемостаза (АФС) [80]. При ПОНРП, сопровождающейся, как правило, острым ДВС, наличие генетических дефектов гемостаза отмечается в 80-90% случаев. Таким образом, если помимо традиционных триггеров ДВС в акушерстве (попадание в кровоток тканевого тромбопластина, околоплодных вод, продуктов распада тканей, повреждение эндотелия в результате циркуляции иммунных комплексов, бактериальных и вирусных инфекций и пр.) имеет место генетически обусловленная или приобретенная (АФС) тромбофилия, прогноз намного ухудшается, риск реализации нарушений гемостаза в виде тромбогеморрагических осложнений близок к 100% [28].

Разными авторами предложены различные классификации стадий в течении ДВС-синдрома, хотя в клинической практике синдром ДВС не

всегда проявляется в такой четкой форме. М.С.Мачабели выделяет 4 стадии, Федорова З.Д. и др. (1979), Барышев Б.А. (1981) также выделяют 4 стадии.

Стадии (фазы) ДВС-синдрома:

I стадия — гиперкоагуляция;

II стадия — коагулопатия потребления;

III стадия — гипокоагуляция.

ДВС-синдром классифицируется не только по стадийности развития, но и по скорости развития геморрагических проявлений. Различают следующие формы ДВС-синдрома: хроническая, молниеносная, острая и подострая.

При активации гиперкоагуляции по внешнему пути свёртывания наблюдается быстрое развитие клинических симптомов, возникают особо тяжёлые формы ДВС-синдрома (молниеносная, острая). Активация по внутреннему пути отличается растянутой по времени клинической картиной (хронический ДВС-синдром).

Молниеносная форма чаще всего встречается при такой акушерской патологии, как ТЭЛА, эмболия околоплодными водами, тромбоз брыжеечной артерии.

Острая форма развивается при эмболии околоплодными водами, ПОНРП, разрыве матки, хориоамнионите в родах, шоке любого происхождения, массивной кровопотере и стремительных травматичных родах. К острой форме ДВС-синдрома следует отнести и эклампсию (судорожную и бессудорожную).

Подострая форма, чаще характерная для преэклампсии, непродолжительная (несколько часов или минут). Она, либо переходит в хроническую, либо реализуется в острую форму. Для подострой формы ДВС-синдрома характерно наличие высокой АГ (180/120 мм рт.ст. и выше), олигурии или анурии, геморрагий (петехии), неврологических проявлений (головная боль, нарушение зрения, боли в эпигастральной

области) и болей в правом подреберье в результате напряжения капсулы печени.

Надо сказать, что в эту классическую схему развития синдрома ДВС жизнь вносит свои коррективы и наблюдается множество клинических и лабораторных вариантов синдрома, протекающего индивидуально у каждой больной. Течение синдрома зависит от характера акушерской патологии, вызвавшей кровотечение, сопутствующих соматических заболеваний, особенностей течения беременности и др.

Клинические проявления ДВС-синдрома:

- тромботические явления;
- геморрагический синдром;
- микроциркуляторные нарушения;
- анемия;
- нестабильная гемодинамика;
- шок и формирование шоковых органов.

Менее четко очерчен хронический ДВС-синдром, при котором длительная волнообразнотекущая фибринация протекает с персистирующей тромбинемией, выраженной дисфункцией органов-мишеней при минимальной и зачастую моноорганной геморрагической симптоматикой, но одновременным возникновением тромбозов магистральных вен. Частота ДВС-синдрома при различных видах патологии неодинакова, но он всегда возникает при всех критических и терминальных состояниях [32].

Основные механизмы патогенеза ДВС-синдрома:

- Повреждение тканей. Поступление прокоагулянтов (тканевой фактор) в системный кровоток запускают каскад реакций системы свёртывания крови, прежде всего благодаря активации VII фактора. Происходит образование активного тромбопластина (самая продолжительная фаза гемостаза) при участии плазменных (XII, XI, IX, VIII, X, IV, V) и тромбоцитарных факторов.

- Повреждение эндотелия. Приводит к обнажению коллагена и субэндотелиальной зоны, активации факторов свёртывания контактной фазы и тромбоцитов. Это ведёт к избыточному переходу протромбина в тромбин при действии активного тромбопластина и участии ионов кальция (фактор IV).
- Поражение тромбоцитов и макрофагов. Непосредственная стимуляция тромбоцитов приводит к образованию внутрисосудистых тромбоцитарных микроагрегатов и фибрин-полимера. Тромбин при участии ионов кальция (фактор IV) и фактора тромбоцитов переводит фибриноген в фибрин-мономер. В свою очередь, фибрин-мономер при действии VIII фактора плазмы и тромбоцитарного фактора II превращается в нерастворимые нити фибрина-полимера [49].

Активация системы свёртывания крови любого происхождения приводит к чрезмерному образованию тромбина и пламина, действие которых обуславливает проявления ДВС-синдрома.

У беременных с преэклампсией отмечается нарушение как сосудистого, так и тромбоцитарного звена гемостаза. Исключительная степень тяжести преэклампсии сопровождается развитием HELLP-синдрома. При этом варианте осложнений преэклампсии развивается значительная тромбоцитопения с практически полной утратой кровью способности к образованию тромбов. Понимание расстройств гемостаза на фоне преэклампсии как коагулопатии потребления, вызванной «гуморальным протеазным взрывом» (по З.С. Баркагану), позволило внедрить профилактическое и лечебное использование препаратов низкомолекулярных гепаринов, малых доз ацетилсалициловой кислоты и ингибиторов протеаз в акушерские протоколы. Тем не менее, предотвращение острого фибринолиза с помощью указанных средств не повышает гемостатический потенциал крови. Избыточная кровопотеря в родах приводит к шокогенным реакциям, усугубляющим коагулопатию.

Осуществление гемостаза в острой ситуации требует применения дорогостоящих медикаментов (рекомбинантный фактор VII), может приводить к расширению объема оперативного вмешательства при абдоминальном родоразрешении. Указанные особенности диктуют необходимость поиска новых лечебных подходов для уменьшения кровопотери при кесаревом сечении у женщин с преэклампсией [5,25].

При изучении гемостазиологических взаимосвязей в патогенезе гестационных осложнений установлено, что в основе дезадаптации плацентарного кровообращения лежит развитие генерализованной микроангиопатии и тромбофилии вследствие сердечно-сосудистых, инфекционно-септических, иммунных, метаболических и генетических факторов. Несмотря на многочисленные исследования сегодня остаются неизвестными значимость многих факторов риска и механизмы регуляции патогенеза преэклампсии, СЗРП, ПОНРП, антенатальной гибели плода, преждевременных родов [40,41].

Исследователи из Канады [82,83], рассматривая проблему развития ДВС синдрома у беременных с преэклампсией, предлагают проводить лечебные мероприятия в зависимости от тяжести нарушений в коагуляционной системе и фибринолитической реакция. В своей статье авторы пишут, как ассоциированный с беременностью ДВС может быть диагностирован быстро и какое лечение должно осуществляться в стратегическом плане. При тяжелых случаях развития ДВС синдрома с осложнениями они считают, что удаление плаценты является стержнем к лечению в большинстве случаев, т.к. сам ДВС-синдром может иметь патологические последствия, клинически ухудшая состояние беременной. Также рассматриваются последние события в понимании гемостатических механизмов в плаценте, а также новые терапевтические методы [53].

Исследователи из Сербии Kezić A, Sparić R, Stojimirović B., в своей статье, рассматривая проблему ДВС-синдрома при беременности с преэклампсией, выделяют основной момент в развитии патологии в

коагуляционной системе – это генерализованное нарушение эндотелия, полиорганная дисфункция, приводящая к гематологическим, почечным нарушениям, нарушением функции печени и центральной нервной системы. Авторы описывают случай из практики. У беременной женщины с плохо регулируемой гипертензией, во время беременности развилась преэклампсия, осложнение сопровождалось отслойкой плаценты ДВС с полиорганной дисфункцией. Беременная в ходе хирургического лечения впала в кому, развился острый респираторный дистресс-синдром и почечная недостаточность. В ходе оперативного лечения восстановление функций всех органов было достигнуто, за исключением функции почек, требующих хронического гемодиализа [69].

Патологический процесс при эклампсии начинается с вазоспазма, который ведет к нарушению микроциркуляции и гипоперфузии с развитием дистрофических изменений в жизненно важных органах. В организме беременной женщины происходят генерализованный спазм сосудов, нарушение проницаемости капилляров, выход жидкости и белков в ткани, снижение онкотического давления и объема циркулирующей плазмы, что приводит к развитию отеков, протеинурии и гипертензии [31,52].

Охапкин М.Б. и др. (2011), при анализе историй родов 113 пациенток с тяжелым гестозом, установили, что основными ошибками при лечении преэклампсии и эклампсии были недооценка состояния и отсутствие учета симптомов преэклампсии (19—36%), недостаточная и неадекватная противосудорожная терапия (13—85%), полипрагмазия (56%), большие объемы вводимой жидкости, с преобладанием коллоидов (25,4%), неадекватное обезболивание в родах (82,7%), неадекватная терапия в послеродовом периоде (12—87%). Снижение частоты эклампсии и её осложнений определяется своевременной диагностикой и лечением состояний, предшествующих ее развитию. Чрезвычайно важным является

соблюдение разработанных протоколов ведения пациенток с тяжелой преэклампсией [35].

Продолжительность клинических проявлений ДВС-синдрома может быть более 7–9 ч. Изменения в системе гемокоагуляции, определяемые с помощью лабораторных методов, сохраняются дольше, чем клинические. Поэтому лабораторная диагностика ДВС-синдрома имеет первостепенное значение, именно она позволяет более точно установить степень и форму синдрома, а также выбрать правильное лечение [71].

1.3. Профилактика ДВС-синдрома у беременных с тяжёлой преэклампсией

Поиск наиболее эффективных методов ведения пациенток с ДВС-синдромом и преэклампсией имеет большое практическое значение в снижении частоты и степени тяжести важнейших гестационных осложнений, перинатальной и материнской заболеваемости и смертности [74,78].

Достижения в области клинической иммунологии и гемостазиологии позволили с принципиально новых позиций взглянуть на патогенез гестационных осложнений и разработать принципы профилактики с учетом их патогенетической обоснованности. [24,79].

Основные принципы профилактики и терапии преэклампсии:

1) наиболее эффективной терапией является её профилактика и лечение на самых ранних этапах;

2) учитывая ведущую роль эндотелиальных нарушений в патогенезе преэклампсии, патогенетически оправдано раннее использование антитромботических препаратов — антиагрегантов и антикоагулянтов, при этом предпочтение отдается низкомолекулярным гепаринам;

3) оправдано применение антиоксидантов (токоферол и его аналоги, аскорбиновая кислота) в целях профилактики и лечения легкой преэклампсии, в особенности в условиях их дефицита;

4) при тяжелой преэклампсии применение антиоксидантов не оправдано;

5) заместительная терапия концентратом АТ III является успешной у беременных с гипертензией и СЗРП. АТ III улучшает плацентарный кровоток через повышение антикоагулянтной активности в ворсинах хориона. [13,14].

Огромная роль в профилактике ДВС отводится выделению групп риска, что позволяет проводить мероприятия, снижающие частоту возникновения коагулопатических кровотечений и тромбозов и уменьшающие тяжесть их последствий. На современном этапе основными задачами клинико-лабораторной диагностики ДВС-синдрома должны являться прогнозирование возможных срывов адаптивных механизмов системы гемостаза и прогнозирование осложнений, связанных с развитием и прогрессированием ДВС. Несомненно, важной представляется необходимость учитывать наличие преморбидного фона для развития патологической активации тромбиногенеза: доклинических нарушений адаптивных механизмов системы гемостаза во время беременности и скрытых врожденных дефектов тромбофилической направленности. В связи с этим на современном этапе организации работы медицинских учреждений следует отметить огромную необходимость создания лабораторий, позволяющих проводить весь спектр исследований системы гемостаза [22,38,81].

1.4. Применение транексамовой кислоты с целью профилактики коагулопатического кровотечения при оперативном родоразрешении

Транексамовая кислота (транс-4-аминометил-циклогексан карбоновая кислота) специфически ингибирует действие активатора пламина и пламиногена, обладает гемостатическим действием при кровотечениях, связанных с активацией фибринолиза [68,72,84].

Зайнулина М.С. и соавт., (2011) сообщают о результатах проведенного клинико-лабораторного, эхографического и молекулярно-генетического обследования 40 женщин с ТП и 50 женщин с физиологическим течением беременности. У всех беременных с ТП была выявлена наследственная тромбофилия, причем мультигенные мутации были отмечены в 86,8% случаев. У 89% обследованных с ТП отмечалась активация внутрисосудистого свертывания крови, а также патологическая плазминемия, свидетельствующие об активации фибринолитической системы. В связи с этим, у беременных с ТП развитие геморрагического шока и ДВС-синдрома может произойти при кровопотере, незначительно превышающей физиологическую. Введение транексамовой кислоты при оперативном родоразрешении беременных с ТП позволило достоверно снизить интраоперационную кровопотерю и предотвратить коагулопатическое кровотечение. В связи с этим, авторы рекомендуют: беременным с преэклампсией, наследственной тромбофилией высокого и умеренного риска, а также при выявлении в крови повышения уровня плазмин-а₂-антиплазминового комплекса >200 нг/мл, Д-димера >700 нг/мл и фибронектина >120 мкг/мл показано проведение профилактики коагулопатического кровотечения при оперативном родоразрешении внутривенным введением транексамовой кислоты в дозе 10 мг/кг в момент разреза на передней брюшной стенке с оценкой состояния системы гемостаза после родоразрешения [2,4,13].

Среди причин кровотечений до родов и в родах у женщин с преэклампсией ведущей причиной является ПОНРП. Ее клинические проявления общеизвестны: гипертонус матки, локальная болезненность при пальпации в случае расположения плаценты по передней стенке матки, кровянистые выделения из половых путей различной интенсивности и признаки дистресса (страдания вплоть до антенатальной гибели) плода. В этой ситуации быстрота транспортировки в акушерский стационар и профилактика развития шокогенных реакций матери в комплексе лечебных мероприятий играют определяющую роль. Уменьшение дооперационной кровопотери обеспечивает применение препаратов транексамовой кислоты [15,17,57].

На этапе стационара при подтверждении диагноза прибегают к экстренному абдоминальному родоразрешению. Также не исключена возможность кровотечения на фоне предлежания плаценты. Повторяющиеся эпизоды кровянистых выделений приводят к повышенной нагрузке на систему регуляции агрегантного состояния крови. На фоне гестационного срока менее 34 недель, объема кровопотери до 250 мл и удовлетворительного состояния плода показано пролонгирование беременности. Поэтому своевременное начало использования транексамовой кислоты позволяет продлить беременность до срока лучшей функциональной зрелости плода [24,26,49].

Транексамовая кислота (ТК) (препараты транексам, трексамин, тремин, тренакса, трансамча) обладает мощным антифибринолитическим эффектом. ТК, благодаря специфическому ингибированию активации плазминогена и его превращения в плазмин, оказывает местное и системное гемостатическое действие. Помимо этого, за счет подавления образования кининов и других активных пептидов, участвующих в аллергических и воспалительных реакциях, ТК является противовоспалительным средством. Последнее важно с позиций повышения уровня ССВО в родах через естественные родовые пути или

абдоминальным путем. ТК превосходит по биологической активности и гемостатическому эффекту эписилон-аминокапроновую кислоту в 10–20 раз. Это связано с более устойчивой и прочной молекулярной структурой ТК по сравнению с эписилон-аминокапроновой кислотой. Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация при приеме внутрь достигается через 3 ч. Антифибринолитическая концентрация в различных тканях сохраняется до 17 ч, а в плазме — до 7–8 ч. С профилактической целью возможно назначение по 0,25–0,50 г до 3 раз в сутки на протяжении 5–7 дней. Этот режим может быть использован для профилактики кровотечения в комплексе подготовки к родоразрешению женщин с преэклампсией [8,55,56]. Особенностью ТК, в отличие от других гемостатических средств, является низкий риск тромботических осложнений. Опыт ее использования у беременных не выявил повышения риска тромбозов [16,57].

Известно, что применение ТК перед кардиохирургическими вмешательствами уменьшает объем кровопотери, снижает необходимость в гемотрансфузии и количество послеоперационных осложнений без увеличения риска тромбозов. У гинекологических пациенток с маточными кровотечениями доказано отсутствие тромбогенного эффекта ТК, несмотря на наличие у них такого значимого фактора возникновения тромбозов, как анемия. В акушерской практике ТК используется в комплексе лечения беременных с начавшимся абортom, что позволяет повысить эффективность терапии. В экстренной ситуации ТК назначают внутривенно медленно в дозе 10 мг/кг массы тела (1–2 ампулы по 100 мг транексамовой кислоты в 1 мл) на изотоническом растворе натрия хлорида [7,62,65,66].

Таким образом, проведенный анализ доступных литературных источников показал, что при тяжёлой преэклампсии нарушается прежде всего сосудисто-тромбоцитарное звено, происходит активация

тромбоцитарной агрегации, имеют место тяжелые поражения эндотелия сосудистой стенки и, таким образом, неизменно развивается тромбогеморрагический синдром. Ухудшение состояния пациентки, наблюдаемое при преэклампсии, свидетельствует об истощении противосвертывающих механизмов (антитромбина III, плазминогена), которые расходуются на инактивацию тромбина и ряда активированных прокоагулянтных факторов. Исследователи и ученые находятся в поиске новых подходов к проблеме патогенеза, клиники, диагностики лечения и профилактики кровотечений в последовом и раннем послеродовом периодах, к механизму развития геморрагического шока и ДВС синдрома, к диагностике характера свертывающей системы крови и степени ее адаптации к беременности и, особенно к беременности, осложненной тяжелой преэклампсией [9,11,16,59].

Транексамовая кислота наряду со свежезамороженной плазмой, является основным компонентом инфузионно-трансфузионной терапии при коагулопатических кровотечениях в акушерстве [67,70].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Клиническая характеристика материала исследования

Для выявления особенностей течения беременности и родов у беременных с тяжелой преэклампсией, для определения наиболее значимых факторов риска развития кровотечения в родах, нами проведено обследование 60 беременных, поступивших в родильный комплекс II-й клиники ТМА.

Исходя из цели исследования: провести профилактику реализации хронического ДВС-синдрома у беременных с тяжёлой преэклампсией и поставленных задач, нами было сформировано 3 группы.

1 группа – 20 беременных с тяжёлой преэклампсией и хроническим ДВС синдромом, получавших традиционное лечение.

2 группа – 20 беременных с тяжелой преэклампсией – традиционное лечение с включением в терапию транексамовой кислоты.

3 группа – 20 беременных с физиологическим течением беременности (контрольная группа).

Беременные были распределены по возрасту и паритету (табл. 2.1).

Таблица 2.1.

Распределение беременных по возрасту и паритету

Возраст/паритет	1 группа, n=20	2 группа, n=20	3 группа, n=20 (контрольная)
Возраст, лет	20,2±1,6	21,1±1,7	24,7±3,1
Паритет*	12/8	13/7	5/15

*- в числителе количество первородящих женщин, в знаменателе - повторнородящих, в абсолютных значениях.

Как видно из табл. 2.1. среди наблюдаемых беременных женщин в 1-й группе было 12 (60%) первородящих и 8 (40%) женщин, у которых были вторые и более роды. Во 2-й группе было 13 (65%) первородящих и 7(35%) женщин, у которых были вторые и более роды.

При изучении субъективных ощущений, беременные с тяжелой преэклампсией предъявляли жалобы на: головные боли у 8 (40%) в 1-й группе и 12 (60%) во 2-й, отеки нижних конечностей у 9 (45%) в 1-й и 11 (55%) во второй группе, депрессивное состояние у 2 (10%) в первой группе и 3 (15%) во 2-й, нарушение сна у 4 (20%) в 1-й и 7 (35%) во второй.

Что касается клинических проявлений, характеризующих 20 беременных контрольной группы с нормальным течением беременности, то при равных условиях (возраст, паритет и сроки беременности), жалобы не предъявлялись.

Беременным 1-й группы проводилась традиционная терапия тяжёлой преэклампсии сульфатом магния. Загрузочная доза 4,0 г сухого вещества, вводилась с последующей поддерживающей дозой 1-2 г в час внутривенно дозировано. С целью улучшения микроциркуляции и реологических свойств крови назначали антикоагулянты – гепарин внутривенно или подкожно.

Во 2-й группе, с целью профилактики реализации хронического ДВС – синдрома, помимо традиционного лечения сульфатом магния, проводилась терапия препаратом транексамовой кислоты в дозе 5,0 мл на 5,0 мл физиологического раствора 0,9% в/в медленно. ТК вводили за 30 мин до разреза на передней брюшной стенке при оперативном родоразрешении, или в начале II периода родов.

Пациенткам контрольной группы специфической и профилактической терапии не проводилось.

2.2. Методы исследования системы гемостаза.

2.2.1. Общеклинические методы

Диагноз ТП был выставлен при сроке гестации от 34 до 39 недель по результатам клинико-лабораторных данных: повышения АД до 160/110 мм рт. ст. и выше, суточной протеинурии (3 г/л) и др.

Всем беременным были произведены клинико-биохимические исследования: определение уровня общего белка, АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина и мочевины в сыворотке крови, общие анализы крови и мочи.

Также всем беременным исследовали тромбоцитарное, прокоагулянтное звено ингибиторов свертывания крови и фибринолитическое звено системы гемостаза.

При исследовании системы гемостаза соблюдались следующие принципы. Забор крови проводился сухой иглой из локтевой вены натощак в пластиковые пробирки, без использования жгута и массажа, стабилизация крови достигалась правильным соотношением стабилизирующего раствора (цитрата натрия 3,8 %) и крови с учетом гематокрита: интервал времени между получением крови и ее использованием не превышал 1 часа.

Богатую тромбоцитами плазму (БТП) получали путем центрифугирования цитратной крови при 1500 об/мин в течение 5 минут. Для получения обедненной тромбоцитами плазмы (ОТП) богатую плазму центрифугировали 12 мин при 3000 об/мин.

2.2.2. Исследование тромбоцитарного звена системы гемостаза

Определение количества тромбоцитов в периферической крови проводилась с помощью подсчета тромбоцитов в мазках крови (по Фонно).

Определение агрегации тромбоцитов: метод основан на регистрации изменения оптической плотности БТП после введения в неё различных

индукторов агрегации крови при условии постоянной температуры (37° С) и стандартного перемешивания плазмы. Исследование проводилось на двух канальном агрегометре «Paiton» (Канада) с использованием реактивов фирмы «Dade» (США) и «Реанал» (Венгрия). В качестве индукторов агрегации применялись растворы аденозиндифосфата (АДФ), коллагена. Перечисленные стимуляторы агрегации тромбоцитов являются естественными индукторами, во многом определяющими функциональную активность тромбоцитов у беременных.

АДФ – индуцированная агрегация оценивалась нами как агрегационная активность тромбоцитов. При этом реакция тромбоцитов на действие индуктора зависела от концентрации его при стандартных условиях опыта. Мы применяли высокие концентрации АДФ ($1 \times 10^{-3} \text{M}$) для изучения интенсивности максимальной агрегации при этом считалась необратимая (ирреверзильная) агрегация.

Коллаген – индуцированную агрегацию в наших исследованиях мы применяли для изучения латентного периода агрегации, который давал возможность судить о функциональной возбудимости тромбоцитов, об интенсивности начальной стадии агрегации. Коллаген применялся в концентрации 20-30 мг/мл. Нормальным типом агрегации при стимуляции коллагеном мы считали необратимую однофазную агрегацию, с выраженным латентным периодом агрегации.

2.2.3. Исследование прокоагулянтного звена системы гемостаза

Определение концентрации фибриногена по Рутбергу (1961). Принцип метода заключается в том, что образовавшийся после свертывания плазмы фибрин быстро высушивают и по весу сгустка определяют содержание фибриногена в плазме.

Определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), проводилось для исследования суммарной активности

факторов внутреннего механизма свёртывания крови (I, II, V, VIII, IX, X, XI, XII). Добавление коалина и эритрофосфатида к обедненной тромбоцитами плазме (ОТП) обеспечило стандартизацию контактной и фосфолипидной активности каскада свёртывания крови позволило исключить влияние тромбоцитарного фактора на показатели свёртывания крови.

Определение протромбинового индекса (ПТИ) по Quick, 1966 г.

Определялось время рекальцификации плазмы в присутствии избытка тромбопластина. Таким образом, оценивалось влияние факторов XII, XI, IX и VIII на свертывание крови, которое в этом случае идет по более короткому пути «внешней» активации, с помощью данного теста оценивалась суммарная активность факторов I, II, V, VII и X. Активность тромбопластина тестировалась на смешанных образцах нормальной плазмы (от 5 доноров). Показатель выражался в % к контрольному в зависимости от полученных пропорций.

Сопоставление данных тестов позволило нам провести ориентировочную оценку первой фазы свертывания крови – фазы образования протромбиназы, второй фазы – образование тромбина и третьей фазы- образования фибрина. Кроме того, это позволило провести первичную дифференцировку между нарушениями внутреннего и внешнего пути свертывания крови.

2.2.4. Исследование фибринолитического звена системы гемостаза

Ортофенантролиновый тест (ОФТ) — высокоинформативен, позволяет проводить качественное и количественное определение РФМК в

плазме с небольшим количеством тромбоцитов (дополнительно центрифугируется 20 мин при 4000 об/мин).

Для проведения теста пригоден только солянокислый ортофенантролин. Раствор ортофенантролина 0,033 М (0,78%) смешивается при комнатной температуре в равных количествах (по 0,1 мл) с исследуемой плазмой на предметном стекле и при покачивании определяется время появления в смеси первых хлопьев. Учет ведется в течение 2 мин. Полученные результаты (в секундах) переводят с помощью калибровочной кривой в количество РФМК. Калибровочную кривую получают путем добавления разных концентраций фибринмономера, полученного по методу Радзевич—Ходоровой, к пулу плазмы крови здоровых людей (доноров). В норме хлопья появляются через 120 с; чем быстрее они появляются, тем больше РФМК содержится в исследуемой плазме. Тест более достоверен, чем этаноловый и протаминсульфатный.

В связи с необходимостью срочного получения результатов исследования предпочтение отдавали тем пробам, в которых анализировалась нативная или декальцинированная кровь и которые могли быть выполнены в кратчайшие сроки.

Исследование проводили строго натошак. В нашем исследовании коагулограмму проводили всем беременным во всех трёх группах. Данные сопоставляли с показателями нормы (табл.2.4.).

Из срочных методов, позволяющих оценить отдельные фазы свертывания крови, очевидные преимущества имеют определение АЧТВ, концентрация фибриногена и времени свертывания крови. Срочные методы исследования гемостаза использовали для определения эффективности лечения препаратом ТК.

Таблица 2.4.

Показатели коагулограммы при нормально протекающей беременности

Основные показатели	Норма при беременности
Гематокрит, %	31–39
АЧТВ, сек	32-36
Фибриноген, г/л	4,5-6,0
Тромбоциты, $\times 10^9$	230-270
ПТИ, %	95-110
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	170-240
Ортофенантролиновый тест, мг/мл	3-10

2.3. Статистическая обработка результатов

Полученные данные подвергали статистической обработке, применяя пакет прикладных программ статистического анализа на компьютере IBM Pentium – IV с включением среднеарифметической (M), среднего квадратического отклонения, стандартной ошибки (m), относительных величин (частота в %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию (t) Стьюдента. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$. При этом учитывались существующие указания по статистической обработке данных клинических и лабораторных исследований.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая характеристика беременных с тяжелой преэклампсией

Преэклампсия – не самостоятельное заболевание, а клиническое проявление неспособности адаптационных механизмов материнского организма адекватно обеспечивать потребности развивающегося плода.

Согласно Классификации ВОЗ и Национальным Клиническим рекомендациям диагноз тяжелой преэклампсии устанавливался на основании высокой гипертензии – 160/110 мм рт. ст., протеинурии более 3 г/л и/или клинических признаках надвигающейся эклампсии [Клиническое руководство по ведению больных с гипертензивным синдромом при беременности. Камиллов А. И., Асадов Д. А., Расуль-Заде Ю. Г., Климашкин А. А., 2006 г. – С. 61.].

Табл. 3.1.

Показатели диагностических критериев тяжелой преэклампсии у исследуемых беременных

Показатель	1-я группа, (n=20)	2-я группа, (n=20)	Контрольная группа, (n=20)
САД, мм рт. ст.	166,5±9,3	170,2±6,1	115,4±2,8
ДАД, мм рт. ст.	118,5±4,2	120,5±3,3	75,4±2,8
Порционная протеинурия, г/л	3,12±0,19	3,06±0,27	abs
Суточная протеинурия, г/л	3,74±0,28	3,86±0,29	-
Суточный диурез, мл	1175±54,7	1090±66,8	1945±77,2

Артериальная гипертензия у обследованных нами беременных 1 группы отмечалась в пределах от 155/112 – 178/125 в 1-й группе, составив в среднем $166,5 \pm 9,3 / 118,5 \pm 4,2$ мм рт.ст. Суточный диурез у беременных 1-й группы колебался в пределах от 1150 до 1200 мл, составив в среднем $1175 \pm 54,7$ мл. Суточная протеинурия составила в среднем – $3,74 \pm 0,28$.

Во 2й группе у беременных с тяжелой преэклампсией наблюдалась артериальная гипертензия, которая была в пределах 160/115 – 180/126 мм рт.ст, составив в среднем $170 \pm 6,1 / 120,5 \pm 3,3$ мм рт.ст. Суточный диурез у женщин во 2 группе составил $1090 \pm 66,8$ мл. Суточная протеинурия составила в среднем $-3,86 \pm 0,29$.

Средние цифры артериального давления в контрольной группе составляли $115,4 \pm 2,8 / 75,4 \pm 2,8$ мм рт.ст.

Приведенные выше цифры свидетельствуют о прямой связи степени тяжести преэклампсии с уровнем артериальной гипертензии и уровнем протеинурии. По сравнению со средним АД в контрольной группе, у женщин с ТП показатели были выше таковых на 50,1% ($P < 0,05$).

При более подробном изучении значений указанных клинико-биохимических показателей крови у беременных с тяжелой преэклампсией и контрольной группой становится более очевидной разница в биохимических показателях крови (табл. 3.2).

Как видно из представленных ниже данных, у беременных с тяжелой преэклампсией были достоверно снижены уровень гемоглобина, гематокрита, отмечалась более ускоренная СОЭ, достоверная гипопроteinемия.

Таблица 3.2.

Клинико-биохимические лабораторные данные в обследуемых группах

Показатели	1-я группа, (n=20)	2-я группа, (n=20)	Контрольная группа, (n=20)	P*
Кровь				
НВ, г/л	80,3±2,7	76,2±2,4	89,8±3,2	>0,05
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,1±0,3	2,9±0,5	3,9±0,4	>0,05
Ht, %	28,5±1,0	27,3±1,2	34,7±1,1	<0,05
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,4±0,9	7,3±1,1	5,6±0,5	<0,05
СОЭ, мм/ч	22,8±0,9	23,4±0,8	17,2±0,7	>0,05
АЛТ	0,47±0,14	0,41±0,19	0,38±0,09	>0,001
АСТ	0,21±0,1	0,19±0,09	0,18±0,05	>0,001
Общий белок, г/л	54,5±1,8	56,4±1,3	71,2±2,8	<0,001
Билирубин	12,6±2,4	13,1±2,2	11,7±2,1	>0,001
Мочевина, ммоль/л	7,1±0,3	8,1±0,8	4,5±1,8	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	45,7±2,3	48,1±1,7	43,5±2,1	<0,001
Моча				
Относительная плотность	1022,5±6,8	1019,3±4,7	1014,2±6,3	>0,05
Лейкоциты в поле зрения	1-3±2	2-4±1	1-2±1	>0,05
Цилиндры гиалиновые в поле зрения	1-2±1	1-2±1	Abs	>0,05

*Примечание: P - достоверность различий между показателем у беременных с тяжелой преэклампсией и контролем.

Известно, что наличие экстрагенитальной патологии является неблагоприятным фоном для развития акушерских осложнений во время беременности и родов (табл. 3.3).

Таблица 3.3.

Соматические заболевания у беременных обследуемых групп

Заболевания	1-я группа, (n=20)		2-я группа, (n=20)		Контрольная группа, (n=20)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Анемия	19	95	18	90	6	30
Хронический пиелонефрит	4	20	2	10	1	5
Хронический тонзиллит	3	15	4	20	-	-
Варикозная болезнь	2	10	3	15	1	5
Болезни ССС	4	20	3	15	-	-
ХАГ	2	10	3	15	-	-
ОРИ во время беременности	2	10	2	10	1	5

Анализ сопутствующих заболеваний у беременных с ГП показал, что практически у всех беременных отмечалась анемия: в первой группе – у 19 (95%), во второй - у 18 (90%), тогда как в группе контроля данная патология наблюдалась только у каждой третьей - 6 (30%).

Обращает на себя внимание наличие хронических очагов инфекции у беременных с ГП. Так, хронический пиелонефрит отмечался - у 4 (20%) в 1-й, у 2 (10%) во 2-й группе, тогда как данная патология в контрольной группе наблюдалась в 4 и 2 раза реже по сравнению с 1 и 2 группами. Хронический тонзиллит отмечался у 3 (15%) женщин с тяжёлой преэклампсией в 1-й группе и 4 (20%) во второй, в то время, как у женщин контрольной группы хронический тонзиллит не наблюдался.

Перенесенную ОРИ во время беременности в наблюдаемых группах у женщин с ТП отмечали в 2 раза чаще, по сравнению с группой контроля.

Заболевания ССС встречались у 7 (25,1 %) женщин: в 1-й - 4 (20%) и 3 (15%) во 2-й группе беременных, что, вероятно могло явиться способствующим фоном для развития ТП. ХАГ отмечалась исключительно у женщин с ТП – у 2 (10%) в 1-й группе и у 3 (15%) – во второй, что в свою очередь даёт основание предполагать, что ХАГ является одной из основополагающих факторов для развития ТП.

У женщин с ТП часто возникают офтальмологические осложнения (табл.3.3).

Таблица 3.3.

Результаты офтальмоскопии у исследуемых беременных

Патология	1-я группа, (n=20)		2-я группа, (n=20)		Контрольная группа, (n=20)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Ангиопатия сетчатки	3	15	2	10	-	-
Отек макулы	4	20	2	10	-	-
Ангиопатия сетчатки, сочетанная с отёком макулы	1	5	-	-	-	-

Такое осложнение, как отёк макулы у исследуемых женщин с ТП развилось у 4 (20%) в 1 группе и у 2 (10%) женщин. Ангиопатия сетчатки отмечалась у 3 (15%) женщин в первой группе и у 2 (10%) женщин во второй. Сочетанное осложнение отмечалось в 1 (5%) случае у женщин в первой группе. Изменений со стороны сосудов глазного дна у женщин в контрольной группе не отмечалось.

Таким образом, фоном для развития ТП является наличие анемии практически у всех исследуемых женщин, хронических очагов инфекции -

практически у каждой третьей исследуемой женщины и наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы практически у каждой второй, проявляющиеся варикозным расширением вен и хронической артериальной гипертензией с изменением картины сосудов глазного дна в виде ангиопатии сетчатки, отека макулы.

Нам представилось интересным проанализировать течение всего периода гестации у беременных с развитием в последующем ТП и с вероятным определением преспондирующих факторов ТП (табл. 3.4.)

Таблица 3.4.

Особенности течения беременности у исследуемых беременных

Вид осложнения	1-я группа, (n=20)		2-я группа, (n=20)		Контрольная группа, (n=20)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Рвота беременных	12	60	8	40	2	10
Угроза выкидыша	6	30	4	20	1	5
Хронические ВМИ	6	30	5	25	3	15
ФПН	4	20	5	25	-	-
СЗРП	2	10	3	15	-	-
Крупный плод	2	10	3	15	1	5

Самым частым осложнением беременности у женщин с ТП явилась рвота, отмеченная у 12 (60%) в 1-й группе, и 10 (50%) - во 2-й, которую можно считать предвестником ТП. Угроза выкидыша отмечалась у 6 (30%) 1-й группы и 4 (20%) - во 2-й. Хроническая ВМИ наблюдалась у беременных в 1-й группе у 6 (30%) и у 5 (25%) - во 2-й, в то время как у женщин контрольной группы хроническая ВМИ была выявлена только у каждой 6-й (15%) женщины.

Синдром задержки развития плода (СЗРП) был отмечен у 2 (10%) в 1-й группе и 3 (15%) во 2-й, а ФПН встречалась у каждой 5-й и 4-й женщины в 1-й и 2-й группах соответственно, в то время, как у женщин в контрольной группе данной патологии не отмечалось, что даёт основание констатировать, что ТП приводит к нарушению маточно-плацентарно-плодового кровотока, что, в свою очередь, приводит к СЗРП.

Следовательно, можно констатировать, что рвота беременных в первом триместре может явиться мощным предиктором развития в последующем ТП. У каждой 3-4-й беременной гестация развивается на фоне хронической ВМИ и угрозы прерывания в различные сроки. У каждой 4-5-й женщины отмечается развитие признаков ФПН с последующим СЗРП. Таким образом, осложненное течение беременности у беременных с ТП наблюдалось значительно чаще, чем в контрольной группе.

3.2. Некоторые показатели гемостазиологического звена у женщин с тяжелой преэклампсией

Среди патологических состояний во время беременности нарушения сосудистого тонуса и гипертензивные состояния занимают одно из ведущих мест в акушерской практике.

ТП является актуальной проблемой настоящего времени, т.к. вызывает серьезные осложнения беременности и родов, приводит к увеличению перинатальной смертности, которая по литературным данным колеблется от 27–45%.

Известен факт нарушений показателей гемостаза у беременных с ТП, характерными проявлениями которого являются показатели, свидетельствующие о развитии хронического ДВС-синдрома.

Исходя из этого, тактика ведения беременности и родов у пациенток с ТП должна быть основана на определении патогенетических вариантов

нарушения системы материнской гемодинамики. В связи с этим нам показалось особенно важно изучить показатели гемостаза у беременных с ТП с целью предродовой подготовки и после проведенной комплексной терапии.

Состояние прокоагулянтного и тромбоцитарного звена гемостаза у беременных с ТП оценивалось, в первую очередь, по индивидуальным изменениям отдельных показателей, характеризующих общую свертываемость, концентрацию фибриногена, активность прокоагулянтов (АЧТВ), протромбиновый индекс, ортофенантролиновый тест, эуглобулиновый фибринолиз, количество тромбоцитов (табл. 3.5).

Данные коагулограммы, представленные в табл. 3.5. показывают, что концентрация фибриногена у беременных 1-й и 2-й групп наблюдения до родоразрешения при исследовании оказалась достоверно повышенной ($4,38 \pm 0,16$) - в 1-й, ($4,47 \pm 0,35$) - во 2-й по сравнению с контрольной ($3,95 \pm 0,62$) $p < 0,05$.

У беременных с преэклампсией в системе гемостаза выявлено достоверное снижение количества тромбоцитов крови - $160,6 \pm 20,6$ в 1-й, $165,2 \pm 21,8$ во 2-й и $275,0 \pm 18,3$ соответственно в контрольной.

Наблюдаемые у беременных с ТП подобные гематологические сдвиги вызывают нарушение окислительно-восстановительных процессов в организме женщины и тем самым создают более благоприятные условия для развития как острого, так и хронического ДВС синдрома.

АЧТВ в группах беременных с ТП было достоверно выше, чем в группе контроля, как и ПДФ ($p < 0,05$).

Эуглобулиновый фибринолиз у беременных 1 и 2 групп был выше 240 мин, что достоверно выше по сравнению с показателями у женщин контрольной группы, у которых этот показатель составлял 180 ± 10 мин.

Ортофенантролиновый тест у женщин с ТП был достоверно выше, по сравнению с группой контроля и был равен $26,0 \pm 2,0$ мг/мл и $25,0 \pm 2,0$

мг/мл в 1-й и 2-й группах соответственно, в то время как в группе контроля этот показатель составлял $8,0 \pm 2,0$ мг/мл.

ПДФ в 1-й и 2-й группах был выше на 33% и 31% соответственно по сравнению с показателем в контрольной группе.

Таблица 3.5.

Основные показатели системы гемостаза у наблюдаемых беременных до родоразрешения

Показатель системы гемостаза	1-я группа, (n=20)	2-я группа, (n=20)	Контрольная группа, (n=20)	(P)
Фибриноген, г/л	$4,38 \pm 0,16$	$4,47 \pm 0,35$	$3,95 \pm 0,62$	<0,05
АЧТВ, сек	$48,6 \pm 2,4$	$49,3 \pm 1,4$	$34,1 \pm 2,5$	<0,05
Протромбиновый индекс, %	$111,1 \pm 2,4$	$113,2 \pm 2,8$	$106,8 \pm 3,3$	<0,05
Количество тромбоцитов, 10^9 /л	$160,6 \pm 20,6$	$165,2 \pm 21,8$	$275,0 \pm 18,3$	<0,05
ПДФ, мкг/мл	$26,3 \pm 1,5$	$25,9 \pm 1,7$	$19,8 \pm 0,6$	<0,05
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	> 240	> 240	180 ± 10	<0,05
Ортофенантролиновый тест, мг/мл	$26,0 \pm 2,0$	$25,0 \pm 2,0$	$8,0 \pm 2,0$	<0,05

Исследование системы гемостаза повторно проводилось в течение первых 24 часов после родоразрешения (табл. 3.6).

Анализируя данные можно с уверенностью констатировать положительные сдвиги на фоне проведенного лечения. Показатели коагулограммы как в 1-й, так и во 2-й группе претерпели изменения, особенно во 2-й группе, в которой пациенткам с целью профилактики акушерских кровотечений применялась транексамовая кислота.

Так после родоразрешения фибриноген в 1-й группе ($4,84 \pm 0,16$), во 2-й ($4,68 \pm 0,22$), т.е. у женщин второй группы он снизился на 31%. Ортофенантролиновый тест после родоразрешения во 2-й группе снизился в 1,5 раза, по сравнению с результатами до родоразрешения, а у женщин 1-й группы всего в 1,1 раза.

Таблица 3.6.

Основные показатели системы гемостаза у исследуемых женщин после родоразрешения

Показатель системы гемостаза	1-я группа, (n=20)	2-я группа, (n=20)	Контрольная группа, (n=20)	(P)
Фибриноген (г/л)	$4,84 \pm 0,16$	$4,68 \pm 0,22$	$4,25 \pm 0,62$	<0,05
АЧТВ (сек)	$41,2 \pm 1,7$	$37,1 \pm 1,2$	$34,1 \pm 2,5$	<0,05
Протромбиновый индекс, (%)	$109,2 \pm 2,6$	$105,9 \pm 2,5$	$101,8 \pm 3,3$	<0,05
Количество тромбоцитов, $10^9/\text{л}$	$184,2 \pm 12,4$	$213,7 \pm 9,6$	$265,0 \pm 18,3$	<0,05
ПДФ, мкг/мл	$24,2 \pm 1,2$	$19,7 \pm 0,7$	$16,4 \pm 0,6$	<0,05
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	> 240 мин	205 ± 10	170 ± 10	<0,05
Ортофенантролиновый тест, мг/мл	$22,0 \pm 1,5$	$16 \pm 2,0$	$6,0 \pm 1,5$	<0,05

АЧТВ – до родоразрешения - ($48,6 \pm 2,4$) в 1-й, ($49,3 \pm 1,4$) во 2-й, и после родоразрешения ($41,2 \pm 1,7$) в 1-й, ($37,1 \pm 1,2$) во 2-й ($p < 0,05$), что на 36,5% ниже и приближался к данным контроля ($34,1 \pm 2,5$).

Протромбиновый индекс составил – до родоразрешения ($111,1 \pm 2,4$) - в 1-й группе и ($113,2 \pm 2,8$) во 2-й, и после родоразрешения ($109,2 \pm 2,6$) в 1-й и ($105,9 \pm 2,5$) во 2-й ($p < 0,05$).

Количество тромбоцитов также значительно претерпело изменения в 1-й группе до родов – $160,6 \pm 20,6$ и $184,2 \pm 12,4$ после родоразрешения. Во 2-й – до родов $165,2 \pm 21,8$ и $213,7 \pm 9,6$ после.

Эуглобулиновый фибринолиз после родов снизился до 205 ± 10 мин у женщин, получивших терапию ТК, тогда, как у женщин 1-й группы изменений в результатах анализа не произошло.

Таким образом, можно констатировать, что после родоразрешения у женщин 1-й группы результаты гемостазиологических анализов претерпели положительные изменения по отношению к контролю, но, всё же, несколько хуже, в сравнении с результатами анализов у женщин 2-й группы. У последних, изученные показатели гемостаза после родоразрешения стали наиболее близки по значениям к показателям контрольной группы. Так уровень тромбоцитов во 2-й группе повысился в 1,3 раза по сравнению с показателями до родов. Также произошло достоверное снижение показателей уровня ПДФ, ПТИ, АЧТВ, эуглобулинового фибринолиза и ортофенантролинового теста. Это даёт основание утверждать о положительном влиянии ТК на гемостазиологическое звено.

Также нами были изучены показатели времени свертываемости крови до и после родоразрешения (табл. 3.7).

Таблица 3.7.

Показатели времени свертываемости крови у беременных с ТП до и после родоразрешения

Время свертываемости крови, мин	1-я группа, (n=20)	2-я группа, (n=20)	Контрольная группа, (n=20)
До родоразрешения	2 мин 19 сек - 2 мин 54 сек*	2 мин 26 сек - 2 мин 52 сек*	4 мин 23 сек – 5 мин 04 сек*
После родоразрешения	3 мин 08 сек – 3 мин 45 сек*	4 мин 16 сек – 4 мин 52 сек*	5 мин 36 сек – 6 мин 07 сек*

* $P < 0,05$ по сравнению 1 и 2 группы к контрольной

Сопоставление результатов исследования показателей свертываемости крови у беременных, позволяет сделать вывод о том, что при беременности на фоне ТП отмечается тенденция к гиперкоагуляции, о чём говорит время свёртываемости (2 мин 19 сек - 2 мин 54 сек) - в 1-й и (2 мин 36 сек - 2 мин 52 сек) - во 2-й группе по отношению к контрольной (4 мин 23 сек – 5 мин 04 сек). После родоразрешения у женщин обеих исследуемых групп с ТП время свёртываемости несколько претерпело изменения: у женщин 2-й группы время свёртываемости приблизилось к нормальным показателям, в то время как у женщин первой группы время свёртываемости говорило за гиперкоагуляцию.

Выявленные изменения в системе гемостаза у беременных послужили основанием для включения в комплексную терапию данного патологического процесса противотромбических препаратов. С целью улучшения коагуляционных свойств крови и уменьшения акушерских осложнений в течение беременности, во время родов и во время операции кесарево сечение проводили лечение: дициноном (2-4 мл во время КС, или во втором периоде родов), контрикалом (от 10000 до 40000 тыс.ед во время КС, или во втором периоде родов).

Таким образом, изменения показателей гемостаза у беременных с ТП, характерны для лабораторной картины хронического ДВС-синдрома, проявляющейся повышением концентрации фибриногена, относительным снижением активности прокоагулянтов (АЧТВ), протромбинового индекса, повышением значений ортофенантролинового теста, времени эуглобулинового фибринолиза, и значимым снижением количества тромбоцитов. При беременности на фоне ТП отмечается тенденция к гиперкоагуляции, о чём свидетельствуют ускоренное время начала и конца свёртывания по отношению к контролю.

3.3. Роды и послеродовой период. Осложнения родов.

Проведенные исследования в предыдущем разделе показали, что у каждой женщины из исследуемых групп беременность протекала на фоне различной экстрагенитальной патологии. Выявлены различные осложнения беременности и в родах. С учётом тяжести состояния настоящей беременности, степени готовности родовых путей была разработана тактика родоразрешения (табл. 3.8).

Таблица 3.8.

Родоразрешение у исследуемых женщин

Роды	1-я группа, (n=20)		2-я группа, (n=20)		Контрольная группа, (n=20)		Всего, (n=60)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Преждевременные роды	6	30	4	20	-	-	10	16,7
Срочные роды	14	70	16	80	20	100	50	83,3
Через естественные родовые пути	5	25	8	40	20	100	33	55
Кесарево сечение	15	75	12	60	-	-	27	45

Следует отметить высокую частоту преждевременных родов у беременных с ТП, что обусловлено индукцией. Роды в срок произошли у большинства исследуемых.

В обеих наблюдаемых группах женщин с ТП превалировало оперативное родоразрешение путем операции кесарево сечение по экстренным показаниям со стороны матери (табл. 3.9).

Таблица 3.9.

Показания к операции кесарево сечение у исследуемых женщин

Показания	1-я группа, (n=20)		2-я группа, (n=20)		Всего, (n=40)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Неэффективность терапии артериальной гипертензии	12	60	10	50	22	55
ПОНРП	2	10	2	10	4	10
Дистресс плода	1	5	-	-	1	2,5

Показанием к проведению операции кесарево сечение в основном явились неэффективная терапия артериальной гипертензии и отсутствие готовности родовых путей к ближайшему родоразрешению *per vias naturalis* - 1-й группе у 12 (60%) женщин, во 2-й у 10 (50%) женщин.

Средняя продолжительность операции в 1 –й группе составила в среднем 77 ± 4 мин, во 2-й группе - 62 ± 3 мин.

Течение родов у беременных с ТП протекало с осложнениями (табл. 3.10). Наиболее часто роды осложнялись дородовым разрывом плодных оболочек (ДРПО) – у 5 (25%) в первой и 4 (20%) во второй группе родильниц, в то время как у женщин контрольной группы ДРПО наблюдался у 2 (10%) женщин.

В 1-й группе ПОНРП развивалась практически у каждой третьей женщины - у 6 (30%), а во 2-й группе - у 4 (20%) женщин.

Гипотоническое кровотечение было достоверно чаще в 1-й группе исследованных – в 1,5 раза, что, вероятно и обусловило в дальнейшем повышенный объем кровопотери.

Таблица 3.10.

Осложнения родов и послеродового периода у беременных с ГП

Вид осложнения	1-я группа, (n=20)		2-я группа, (n=20)		Контрольная группа, (n=20)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ДРПО	8	40	7	35	2	10
ПОНРП	5	25	4	20	-	-
Ручное отделение последа	1	5	1	5	-	-
Гипотоническое кровотечение	3	15	2	10	-	-

Наши исследования показали, что ранний послеоперационный период осложнился развитием гипотонического кровотечения в 10% случаев (табл. 3.11).

Таблица 3.11.

Интра- и послеоперационные осложнения, связанные с кровотечением

Вид осложнения в послеоперационном периоде	1-я группа, n=20	2-я группа, n=20	Всего, n=40
Гипотоническое кровотечение во время КС	2 (10%)	1 (5%)	3 (7,5%)
Кровотечение в первые 24 ч после операции	1 (5%)	1 (5%)	2 (5%)
Релапаротомия по поводу кровотечения	1 (5%)	-	1 (2,5%)

Так, в 1-й группе во время операции КС гипотоническое кровотечение развилось у 2 (10%) женщин из них только у одной кровотечение было остановлено консервативными методами, а в другом случае традиционные консервативные методы борьбы с кровотечением были неэффективны, что явилось показанием для экстирпации матки с последующей перевязкой ВПА. Во 2-й группе кровотечение наблюдалось у 1 (5%) женщины, которое удалось купировать консервативными методами, включая дополнительное введение ТК.

Таблица 3.12.

Общий объем кровопотери во время родоразрешения

Объём кровопотери, мл	1 группа (n=20)	2 группа (n=20)	Контрольная группа (n=20)
	735,1±226,7	631,2±195,3	250,3±34,3

Таким образом, общий объём кровопотери у исследуемых женщин обеих групп с ТП был достоверно выше, по сравнению с кровопотерей у женщин контрольной группы, а в свою очередь, общая кровопотеря при родоразрешении женщин с ТП получивших терапию транексамовой кислотой достоверно ниже по сравнению с кровопотерей при родоразрешении женщин 1-й группы.

Из выше представленных данных следует, что у женщин, получивших терапию ТК, гипотоническое кровотечение наблюдалось в 2 раза реже, чем у женщин, получивших исключительно традиционное лечение ТП.

Ведение послеоперационного периода у всех пациенток было одинаковым (на вторые сутки проводили инфузионную терапию,

стимуляцию перистальтики кишечника, введение анальгетических и утеротонических средств и других препаратов по показаниям).

Длительность пребывания родильниц в стационаре была обусловлена наличием у них экстрагенитальной и акушерской патологии, также наличием осложненного течения послеродового/послеоперационного периода, проявляющегося метроэндометритом - у 1(5%) женщины в 1-й группе, анемией III степени у 4(20%) женщин в первой группе и у 2(10%) – во второй группе. Нагноение послеоперационных швов наблюдалось у 1(5%) женщины в первой группе. Таких осложнений, как метроэндометрит и нагноение послеоперационных швов не наблюдалось у женщин второй группы.

Таблица 3.13.

Течение послеродового/послеоперационного периода

Патология	1-я группа, n=20	2-я группа, n=20	Всего, n=40
Метроэндометрит	1 (5%)	-	1 (2,5%)
Анемия III степени	4 (20%)	2 (10%)	6 (15%)
Нагноение швов на передней брюшной стенке	1 (5%)	-	1 (2,5%)

Таким образом, анализ течения послеродового/послеоперационного периода показал, что наиболее часто встречающимся отягощающим фактором, приведшим к увеличению длительности пребывания родильниц в стационаре, была анемия тяжёлой степени, что вероятно связано с объёмом кровопотери во время родоразрешения. Из вышеуказанного

видно, что анемия III степени встречалась в 2 раза реже у женщин 2-й группы, что вероятно связано с применением у них транексамовой кислоты.

3.4. Новорожденные – основные параметры и состояние

Наблюдение за новорожденными в динамике раннего неонатального периода показало, что доношенными родились всего 83,3% (50), а в остальных 16,7% (10) случаев – недоношенными в связи с преждевременными родами по показаниям со стороны матери. При этом, частота недоношенных детей была более высокой в первой группе – 30%, во 2-й частота недоношенности составила – 20%, в то время как среди новорожденных от женщин контрольной группы недоношенных не было.

Практически все дети в 1 и 2 группах родились в асфиксии различной степени тяжести, обусловленной недоношенностью и наличием у матери ТП, а также сопутствующей экстрагенитальной и акушерской патологией (табл. 3.13).

Таблица 3.13.

Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар при рождении

Оценка по шкале Апгар	1 группа, (n=20)	2 группа, (n=20)	Контрольная группа, (n=20)	Всего, (n=60)
8-10 баллов	2 (10%)	3 (15%)	18 (90%)	23 (38,3%)
6-7 баллов	9 (45%)	12 (60%)	2 (10%)	23 (38,3%)
4-5 баллов	7 (35%)	5 (25%)	-	12 (20%)
3 и менее баллов	2 (10%)	-	-	2 (3,3%)

Всего родилось 60 детей в трёх группах. В 1-й группе в асфиксии средней и тяжёлой степени родилось 9 (45%) детей, во второй группе - 5 (25%) детей, в то время как у женщин контрольной группы в асфиксии лёгкой степени родилось 2 (10%) детей, а в асфиксии средней и тяжёлой степени новорожденных не было.

Анализ массы новорожденных показал, что средняя масса в обеих группах была $2952,1 \pm 87,0$ г в 1-й и $3110,0 \pm 61,8$ г во 2-й группе, а в контрольной группе средняя масса новорожденных составляла $3341,2 \pm 94,7$ г.

Таким образом, можно сделать вывод, что средняя масса новорожденных в группах женщин с ТП достоверно ниже, по сравнению со средней массой новорожденных в контрольной группе, что вероятнее всего обусловлено нарушением маточно-плацентарно-плодового кровотока при ТП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тяжёлая преэклампсия является актуальной проблемой настоящего времени, так как вызывает серьезные осложнения беременности и родов, приводит к увеличению перинатальной смертности, которая по литературным данным колеблется от 27–45%. По данным ВОЗ уровень перинатальной смертности, связанной с преэклампсией составляет 13-30% [76].

Преэклампсия – это полисистемный синдром, который обычно проявляется повышением АД и протеинурией. Диагноз преэклампсии ставится в 5,8% случаев первобеременных женщин и всего лишь в 0,4% у женщин со второй беременностью [64].

Особую значимость имеют вопросы верификации тяжёлой преэклампсии, являющейся наиболее распространенным и тяжелым осложнением беременности, в патогенезе которого ведущую роль играют нарушения в системе гемостаза.

Частота тяжёлой преэклампсии по материалам официальной статистики увеличилась, несмотря на существенные достижения в изучении этиологии, патогенеза и разработку новых методов профилактики и лечения этого осложнения беременности, и составляет 20-59% [41]. Рост частоты тяжёлой преэклампсии объясняется улучшением диагностики, неблагоприятными социальными факторами, недостаточным и нерациональным питанием, несоблюдением рекомендаций врача [11].

Целью нашего исследования явилось проведение антенатальной профилактики хронического ДВС-синдрома при тяжёлой преэклампсии на основании клинико-биохимических исследований.

Учитывая цель исследования, перед нами встал вопрос о решении следующих задач:

1. Изучить преморбидный фон и течение беременности у женщин с тяжелой преэклампсией.
2. Изучить показатели хронического ДВС-синдрома при тяжёлой преэклампсии во время беременности, родах и послеродовом периоде.
3. Изучить эффективность терапии препаратом транексамовой кислоты с целью профилактики реализации хронического ДВС-синдрома у беременных с тяжёлой преэклампсией.

Исходя из цели исследования и поставленных задач, было сформировано 3 группы.

1 группа – 20 беременных с тяжёлой преэклампсией и хроническим ДВС синдромом, получавших традиционное лечение тяжёлой преэклампсии.

2 группа – 20 беременных с тяжелой преэклампсией – традиционное лечение тяжёлой преэклампсии с включением в терапию транексамовой кислоты.

3 группа – 20 беременных с физиологическим течением беременности (контрольная группа).

Береженным 1-й группы проводилась традиционная терапия тяжёлой преэклампсии сульфатом магния. Загрузочная доза 4,0 г сухого вещества, вводилась с последующей поддерживающей дозой 1-2 г в час внутривенно дозировано. Кроме того, с целью улучшения микроциркуляции и реологических свойств крови назначали антикоагулянты – гепарин внутривенно или подкожно.

Во 2-й группе, с целью профилактики реализации хронического ДВС-синдрома, помимо традиционного лечения, проводилась терапия препаратом транексамовой кислоты в дозе 5,0 мл на 5,0 мл физиологического раствора 0,9% в/в медленно. Транексамовую кислоту при оперативном родоразрешении вводили за 30 мин до разреза на передней брюшной стенке, или в начале II периода родов.

Пациенткам контрольной группы специфической и профилактической терапии не проводилось.

При изучении паритета исследуемых нами женщин, можно констатировать, что тяжёлая преэклампсия достоверно чаще встречается у первобеременных женщин (62,5%), по сравнению с повторнобеременными (37,5%), что согласуется с данными литературы [63].

Анализируя возраст беременных, выявлено, что женщины с тяжёлой преэклампсией были младше женщин контрольной группы в среднем на 4,5 года, что косвенно подтверждает мнение большинства авторов о риске возникновения гипертензивных нарушений у женщин более младшего возраста.

При анализе показателей уровня АД подтверждена прямая связь степени тяжести преэклампсии с уровнем артериальной гипертензии и уровнем протеинурии. Среднее АД у женщин с физиологическим течением беременности, по сравнению со средними показателями АД у женщин с ТП было ниже таковых на 50,1%.

У беременных с тяжёлой преэклампсией по сравнению с показателями женщин с физиологическим течением беременности были достоверно снижены уровень гемоглобина (на 13%), гематокрита (на 20,5%), отмечалась более ускоренная СОЭ (в 1,4 раза), достоверная гипопроотеинемия (на 23%).

Фоном для развития ТП является наличие анемии практически у всех исследуемых женщин, хронических очагов инфекции - практически у каждой третьей исследуемой женщины и наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы практически у каждой второй, проявляющиеся варикозным расширением вен и хронической артериальной гипертензией.

Рвота беременных в первом триместре может явиться мощным предиктором развития в последующем тяжёлой преэклампсии. У каждой 3-4-й беременной гестация развивается на фоне хронической ВМИ и угрозы

прерывания в различные сроки. У каждой 4-5-й женщины отмечается развитие признаков фетоплацентарной недостаточности с последующим развитием синдрома задержки развития плода. Таким образом, осложненное течение беременности у женщин с тяжёлой преэклампсией наблюдалось значительно чаще, по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности.

Как известно, в основе преэклампсии с современных позиций – лежит поражение эндотелия сосудов, а результаты осмотра глазного дна могут опосредованно говорить о состоянии сосудистой стенки во всем организме. Такое осложнение, как отёк макулы у исследуемых женщин с тяжёлой преэклампсией развилось в 15% случаев. Ангиопатия сетчатки отмечалась у 12,5%. Сочетанное осложнение отмечалось в 1 (2,5%) случае у женщины с тяжёлой преэклампсией. Изменений со стороны сосудов глазного дна у женщин в контрольной группе не отмечалось.

Тактика ведения беременности и родов у пациенток с тяжёлой преэклампсией должна быть основана на определении патогенетических вариантов нарушения системы материнской гемодинамики. В связи с этим нам показалось особенно важно изучить показатели гемостаза у беременных с тяжёлой преэклампсией с целью предродовой подготовки и после проведенной комплексной терапии.

Изменения показателей системы гемостаза у беременных с тяжёлой преэклампсией характерны для лабораторной картины хронического ДВС-синдрома, проявляющейся повышением концентрации фибриногена (на 12% по сравнению с показателями женщин с физиологическим течением беременности), увеличением АЧТВ (на 43%), увеличением протромбинового индекса (на 5%), повышением значений ортофенантролинового теста (в 3 раза), повышением времени эуглобулинового фибринолиза (в 1,5 раза), и значимым снижением количества тромбоцитов (на 40%).

При беременности на фоне тяжёлой преэклампсии отмечается тенденция к гиперкоагуляции, о чём свидетельствуют практически в 2 раза ускоренное время свёртывания крови (2 мин 22 сек – 2 мин 53 сек) по отношению к контролю (4 мин 23 сек – 5 мин 04 сек).

Для клинической практики важное значение имеет своевременное распознавание повышенной склонности к нарушениям в системе гемостаза. В то же время следует отметить, что до последнего времени диагностировать хроническую форму ДВС синдрома наиболее трудно. В литературе последних лет большое внимание уделялось острой форме ДВС и коагулопатии потребления [14].

Диагностика хронически протекающего ДВС синдрома возможна на основе анализа изменений в системе гемостаза, при котором признаки реальной гиперкоагулопатии или гиперагрегации тромбоцитов сочетаются с признаками циркуляции в кровотоке промежуточных продуктов превращения фибриногена в фибрин и внутрисосудистых агрегатов тромбоцитов [28].

Анализируя результаты исследования, и сопоставляя их с данными литературы, можно убедительно констатировать, что акушерские кровотечения всегда сопровождаются нарушениями в системе гемостаза, а именно хроническим ДВС синдромом [7].

Уже накоплен достаточный мировой и отечественный опыт использования ТК в лечении акушерских кровотечений, при различных оперативных вмешательствах в акушерстве, однако в Республике Узбекистан подобных исследований не проводилось.

Транексамовая кислота (транс-4-аминометил-циклогексан карбоновая кислота) специфически ингибирует действие активатора пламина и пламиногена, обладает гемостатическим действием при кровотечениях, связанных с активацией фибринолиза [68,72,84].

Анализируя полученные нами данные можно с уверенностью констатировать положительные сдвиги на фоне проведенного лечения.

Показатели коагулограммы после родоразрешения у женщин с тяжёлой преэклампсией претерпели положительные изменения, особенно у женщин, получивших, с целью профилактики акушерских кровотечений, терапию транексамовой кислотой.

После родоразрешения у женщин с тяжёлой преэклампсией время свёртываемости несколько изменилось: у женщин получивших терапию транексамовой кислотой время свёртываемости приблизилось к нормальным показателям (4 мин 16 сек – 4 мин 52 сек), в то время как у женщин с традиционным ведением тяжёлой преэклампсией время свёртываемости говорило за гиперкоагуляцию (3 мин 08 сек – 3 мин 45 сек).

Показаниями к проведению операции кесарево сечение в основном явились неэффективная терапия артериальной гипертензии и отсутствие готовности родовых путей к ближайшему родоразрешению *per vias naturalis*.

Наиболее частым осложнением у исследуемых женщин с тяжёлой преэклампсией явилась преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты: в 30% случаев у женщин с традиционным ведением беременности и в 20% случаев у женщин, получивших терапию транексамовой кислотой.

Применение антифибринолитических средств позволяет ингибировать чрезмерную активацию фибринолитической системы, что значительно снижает кровоточивость тканей во время и после операции, в результате сокращается объём кровопотери и потребность в трансфузии донорских эритроцитов.

Общий объём кровопотери у женщин с тяжёлой преэклампсией ($735,1 \pm 226,7$ мл) был достоверно выше ($P < 0,05$), по сравнению с кровопотерей у женщин с физиологическим течением беременности ($250,3 \pm 34,3$ мл), а в свою очередь, общая кровопотеря при родоразрешении женщин с тяжёлой преэклампсией, получивших терапию транексамовой

кислотой ($631,2 \pm 195,3$ мл), достоверно ниже по сравнению с кровопотерей при родоразрешении женщин с традиционным ведением тяжёлой преэклампсии.

Следует отметить, что введение транексамовой кислоты при оперативном родоразрешении беременных с тяжёлой преэклампсией позволило достоверно снизить интраоперационную кровопотерю и предотвратить коагулопатическое кровотечение.

Осуществляемая нами терапия практически оказалась эффективной, что выразалось в повышении уровня тромбоцитов в 1,3 раза по сравнению с показателями до родов, достоверном снижении показателей уровня ПДФ, ПТИ, АЧТВ, эуглобулинового фибринолиза и ортофенантролинового теста. Также хотелось бы отметить, что у женщин, получивших терапию транексамовой кислотой, гипотоническое кровотечение наблюдалось в 2 раза реже, чем у женщин, получивших традиционное лечение тяжёлой преэклампсии.

ВЫВОДЫ

1. Фоном для развития тяжёлой преэклампсии является наличие анемии различной степени тяжести (92,5%), хронических очагов инфекции (33,3%) и наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы (40%), проявляющиеся варикозным расширением вен и хронической артериальной гипертензией с изменением картины сосудов глазного дна.
2. У беременных с тяжелой преэклампсией в системе гемостаза выявляется достоверное снижение количества тромбоцитов крови (на 40%), повышение АЧТВ (на 40%), повышение уровня ПДФ (на 30%). Эуглобулиновый фибринолиз у беременных с тяжёлой преэклампсией превышал показатели нормы более чем на 30% (более 240 мин по сравнению со 180 ± 10 мин). Ортофенантролиновый тест был выше в 3 раза, а также отмечается тенденция к гиперкоагуляции, о чём свидетельствуют ускоренное время начала и конца свёртывания (почти в 2 раза) по отношению к контролю, что указывает на наличие хронического ДВС-синдрома.
3. После родоразрешения женщин с традиционным ведением тяжёлой преэклампсии гемостазиологические анализы претерпели положительные изменения по отношению к контролю, но имели место клинические осложнения, проявляющиеся гипотоническим кровотечением в 10% случаев с последующей релапаротомией в первые 24 часа по поводу коагулопатии в 5% случаев. После применения транексамовой кислоты у женщин с тяжёлой преэклампсией показатели гемостаза достоверно не отличались от группы контроля: уровень тромбоцитов повысился в 1,3 раза по сравнению с показателями до родов, произошло достоверное снижение показателей уровня ПДФ (с $25,9 \pm 1,7$ мкг/мл до $19,7 \pm 0,7$ мкг/мл), ПТИ (с $113,2 \pm 2,8\%$ до $105,9 \pm 2,5\%$), АЧТВ (с $49,3 \pm 1,4$ сек до $37,1 \pm 1,2$ сек),

эуглобулинового фибринолиза (с 240 мин до 205 ± 10 мин) и ортофенантролинового теста (с $25,0 \pm 2,0$ мг/мл до $16 \pm 2,0$ мг/мл), что даёт основание утверждать о положительном влиянии транексамовой кислоты на гемостазиологическое звено, о чем свидетельствует снижение частоты развития коагулопатического кровотечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оценку состояния тромбоцитарного, коагуляционного и фибринолитического звеньев гемостаза и выбор тактики ведения больных с тяжёлой преэклампсией следует проводить, исследуя показатели фазы тромбинообразования (АЧТВ, ПТИ, фибриноген) и особенно важно - показатели фибринолиза (эглобулиновый фибринолиз, ортофенантролиновый тест). Прогрессирующее их нарастание свидетельствует о переходе хронической стадии ДВС-синдрома в острую.
2. При родоразрешении у женщин с тяжёлой преэклампсией с выявленными нарушениями в гемостазиограмме, с целью снижения риска развития коагулопатического кровотечения, необходимо введение антифибринолитического препарата – транексамовой кислоты 5,0 мл на 5,0 мл 0,9% физиологического раствора в/в струйно за 30 мин до предполагаемого разреза при проведении кесарева сечения или в начале II периода родов, а также повторение дозы при повышенной кровоточивости тканей во время операции.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авруцкая В.В., Орлов В.И., Пономарева А.Ю., Крукиер И.И., Вишина А.В. Изменения в эндотелиальной системе сосудов беременных при гестозе. // Росс. вестник акушера-гинеколога. -2007. -Том.1. -С.1-7.
2. Агаркова Т.А. Перинатальные исходы у беременных с тромбофилией при проведении гепаринопрофилактики: Автореф. дис. ...канд.мед.наук. - Омск, 2011.- 26 с.
3. Айламазян Э.К., Зайнулина М.С. Наследственная тромбофилия: дифференцированный подход к оценке риска акушерских осложнений //Акуш. и гин.- 2010.-№3.-С.3-9.
4. Айламазян Э.К., Зайнулина М.С., Петрищев Н.И. Роль тромбофилии в развитии акушерской патологии //Акуш. и гин.- 2007.-№5.-С.38-42.
5. Айрапетов Д.Ю., Ордиянц И.М. Репродуктивное здоровье женщин с невынашиванием беременности, связанное с гомологией генов НЛА класса II у супругов //Росс. вестн. акуш.-гин.- 2010.-№1.-С. 64-66.
6. Башмакова Н.В., Путилова Н.В. Рациональная противотромботическая терапия у пациенток с различными формами тромбофилий в прегравидарный период и во время беременности //Росс. вестник акушера-гинеколога.-2011.-№5.-С.49-53.
7. Бикмуллина Д.Р. Молекулярно-генетические и биохимические показатели риска коагулопатического кровотечения у беременных с гестозами и его профилактика: Автореф. дисс... канд.мед.наук.-СПб, 2010.-23 с.
8. Бикмуллина Д.Р. Применение транексамовой кислоты с целью профилактики коагулопатического кровотечения при оперативном

родоразрешении / Бикмуллина Д.Р., Зайнулина М.С. // Журн. Акуш. и женских болезней. - 2009. - Том LVIII, Вып. 5. - С. 97- 98.

9. Бикмуллина, Д.Р.и др. Тромбофилия: этиологический фактор или патогенетический аспект осложненного течения беременности? // Журнал акушерства и женских болезней. - 2010. - Том LIX, Вып. 1. - С. 18-30.

10. Большакова О.А. Поэтапное лечение гормональных и гемостазиологических нарушений у пациенток с привычным невынашиванием беременности ранних сроков: Автореф. дис. канд. мед. наук.-Барнаул, 2005.- 24с.

11. Демин Г.С. Генетические аспекты предрасположенности к гестозу // Журн. акушерства и жен. болезней. 2007. - Т. 56, № 4. - С. 74-86.

12. Долгов В.В., Свирин П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза.-М.-2005.- 237 с.

13. Зайнулина М.С., Ващукова Е.С., Бикмулина Д.Р. Профилактика интраоперационных коагулопатических кровоточений при гестозе // Журнал акушерства и женских болезней.-2009.-№4.-С.3-8

14. Краснопольский В.И., Мельников А.П., Бокарев И.Н. Современные проблемы нарушений гемокоагуляции в акушерстве //Росс.вестн. акуш.-гинеколог.- 2010.-№2.-С.20-27.

15. Корнюшина Е.А. Клинико-патогенетическое обоснование применения курантила и флуксипарина у беременных с невынашиванием и тромбофилией: Автореф. дисс... канд.мед.наук.- СПб, 2011.-24 с.

16. Корнюшина, Е. А. Нарушения системы гемостаза, методы их коррекции и исходы беременности у больных с невынашиванием и тромбофилией / Е.А. Корнюшина, М.С. Зайнулина // Журнал акушерства и женских болезней. - 2008. - Т. LVII, № 4. - С. 89-95.

17. Крючко Д.С., Шифман Е.В. Влияние магниальной терапии, проводимой матери по поводу преэклампсии, на новорожденного //Акуш. и гин.-2013.-№5.-С.23-30

18. Кунешко Н.Ф. Патогенетическое обоснование и основные принципы противотромбической и противогеморрагической терапии беременных с отслойкой хориона: Автореф. дисс... канд.мед.наук.-М., 2010.- 25 с.
19. Ляхно И.В. Управление системой гемостаза у беременных с преэклампсией: фокус на акушерских кровотечениях// Медицина неотложных состояний.- 2012.-№ 3 (42).-С.23-27.
20. Клинические аспекты преэклампсии // Российский вестник акушера-гинеколога, 2011.-N 4.-С.29-35.
21. Макаров О.В., Керчелаева С.Б., Бурденко М.В. Клинические и гемостазиологические особенности течения беременности у женщин с различным генезом угрозы ее прерывания// Российский вестник акушера-гинеколога.- 2012.-N 4.-С.4-7.
22. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акимшина С.В. Патогенез и профилактика тромботических осложнений при применении заместительной гормональной терапии //Акуш.и гин. - 2007.-№2.-С.66-70.
23. Макацария А.Д. и др . Роль генетической тромбофилии в структуре тромботических осложнений у гинекологических больных высокой группы риска в периоперационном периоде //Мед. науки. -2008.- № 1.- С. 7.-15
24. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Применение низкомолекулярного гепарина в акушерской, гинекологической и онкологической практике // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7. – №6. – С. 557-565.
25. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Применение низкомолекулярного гепарина при тромбофилических состояниях в акушерской практике // Русский мед. журн. – Спец. номер «Мать и дитя». – 2005. – Т.13. – №1 (241). – С. 1130-1138.
26. Малышева О.В., Беспалова О.И. Невынашивание беременности и полиморфизм генов системы свертывания крови//Журн. акуш.и жен. бол. - 2007.-№1.-С.21-27.

27. Маматкасимов А.М., Рустамова У.Х. Генетические тромбофилии в акушерстве //Бюл. ассоц. Врачей Узбекистана.-2010.-№1.- С.58-60.
28. Медведев Б.И., Синдюкова Е.Г. Клинико-биохимические предикторы развития преэклампсии //Акуш. и гин.-2013.-№5.-С.30-36.
29. Мельников А.П. Рациональная антикоагулянтная терапия при беременности / Мельников А.П., Петрухин В.А., Половинкина И.А. // Рос. вестник акушерства и гинекологии. – 2010. – №1. – С. 23-28.
30. Момот А.П., Молчанова И.В., Цхай В.Б. Новые фармакологические возможности купирования массивных акушерских кровотечений //Гемотол. и трансфузиол.2010.-№1.-С.3-11.
31. Мурашко А.В., Красиков Н.В. Хроническая венозная недостаточность и беременность //Акуш. и гин.- 2011.-№1.-С.17-21.
32. Мурашко Л.Е., Файзуллин Л.З., Бадоева Ф.С. Содержание гомоцистеина, фолатов и витамина В 12 в крови беременных с преэклампсией//Акуш. и гин.-2012.-№4.-С.22-25.
33. Озолия Л.А. Профилактика венозных тромбозов и тромбофилий в акушерстве и гинекологии //Росс. вестник акушера-гинеколога.-2011.-№5.- С.98-101.
34. Озолия Л.А. Профилактика венозных тромбозов и тромбофилий после гинекологических операций //Consilium medicum .-2005.-№8.-С.81-84.
35. Охапкин М.Б.Хитров М.В.Гурьев Д.Л.Брянцев М.А. Эклампсия в современном акушерстве // Российский вестник акушера-гинеколога.- 2011.-№4.-С.73-76.
36. Петрухин В.А., Гурьева В.М., Павлова Т.В. Плацентарная недостаточность у беременных с артериальной гипертензией и возможности ее коррекции//Росс. вестник акушера-гинеколога.-2011.-№5.- С.81-84.

37. Петрухин В.А., Мельников А.П. Влияние препарата «Курантил» на состояние внутриаплацентарного кровотока // Гинекология. - 2007. - №9. - С. 32-34.
38. Путилова Н.В. Тромбофилии и беременность. Прогнозирование перинатальных осложнений и оптимизация тактики ведения // Акуш. и гин. - 2011. - № 4. - С.31-35.
39. Радзинский В. Е., Соловьева А. В. Беременность и врожденные тромбофилии // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2011. — №3(47). — С. 18-23
40. Радзинский В.Е., Иткес А.В., Галина Т.В. и др. Корреляция различных форм гестоза с генотипом по гену GРIНа цепи интегрина // Акушерство и гинекология. - 2001. - № 6. - С.53-56.
41. Савельева Г.М., Курцер М.А. Некоторые аспекты патогенеза преэклампсии у беременных // Акуш. и гинекология. - 2010. - №6. - С.4-9
42. Салов И.А., Глухова Т.Н., Чеснокова Н.П. Дисфункция эндотелия как один из патогенетических факторов расстройств микроциркуляции при гестозе. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2006. - Том.6. - №6. С.4-9.
43. Саруханов В. М. Оценка нарушений гемостаза и их коррекция для снижения риска массивной кровопотери в акушерстве: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2002. - 24 с.
44. Сидорова И.С., Габибов А.Г., Никитина Н.А., Бардачова А.В. Новые данные о генезе гестоза и оценке степени его тяжести // Акушерство и гинекология. — 2006. - №6. - С. 10-14.
45. Сидорова И.С., Зарубенко Н.Б., Гурина О.И. Современная тактика лечения пациенток с преэклампсией различной степени тяжести // Акуш и гин. - 2011. - №6. - С.42-46.
46. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к ведению беременных с артериальной гипертензией и преэклампсией // Акуш. и гин. - 2013. - №2. - С.35-40.

47. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Современный взгляд на проблему преэклампсии. Аргументы и факты//Акуш. и гин.-2013.-№5.-С.10-16
48. Сидорова И.С.Зарубенко Н.Б.Гурина О.И. Особенности центральной гемодинамики как причина и возможная основа прогноза осложнений беременности // Акушерство и гинекология.-2011.-№6.-С.42-46.
49. Сирожитдинова С.С.Особенности интегральных гематологических индексов при угрозе ранней потери беременности //Патология.-2009.-№1.-С.55-57.
50. Стародубцева Н.Л., Попов А.А., Николаев Е.Н. и др. Поиск воспроизводимых биомаркеров для диагностики преэклампсии //Акуш. и гин.-2013.-№2.-С.10-17.
51. Султанов С.Н., Нишанова Ф.П. Роль тромбофилии в акушерстве и гинекологии //Вестник Ташкентской медицинской академии .- 2011.-№1.-С.143-145.
52. Сухих Г.Т., Вихляева Е.М., Холин А.М. Преэклампсия в акушерском анамнезе – фактор последующего материнского сердечно-сосудистого риска// Тер. Арх.-2009.-№10.-С.5-9.
53. Трофимова Е.А.,Габидулина Т.В., Агаркова Т.А. Гомоцистеин, полиморфизмы гена MTHFR и осложнения беременности //Акуш. и гин.- 2011.-№2.-С.8-13.
54. Цхай В.Б. и др. Влияние комплексной патогенетической терапии преэклампсии на исходы и длительность пролонгированной беременности//Акуш. и гин.-2011.-№8.-С.36-42
55. Цхай В.Б.,Глызина Ю.Н. Спонтанный разрыв матки по задней стенке при доношенной беременности у ранее нерожавшей пациентки //Акуш. и гин.-2013.-№5.-С.103-106.
56. Чулков В.С., Сеницын С.П., Вереина Н.К. Течение беременности и родов, показатели гемостаза у женщин с избыточной массой тела и ожирением //Акуш.и гин.- 2011.-№1.-С.22-26.

57. Шевченко Ю.Л. и др. Кровосберегающий эффект транексамовой кислоты.// Фарматека -2008; 16.-С. 17-25.
58. Яшук А.Г., Масленников А.В., Тимершина И.Р. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при беременности: признаки нормы и патологии //Росс.вестн. акуш.-гинеко.- 2010.-№4.-С.17-19
59. Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, Smulian JC. Placental abruption in term and preterm gestations: evidence for heterogeneity in clinical pathways. //Obstet Gynecol. – 2006.-Vol.107(4).-P.785-92.
60. Bennett SA, Bagot CN, Arya R.Pregnancy loss and thrombophilia: the elusive link.//Br J Haematol. -2012.- Vol.157(5).-P.529-42.
61. Cordoba I, Pegenaute C, González-López T Risk of placenta-mediated pregnancy complications or pregnancy-related VTE in VTE-asymptomatic families of probands with VTE and heterozygosity for factor V Leiden or G20210 prothrombin mutation.//Eur J Haematol.- 2012.-Vol.30. [Epub ahead of print]
62. Delabranche X, Boisramé-Helms J, Asfar P. Microparticles are new biomarkers of septic shock-induced disseminated intravascular coagulopathy//Intensive Care Med.- 2013.-39(10).- P.1695-703.
63. El-Sherbiny W, Nasr A, Soliman A.Metalloprotease (ADAM12-S) as a predictor of preeclampsia: correlation with severity, maternal complications, fetal outcome, and Doppler parameters.// Hypertens Pregnancy.- 2012.-31(4)-P.442-50.
64. Elvan-Taspınar A., Franx A. Central hemodynamics of hypertensive disorders in pregnancy // Am. J. Hypertens. -2007.-Vol. 17, №10.-P. 941-946.
65. Hall D.R. Abruptio placentae and disseminated intravascular coagulopathy. //Semin Perinatol.- 2009; 33 (3).- P. 189-95.
66. Hoffmann E, Hedlund E, Perin T Is thrombophilia a risk factor for placenta-mediated pregnancy complications?//Arch Gynecol Obstet.- 2012.-Vol. 28. [Epub ahead of print]

67. Ikezoe T, Takeuchi A, Chi S Effect of recombinant human soluble thrombomodulin on clinical outcomes of patients with coagulopathy after hematopoietic stem cell transplantation.// Eur J Haematol.- 2013.- 17. doi: 10.1111/ejh.12188. [Epub ahead of print]
68. James AH, McLintock C, Lockhart E. Postpartum hemorrhage: when uterotonics and sutures fail //Am J Hematol.- 2012 .-Vol.87.-S.16-22.
69. Kezić A, Sparić R, Stojimirović B, Milenković V.Multiorgan dysfunction in a gravid woman with placental abruption and disseminated intravascular coagulation //Srp Arh Celok Lek. -2007.-135(7-8).-P.465-7.
70. Larciprete G, Gioia S, Angelucci PA. Single inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes//J Obstet Gynaecol Res.- 2007 .-33(4).- P.423-30.
71. Leonhardt G. Thrombolytic therapy in pregnancy / G. Leonhardt et al. // J. of Thrombosis a. Thrombolysis.- 2006. - Vol. 21(3). - P. 360S-370S.
72. Lin J. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a metaanalysis / J. Lin, P. August // Obstetrics a. Gynecology. -2011. - Vol. 105, № 1. - P. 182-192.
73. Mathlouthi N, Ben Ayed B. Prospective study of 45 cases of disseminated intravascular coagulation//Tunis Med. -2012.-90(10).- P.692-7.
74. Moini A, Tadayon S, Tehranian A Association of thrombophilia and polycystic ovarian syndrome in women with history of recurrent pregnancy loss //Gynecol Endocrinol. - 2012 Mar 28. [Epub ahead of print]
75. Myers J., Mires G. In preeclampsia, the circulating factors capable of altering in vitro endothelial function precede clinical disease // Hypertension.- 2005. - Vol. 45, № 2. - P. 258-263.
76. National High Blood Pressure Education Program: Working Group report on high blood pressure in pregnancy (<http://www.guidline.gov/>). – 2012.
77. O'Riordan M.N. Haemostasis in normal and abnormal pregnancy / M.N.O'Riordan, J.R.Higgins // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2008. - Vol. 17, №3.-P. 385-396.
78. Randrianarisoa E., Kopp H.G., Balletshofer B.M. Management of disseminated intravascular coagulopathy with direct factor Xa inhibitor

rivaroxaban in Klippel-Trénaunay syndrome//Blood Coagul Fibrinolysis.- 2013.-24(7).-P.66-70.

79. Shevell T, Malone FD. Management of obstetric hemorrhage. //Semin Perinatal.- 2003 Feb;27(1).-P.86-104.

80. Shoenfeld Y. Etiology and pathogenetic mechanisms of the anti-phospholipid syndrome unraveled.// Trends in Immunology.- 2003; 24 (1).-P. 5-7.

81. Sibai B.M. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia / B.M.Sibai // Obstet. Gynecol. - 2005. - Vol. 105, № 2. - P. 402-410.

82. Thachil J, Toh C.H. Disseminated intravascular coagulation in obstetric disorders and its acute haematological management // Blood Rev.-2009.-23(4).- 167-76.

83. Toh C.H., Hoots W.K., on behalf of the SSC (Sn Disseminated Intravascular Coagulation of the ISTH: The scoring system of the scientific and standardisation committee on disseminated intravascular coagulation of the international society on thrombosis and haemostasis: A 5-year overview. //J Thromb Haemost.- 2007; 5.-P. 604-606.

84. Wiwanitkit V. Correlation between plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and preeclampsia: an appraisa // Arch, of Gynecology a. Obstetrics. 2006. - Vol. 273, № 6. - P. 322-324.Yalinkaya A. The relationship between thrombophilic mutations and preeclampsia: a prospective case control stule / A. Yalinkaya et al. // Annals of Saudi Medicine. - 2006. - Vol. 26, № 2. - P. 105-109.